

Université Louis Pasteur, Strasbourg I

THESE

Pour l'obtention du titre de Docteur de l'Université Louis Pasteur
Discipline : *Sciences de la Vie et de la Santé*
Aspect cellulaire et moléculaire de la biologie
Spécialité: *Neurosciences*

Présentée et soutenue publiquement le 12 novembre 2008

Par

Jennifer FRANCOIS

**Conséquences fonctionnelles d'une lésion de la boucle
entorhino-hippocampique**

Application à l'épilepsie temporelle et à la schizophrénie

Jury

Dr Christophe BERNARD
Pr Marie-José FREUND-MERCIER
Pr Christian MARESCAUX
Dr Astrid NEHLIG
Pr Terence O'BRIEN
Dr Marie-France SUAUD-CHAGNY

Rapporteur externe
Rapporteur interne
Membre invité
Directrice de thèse
Membre invité
Rapporteur externe

Remerciements

Le travail présenté dans cette thèse a été réalisé dans le laboratoire INSERM U666 « Physiopathologie clinique et expérimentale de la schizophrénie ».

J'adresse tout d'abord mes remerciements au Professeur Jean-Marie Danion pour m'avoir permis de réaliser ce travail de thèse au sein de son unité.

Je souhaite aussi remercier tout particulièrement les membres de mon jury : Mme le Prof. Marie-José Freund-Mercier, Mme le Dr Marie-Françoise Suaud-Chagny, Mr le Dr Christophe Bernard Mr le Prof. Christian Marescaux et Mr le Prof. Terence O'Brien, pour avoir bien voulu accepter de lire et de juger ce travail de thèse.

Je tiens ensuite à exprimer ma profonde gratitude au Dr Astrid Nehlig qui en plus de m'avoir accueillie à bras ouverts dans son équipe m'a accompagnée, soutenue et conseillée tout au long de ce travail. J'aimerais la remercier tout particulièrement pour la qualité de son encadrement, son écoute dans tous les domaines qu'ils soient scientifiques et personnels et sa constante disponibilité. Je tiens également à la remercier d'avoir toujours cru en moi et d'avoir su me le montrer dans les moments difficiles ainsi que dans les moments (assez fréquents) où je suis entrée dans son bureau avec mon regard penaud et cette fameuse phrase « il faudrait qu'on discute..... ». Pour tout cela, de tout cœur merci.....

Je tiens à exprimer maintenant mes plus sincères remerciements à tout ceux sans qui cette thèse ne serait probablement pas ce qu'elle est :

A Estelle, pour son calme dans les moments difficiles, sa rigueur et sa capacité à toujours mettre le doigt sur ce petit truc qui manque.... Je tiens à la remercier également pour son aide précieuse lors des expériences in vivo et surtout pour les clips des années 80 et les petites blagounettes en powerpoint qui ont souvent rempli de bonne humeur et de rire notre bureau.

A Arielle, un GIGANTESQUE merci pour ses qualités artistiques (particulièrement concernant les couleurs rouge, jaune et verte,...), pour ses heures passées au sein de la pièce noire avec pour seule compagnie MCID (qu'elle adore) et pour ce côté maman que l'on aime tant ...Pour son soutien, ses encouragements, ses confitures, ses chinoiseries,... Pour ce splendide petit sobriquet dont elle m'a affublé ces dernières semaines « petit chef » l'ai-je vraiment mérité ???

Plus sérieusement, je tenais à vous remercier toutes les deux pour votre soutien durant l'ensemble de ces quatre années de thèse, pour m'avoir soutenu et conseillé durant mes moments de doutes, pour avoir supporté mes moments d'anxiété et de stress. Je tenais également simplement à vous dire quel plaisir cela a été de travailler avec vous tous les jours.

*Qu'on me permette de caresser l'espoir de remercier à la hauteur de sa participation à cette thèse, la personne qui se fait surnommer « minimoi » (Katuschia de son vrai nom).
A toi, car sans ton côté psychopathe de la marge, les figures et les références n'aurait sans doute pas été ce qu'elles sont actuellement.*

A toi ma belle pour ton soutien sans faille et de tous les instants, pour m'avoir supporté et aidé tout au long des diverses phases de la rédaction de ma thèse et de ma vie en général.

A toi, pour tous ces « Hakuna Matata » et autres « Pac Man » dont tu as rempli mes journées ces derniers mois.

Plus généralement à toi minimoi sans qui LabGirl n'aurait sans doute pas été la même....

A ma famille, tout simplement merci pour tout.... Votre amour, votre soutien et pour avoir toujours cru en moi et en ma capacité à réussir.

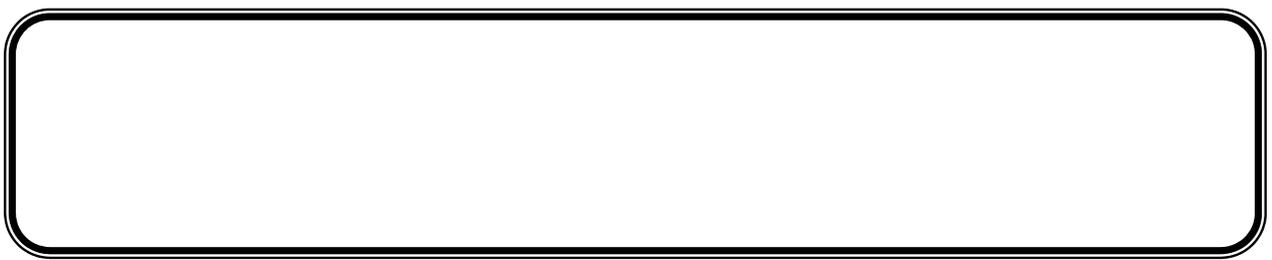
Un petit merci particulier à mon papa pour m'avoir ouvert la voie et fait découvrir par l'intermédiaire des globules rouges les joies de manipuler un microscope et de comprendre comment l'humain fonctionne..... C'est sans doute un peu grâce à toi que j'en suis là !!!

A mon meilleur ami Benoît, sans qui tout simplement rien n'aurait été possible... je crois que dans cette phrase là tout est dit !!!

A tous les autres étudiants du labo, Alice, Alexandre, Serge, Emmanuel, Sebastien, Francisca, Claire, Aude... qui auront vu et pour la plupart vécu les mêmes épreuves que moi, pour les discussions animées, les déjeuners amusants et les brainstorm sur des sujets divers et variés....

A mes amis en général, Christelle, Eric, Alice, Serge, Stéphane, Erwann, Amélie, Florence, Matthieu, Julien, Ronald, Jean-Mi, Tsilla, Marc, Elodie, ...A vous tous pour m'avoir permis de passer les soirées d'après thèse dans des conditions exceptionnelles que ce soit chez Jeannette au trou, au café des anges où n'importe où ailleurs....

A J. que j'ai rencontré probablement au pire moment et dont la patience de tous les instants, la gentillesse et les attentions m'ont permis de surmonter ce passage difficile qu'est la fin de thèse de la plus belle et la plus agréable des manières ...



Sommaire

LISTE DES PUBLICATIONS ET COMMUNICATIONS	- 1 -
LISTE DES ABREVIATIONS	- 3 -
AVANT PROPOS	- 6 -
I. L'épilepsie et la schizophrénie : deux pathologies si différentes ?	- 7 -
A. Rappels historiques	- 7 -
B. Des épileptiques schizophrènes ?	- 9 -
II. Similitude entre les deux pathologies	- 10 -
A. Histoire clinique	- 10 -
B. Structures cérébrales impliquées	- 11 -
III. Enjeux de recherche pour la compréhension de ces pathologies	- 12 -
IV. Objectifs de la thèse dans ce cadre	- 13 -
L' EPILEPSIE DU LOBE TEMPORAL	- 14 -
CHAPITRE I : INTRODUCTION	- 15 -
I. Rappels historiques	- 15 -
II. Les épilepsies : généralités	- 17 -
A. L'épilepsie en quelques chiffres	- 17 -
B. Définition	- 19 -
C. Classification des crises et syndromes épileptiques	- 19 -
1. Classification des crises épileptiques	- 19 -
2. Classification des syndromes épileptiques	- 21 -
III. L'épilepsie du lobe temporal	- 22 -
A. Anatomie du lobe temporal	- 23 -
1. L'hippocampe	- 23 -
1.1 Le gyrus denté	- 23 -
1.2 La Corne d'Ammon	- 25 -
1.3. Connexions	- 25 -
2. Le complexe subiculaire	- 26 -
3. Le cortex entorhinal	- 27 -
3.1. Organisation en couches	- 27 -
3.2 La boucle entorhino-hippocampique	- 29 -
3.3 Connexions extrahippocampiques	- 29 -
4. Connexions sous-corticales	- 29 -
4.1 Connexions avec l'amygdale	- 29 -
B. Description clinique	- 33 -
1. Les crises : description clinique	- 33 -
2. Anomalies électroencéphalographiques	- 34 -
3. Symptômes cognitifs associés	- 36 -
C. Neuropathologie	- 37 -
1. Sclérose de l'hippocampe	- 38 -
2. Dommages dans les autres structures mésiotemporales	- 40 -
2.1 Le gyrus parahippocampique	- 40 -
2.2 L'amygdale	- 41 -

2.3 Le thalamus	- 41 -
D. Traitements	- 42 -
1. Les traitements pharmacologiques (Etude SANAD, (Marson et al., 2007)	- 42 -
2. La chirurgie	- 42 -
IV. L'EmLT : la conséquence d'une atteinte cérébrale précoce	- 45 -
A. Histoire clinique	- 46 -
B. Facteurs de susceptibilité	- 47 -
1. Predisposition génétique	- 47 -
2. Les dysgénésies	- 47 -
C. Nature de l'agression cérébrale initiale	- 48 -
1. Les convulsions fébriles	- 48 -
2. L'état de mal convulsif	- 49 -
3. Traumatisme crânien et accident vasculaire cérébral	- 49 -
D. Agression cérébrale initiale et mort neuronale	- 50 -
1. Agression initiale et sclérose hippocampique	- 50 -
2. Agression initiale et lésions extrahippocampiques	- 50 -
3. Théorie de l'excitotoxicité	- 51 -
E. Agression cérébrale initiale et épileptogénèse	- 54 -
1. L'inflammation	- 54 -
2. La neurogénèse	- 54 -
3. L'angiogénèse	- 55 -
4. Le bourgeonnement des fibres moussues	- 55 -
V. Modélisation animale : Le modèle lithium-pilocarpine	- 58 -
A. Intérêt de la modélisation	- 58 -
B. Le modèle lithium-pilocarpine	- 58 -
1. Choix du modèle	- 58 -
2. Caractéristiques comportementales et EEG	- 60 -
2.1 Caractéristiques de l'état de mal	- 60 -
2.2 Caractéristiques de la phase de latence	- 61 -
2.3 Caractéristiques de la phase chronique	- 62 -
3. Mécanismes d'initiation de l'état de mal	- 62 -
4. Neuropathologie	- 65 -
4.1 Etendue des dommages	- 65 -
4.2 Evolution des dommages	- 66 -
 CHAPITRE II : OBJECTIFS	 - 68 -
 CHAPITRE III : SECTION EXPERIMENTALE	 - 71 -
I. Effet neuroprotecteur et antiépileptogène d'une bithérapie associant le topiramate et le diazepam	- 71 -
A. Objectifs de l'étude	- 71 -
B. Matériels et méthodes	- 73 -
1. Protocole	- 73 -
2. Suivi temporel des lésions en imagerie par résonance magnétique	- 73 -
2.1 Principe	- 73 -
2.2 Appareillage	- 74 -
2.3 Protocole	- 74 -
C. Principaux résultats	- 74 -
1. Pertes neuronales consécutives à l'EdM	- 74 -
2. Epilepsie consécutives à l'EdM	- 77 -
3. Evolution des lésions : mesure des temps de relaxation T2	- 77 -
D. Conclusion	- 77 -
II. Effet neuroprotecteur et antiépileptogène du carisbamate	- 79 -
A. Objectifs de l'étude	- 79 -
B. Matériels et méthodes	- 79 -
1. Protocole	- 79 -

2. Enregistrement EEG par télémétrie	- 81 -
2.1 Principe	- 81 -
2.2 Appareillage	- 82 -
2.3 Chirurgie	- 82 -
C. Principaux résultats	- 83 -
1. Pertes neuronales consécutives à l'EdM	- 83 -
2. Epilepsie consécutive à l'EdM	- 83 -
3.1 Caractéristiques de la phase aiguë	- 84 -
3.2 Caractéristiques de la phase de latence	- 84 -
3.3 Caractéristiques de la phase chronique	- 84 -
D. Conclusion	- 85 -

CHAPITRE IV : DISCUSSION - 87 -

I. Neuroprotection et épileptogénèse	- 87 -
A. Antiépileptiques et neuroprotection	- 87 -
1. Les antiépileptiques anciens	- 88 -
1.1 Les benzodiazépines	- 88 -
1.2 Le phénobarbital (PHB)	- 88 -
1.3 Le valproate	- 89 -
2. Les antiépileptiques récents	- 89 -
2.1 Le vigabatrin	- 89 -
2.2 Le prégabalin	- 89 -
2.3. La Lamotrigine	- 90 -
2.4. La tiagabine	- 90 -
2.5. Le topiramate	- 90 -
2.6. Le carisbamate	- 91 -
B. Autres stratégies de neuroprotection	- 92 -
1. Le régime cétoène	- 92 -
2. Les antioxydants	- 92 -
3. Les hormones	- 93 -
D. Apports de ces stratégies pour la compréhension des mécanismes d'épileptogénèse	- 94 -
-	-
II. Sévérité de l'agression initiale et épileptogénèse	- 100 -
A. Effet du CRS sur l'état de mal	- 100 -
B. Sévérité d'un état de mal et conséquences sur l'épileptogénèse	- 101 -
III. Epilepsie temporale et épilepsie absence : un lien entre le système thalamo-cortical et le système limbique ?	- 104 -
A. Lien anatomique entre la boucle thalamo-corticale et le système limbique	- 104 -
B. Lien fonctionnel entre la boucle thalamo-cortical et le système limbique	- 106 -
C. Hypothèse d'une inhibition réciproque	- 107 -
IV. Perspectives cliniques	- 109 -
A. Traitement par le CRS de l'agression initiale	- 109 -
1. Traitement de l'état de mal	- 109 -
2. Traitement du traumatisme crânien	- 110 -
3. Traitement des convulsions fébriles complexes	- 111 -
B. Identification des patients à risque	- 112 -
V. Conclusion	- 114 -

LA SCHIZOPHRENIE - 116 -

CHAPITRE I : INTRODUCTION - 117 -

I. Rappels historiques	- 117 -
-------------------------------	---------

II. Description clinique	- 118 -
A. <i>La schizophrénie en quelques chiffres</i>	- 119 -
B. <i>Symptomatologie</i>	- 119 -
C. <i>Décours temporel</i>	- 120 -
D. <i>Traitements</i>	- 123 -
1. Les neuroleptiques	- 123 -
2. Les autres thérapies	- 124 -
III. Physiopathologie	- 126 -
A. <i>Perturbations neuroanatomiques</i>	- 126 -
1. Les anomalies macroscopiques	- 126 -
2. Les anomalies histologiques	- 126 -
B. <i>Perturbations neurochimiques</i>	- 128 -
1. Hypothèse dopaminergique	- 129 -
2. Hypothèse glutamatergique	- 130 -
3. Hypothèse sérotoninergique	- 130 -
C. <i>Neurotransmission GABAergique et schizophrénie</i>	- 131 -
1. Le GABA : généralités	- 132 -
2. Les interneurons GABA	- 132 -
3. Perturbation du système GABA dans la schizophrénie	- 134 -
IV. La schizophrénie : un trouble du développement cérébral	- 136 -
A. <i>Perturbations précoces du développement cérébral</i>	- 137 -
1. Facteurs génétiques	- 137 -
2. Facteurs environnementaux	- 140 -
2.1 Les facteurs saisonniers	- 141 -
2.2 Les facteurs prénatals	- 141 -
2.3 Les facteurs périnatals	- 143 -
B. <i>Données cliniques</i>	- 143 -
C. <i>La conséquence de cette perturbation précoce du neurodéveloppement: une dysconnexion ?</i>	- 144 -
2.1 La connectivité locale	- 145 -
2.2 La connectivité entre les structures cérébrales	- 145 -
2.3 La connectivité erronée	- 146 -
V. Modélisation animale	- 150 -
A. <i>Comment modéliser la schizophrénie ?</i>	- 150 -
1. Modélisation des symptômes positifs et négatifs	- 150 -
2. Modélisation des déficits cognitifs	- 151 -
B. <i>Les modèles pour la schizophrénie</i>	- 152 -
1. Les modèles pharmacologiques	- 152 -
2. Les modèles neurodéveloppementaux	- 152 -
2.1. <i>Les modèles génétiques</i>	- 153 -
2.2. <i>Les modèles d'infections in utero</i>	- 153 -
2.3. <i>Les modèles de stress prénatals</i>	- 153 -
2.4. <i>Les modèles lésionnels</i>	- 154 -
C. <i>Le modèle Lipska-Weinberger</i>	- 156 -
2. Formation hippocampique et schizophrénie	- 156 -
3. Description du modèle : caractéristiques comportementales	- 158 -
4. Caractéristiques neurochimiques	- 159 -
4.1. Neurotransmission dopaminergique	- 159 -
4.2. Neurotransmission glutamatergique	- 160 -
5. Evidence d'une pathologie préfrontale	- 160 -
6. Validité pharmacologique	- 161 -
CHAPITRE II : OBJECTIFS	- 163 -
CHAPITRE III : SECTION EXPERIMENTALE	- 165 -
I. Conséquence d'une lésion néonatale de l'hippocampe ventral sur le métabolisme cérébral basal chez le rat adulte et en développement	- 165 -
A. <i>Objectifs de l'étude</i>	- 165 -

<i>B. Matériel et méthodes</i>	- 167 -
2.1 Principe	- 167 -
2.2 Propriétés biochimiques du 2-DG	- 169 -
2.3 Méthode expérimentale pour la mesure de l'utilisation cérébrale locale de glucose (UCLG)	- 169 -
-	
2.3.1 Considérations théoriques	- 169 -
2.3.2 Variables mesurées	- 170 -
2.3.3 Protocole expérimental	- 171 -
<i>C. Principaux résultats</i>	- 173 -
1. Taille et évolution de la lésion hippocampique	- 173 -
2. Mesure des taux d'utilisation cérébrale locale de glucose à PD21	- 173 -
3. Mesure des taux d'utilisations cérébral de glucose à PD42	- 173 -
4. Mesure des taux d'utilisations cérébral de glucose à PD70	- 173 -
<i>D. Conclusion</i>	- 174 -
II. Conséquences d'une lésion néonatale de l'hippocampe ventral sur le système GABAergique et l'excitabilité cérébrale du rat adulte	- 176 -
<i>A. Objectifs de l'étude</i>	- 176 -
<i>B. Matériel et méthodes</i>	- 176 -
1. Protocole	- 177 -
2. Le test de perfusion de PTZ	- 178 -
<i>C. Principaux résultats</i>	- 179 -
1. Tests comportementaux	- 179 -
2. Test au PTZ	- 179 -
3. Neurotransmission GABAergique	- 179 -
<i>D. Conclusion</i>	- 180 -
CHAPITRE IV: DISCUSSION	- 182 -
I. Pertinence du modèle animal pour l'étude de la schizophrénie	- 182 -
II. Le GABA : Implication dans la symptomatologie de la schizophrénie	- 185 -
<i>A. Evidence d'une perturbation de la neurotransmission GABAergique</i>	- 185 -
<i>B. Perturbation de l'inhibition corticale : lien avec la symptomatologie</i>	- 188 -
1. Mise en évidence de l'inhibition corticale	- 188 -
2. Implication du GABA dans la synchronisation	- 189 -
3. Synchronisation et troubles cognitifs	- 189 -
III. Le GABA : Un lien avec le neurodéveloppement ?	- 192 -
<i>A. Développement du système GABAergique cortical</i>	- 192 -
<i>B. Existe-t-il un lien entre le développement du système GABAergique et la schizophrénie ?</i>	- 196 -
IV. Vers un modèle physiopathologique de la schizophrénie : lien entre dopamine, glutamate et GABA.	- 200 -
<i>A. Interaction de ces trois systèmes au niveau du cortex préfrontal : implication dans la perturbation des fonctions exécutives.</i>	- 201 -
<i>B. Interaction de ces trois systèmes au niveau sous-cortical : implication dans les symptômes psychotiques</i>	- 203 -
V. Conclusion	- 205 -
DISCUSSION GENERALE ET PERSPECTIVES	- 207 -
TRAITEMENT D'UNE PATHOLOGIE CEREBRALE AVANT SON APPARITION : REALITE OU FICTION?	- 208 -
I. Cas de l'épilepsie temporele.....une réalité ?	- 208 -
II. Cas de la schizophrénie.....une fiction ?	- 210 -

**UN MECANISME COMMUN DE PLASTICITE MIS EN PLACE SUITE A UNE
AGRESSION CEREBRALE PRECOCE? - 213 -**

I. GABA et neurotrophines ? - 213 -

II. Régulation de l'expression des gènes ? - 214 -

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES - 217 -

Liste des publications et communications

Publications de la thèse

Francois J, Koning E, Ferrandon A, Nehlig A. (2006) The combination of topiramate and diazepam is partially neuroprotective in the hippocampus but not antiepileptogenic in the lithium-pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research* 72:147-63.

Francois J., Ferrandon A., Koning E., Nehlig A. (2008) Carisbamate has powerful disease modifying effect in the lithium-pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *Neurobiology of disease*. Submitted

Francois J, Ferrandon F, Koning E, Sandner G, Nehlig A. (2008) Metabolic activity in the brain of juvenile and adult rats with neonatal ventral hippocampal lesion *Schizophrenia research*. Submitted

Francois J, Ferrandon F, Koning E, Angst MJ, Sandner G, Nehlig A. (2008) Selective reorganization of GABAergic transmission in rats with a neonatal ventral hippocampal lesion. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. Acceptable sous réserve de corrections.

Publications hors thèse

André V, Dubé C, François J, Leroy C, Rigoulot MA, Roch C, Namer IJ, Nehlig A (2007) Pathogenesis and pharmacology of epilepsy in the lithium-pilocarpine model. *Epilepsia*, 48 Suppl 5:41-7. Erratum in: *Epilepsia*. 2007 Dec;48

François J, Boehrer A. and Nehlig A. (2008) Effects of carisbamate (RWJ-333369) in two models of genetically determined generalized epilepsy, the GAERS and the audiogenic Wistar/AS. *Epilepsia*. Mar;49(3):393-9

Raffo E, François J, Ferrandon A, Koning E, Nehlig A. (2008) Calorie-restricted ketogenic diet increases thresholds to all patterns of pentylenetetrazol-induced seizures: critical importance of electroclinical assessment. *Epilepsia*. Feb;49:320-8.

Communications orales et affichées

Francois J., Ferrandon A., Angst M.J., Koning E., Sandner G., Nehlig A. (2007) Consequences of a neonatal disconnexion of the ventral hippocampus on cerebral excitability and the GABAergic system. *Société française des neurosciences, Montpellier*

Francois J., Koning E., Ferrandon A., Nehlig A. (2006) Epileptic outcome correlates to neuronal protection and can be predicted by electroencephalographic (EEG) pattern: evidence from studies with RWJ 333369 (RWJ) in the lithium-pilocarpine (li-pilo) model *FENS Forum Abstracts, vol. 3, 2006*

François J., Koning E., Ferrandon A., Nehlig A. (2006) L'expression EEG des crises épileptiques dépend du degré de dommage cortical : étude d'un modèle d'épilepsie temporale en télémétrie. *Congrès de Télémétrie, Nimes*

Francois J., Ferrandon A., Koning E., Nehlig A (2005) A new drug RWJ 333369 protects limbic areas in the lithium-pilocarpine model of epilepsy and delays or prevent the occurrence of spontaneous seizures. *American epilepsy society; Epilepsia (46) Suppl.8*

Francois J., Ferrandon A., Koning E. and Nehlig A. (2005) Propriétés neuroprotectrices et antiépileptogène du carisbamate (RWJ 333369). *Société française de débit sanguin et métabolisme cérébral, Paris*

Liste des abréviations

0

2-DG	2-désoxyglucose
2-DG6P	2-désoxyglucose-6-phosphate
5-HT	5- hydroxytryptamine

A

ADN	Acide désoxyribonucléique
AED	Médicament antiépileptique (antiepileptic drug)
AMPA	α -amino-3-hydroxy-5-méthylisoazol-4-propionate
AVC	Accident vasculaire cérébral

B

BDNF	Brain-derived neurotrophic factor
-------------	-----------------------------------

C

CA	Corne d'Ammon
CHRNA7	Alpha7-nicotinic acetylcholine receptor subunit gene
Ci*	Concentration locale de ^{14}C dans le tissu au moment de la mort
CIM	Classification Internationale des Maladies de l'organisation mondiale de la santé
COMT	Catechol-O-methyl transferase
Cp	Concentration plasmatique de glucose
Cp*	Concentration artérielle plasmatique de 2-désoxyglucose- ^{14}C
CRS	Carisbamate [S-2-O-carbamoyl-1-o-chlorophenyl-ethanol]
CREMEAS	Centre régional d'éthique en matière d'expérimentation animale de strasbourg
CSP	Cortical silent period

D

DAAO	D-amino-acid oxydase
DAT	Dopamine active transporter
DISC1	Disrupted-in-schizophrenia 1
DOPA	Dopamine
DZP	Diazepam
DSM	Diagnostic and Statistic Manual of mental disorders
DTNBP1	Dystobrevin binding protein 1

E

EAAC	Excitatory amino acid carrier
EEG	Electroencéphalographique
ELT	Epilepsie du lobe temporal
EmLT	Epilepsie mésiale du lobe temporal
EdM	Etat de mal

G

GABA	Acide γ -aminobutyrique
GAD	Glutamate décarboxylase
GAERS	Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg
GAT	GABA transporter
GD	Gyrus denté
GFAP	Glial Fibrillary Acidic Protein

H

HDAC	Histone déacétylase
-------------	---------------------

I

IL	Inhibition latente
ILAE	International League Against Epilepsy
IRM	Imagerie par résonance magnétique
IRMf	Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

L

li-pilo	Lithium-pilocarpine
LSD	Acide lysergique diéthylamide
LTG	Lamotrigine

M

MAM	Méthylazoxyméthanol
MK-801	[(+)-5-methyl-10,11-dihydro-5H-dibenzo[a,d] cyclohepten-5,10-imine maleate)]

N

NAA	N-acétyl-aspartate
NADPH	Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate
NHV	Lésion néonatale de l'hippocampe ventral
NR1	NMDA receptor 1
NRG1	Neuregulin 1
NMDA	N-méthyl-D-aspartate

O

OMS	Organisation Mondiale de la Santé
------------	-----------------------------------

P

PANSS	Positive And Negative Syndrome Scale
PCP	Phencyclidine
PD	Post-natal day
PDYN	Dynorphine
PED	Décharges polyépileptiformes
PFC	Cortex préfrontal
PGB	Pregabalin
PHB	Phénobarbital
PPI	Prepulse inhibition
PPP3C	Protein phosphatase 3 calcineurine A
PRNP	Protéine prion
PRODH	Proline dehydrogenase (oxidase) 1
PTZ	Pentylènetétrazol

R

RGS4 Regulator of G-protein signalling 4
RMN Résonance magnétique nucléaire

S

SANAD Standard and new antiépileptic drug
SICI short interval cortical inhibition
SNAP 25 Synaptosome Associated Protein 25000 Daltons
STOP Stable Tubule Only Polypeptide

T

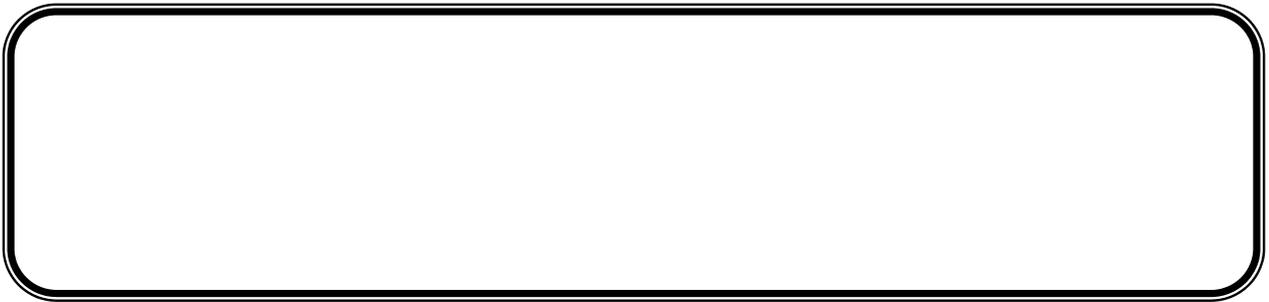
TEP Tomographie par émission de positons
TMS Stimulation magnétique transcrânienne
TPM Topiramate [2,3:4,5-bis-O-(1-methylethylidene)b-Dfructopyranose sulfamate]
TrkB Récepteur tyrosine kinase B

U

UCLG Utilisation cérébrale locale de glucose

V

VEGF Vascular Endothelial Growth Factor
VGB Vigabatrin
VTA Aire tegmentale ventrale



Avant propos

Cette thèse s'intéresse à deux pathologies cérébrales : l'épilepsie du lobe temporal et la schizophrénie. Ces deux pathologies sont fréquentes puisqu'elles sont retrouvées chez environ 0.8 à 1% de la population dans le monde. Ce sont deux pathologies chroniques et invalidantes. En effet, ces deux pathologies sont fréquemment associées à des troubles cognitifs (mémoire, attention, langage), peuvent altérer partiellement les fonctions intellectuelles et sont souvent associés à une altération de la qualité de vie des patients du fait de problèmes d'emploi et d'isolement social. Dans les deux cas, les traitements actuellement commercialisés permettent de contrôler les symptômes mais aucun d'entre eux ne permet de guérir ces pathologies.

Cette thèse sera divisée en deux parties, l'une traitant de l'épilepsie temporelle et l'autre de la schizophrénie. Bien que les différences entre ces deux pathologies soient évidentes, en terme de symptomatologie en particulier, certaines similitudes dans l'histoire clinique des patients, le décours temporel de ces maladies et les structures cérébrales atteintes peuvent être mises en évidence. L'ensemble de ces similitudes sera détaillé dans les paragraphes suivants, les enjeux communs de recherche pour ces deux pathologies seront ensuite présentés ainsi que les objectifs directs de la thèse dans ce cadre.

I. L'épilepsie et la schizophrénie : deux pathologies si différentes ?

A. Rappels historiques

L'épilepsie est communément considérée comme une pathologie neurologique tandis que la schizophrénie est catégorisée comme une maladie psychiatrique. La division entre ces deux disciplines est courante et considère qu'une pathologie neurologique présente des perturbations anatomiques définies et une origine connue tandis qu'une maladie psychiatrique semble moins claire dans sa physiopathologie et s'apparente plutôt à une maladie de « l'esprit ». Cette dichotomie impliquait ainsi une scissure entre « l'organique » et le « psychologique ». Avec l'avènement dans le courant du 20^{ème} siècle de disciplines telles que la neuropsychologie, qui s'intéresse aux bases neurologiques des comportements, et la découverte de substrats anatomiques des maladies psychiatriques, cette dichotomie semble prendre moins



The stone-cutter, Jan Sanders van Hemessen

*Haut : Représentation du traitement d'un épileptique par un exorcisme par St Valentin
Bas : La pierre comme siège et cause de l'épilepsie, époque de la Renaissance*

d'importance. Néanmoins, les patients schizophrènes sont encore catégorisés comme « fous ». Ne serait-il donc pas utile de préciser ici qu'il en était de même pour une pathologie actuellement reconnue comme neurologique : l'épilepsie ? En effet, les patients épileptiques ont longtemps été considérés comme fous ou possédés et traités uniquement par des exorcismes, des pèlerinages ou des actes chirurgicaux rustiques. De nos jours, comme l'épilepsie avant elle, et bien que les causes soient encore mal connues, la schizophrénie est considérée comme une pathologie liée à une perturbation de la fonction du cerveau.

B. Des épileptiques schizophrènes ?

Le lien entre épilepsie et schizophrénie est depuis longtemps suggéré par plusieurs études cliniques qui répertorient une fréquence plus importante de troubles psychiatriques chez les patients épileptiques. En effet, il a été montré que près de 6% des patients épileptiques présentent un désordre psychiatrique associé et ce chiffre augmente jusqu'à 10-20% chez les patients atteints d'épilepsie temporale (Gaitatzis et al., 2004). Parmi ces désordres, les troubles de l'humeur sont les plus fréquents (dépression 30%, anxiété 15-25%) suivi des psychoses (2-7%) (Gaitatzis et al., 2004). D'autres études suggèrent une prévalence pour les psychoses 6 à 12 fois plus élevée chez les patients épileptiques que chez les sujets sains (Sachdev, 1998). Parmi ces psychoses, deux formes sont plus particulièrement retrouvées chez les patients atteints d'épilepsie temporale, la schizophrénie et la psychose de type schizophrène (schizophrenia-like psychosis of epilepsy SLPE) qui affectent environ 18% des patients contre 4% des patients atteints d'épilepsies généralisées (Shukla, 1979). A l'inverse il semble que l'épilepsie ne soit pas plus fréquemment retrouvée chez les patients schizophrènes que dans la population saine (Gelisse et al., 1999). Ces données suggèrent un lien entre les psychoses, et plus particulièrement la schizophrénie, et l'épilepsie, en particulier l'épilepsie temporale.

II. Similitude entre les deux pathologies

A. Histoire clinique

Une des caractéristiques de l'épilepsie du lobe temporal est son déroulement temporel. En effet, une histoire clinique similaire est observée chez près de 90% des patients. Celle-ci est caractérisée par la présence d'une agression cérébrale initiale dans la petite enfance (le plus fréquemment avant l'âge de 4 ans) pouvant prendre la forme d'un état de mal convulsif, de convulsions liées à une hyperthermie (convulsions fébriles), d'un traumatisme crânien ou d'une encéphalite (Glaser, 1987; Mathern et al., 1996). Cette agression est suivie d'une phase de latence d'une durée d'environ 10 ans durant laquelle aucune manifestation clinique n'est observée. Ce n'est qu'après cette phase qu'apparaissent des crises récurrentes spontanées qui dureront pendant toute la vie de l'individu. L'hypothèse physiopathologique considère donc que cette agression initiale serait à l'origine de la mise en place de lésions cérébrales ainsi que de réorganisations synaptiques à l'origine de la formation d'un circuit hyperexcitable qui générera les crises.

Bien que les causes de la schizophrénie soient à ce jour encore inconnues, une hypothèse majeure considère cette pathologie comme la résultante d'un trouble neurodéveloppemental précoce (Weinberger, 1987). En effet, les patients schizophrènes présentent des anomalies neuroanatomiques dès le premier épisode psychotique qui suggèrent la présence d'un trouble du développement. De plus, des complications lors de la grossesse ou de l'accouchement sont associées au développement d'une schizophrénie et sont retrouvées dans l'histoire clinique des patients. L'hypothèse suggère donc qu'une perturbation du développement cérébral précoce, liée à des facteurs génétiques, environnementaux ou à leur interaction, induirait des réorganisations anormales dans certains circuits cérébraux aboutissant à des dysfonctionnements dans les systèmes de neurotransmission et la connectivité cérébrale pouvant expliquer les symptômes ainsi que leur apparition tardive à l'adolescence.

En conclusion ces deux pathologies semblent pouvoir se diviser en trois phases distinctes :
1) la phase d'agression cérébrale précoce, 2) la phase de réorganisation des circuits cérébraux et 3) la phase symptomatique.

B. Structures cérébrales impliquées

L'épilepsie du lobe temporal est caractérisée par des lésions spécifiques dans certaines structures cérébrales. En effet, elle se caractérise en particulier par des lésions hippocampiques spécifiques que l'on nomme sclérose de l'hippocampe, ainsi que par des atteintes des différentes structures extrahippocampiques du lobe temporal en particulier le cortex entorhinal et l'aire parahippocampique (Engel, 1996; Jutila et al., 2001). De même, des anomalies hippocampiques ont fréquemment été observées chez les patients schizophrènes en particulier au niveau de l'hippocampe antérieur. Ces mêmes anomalies sont également retrouvées dans d'autres structures en particulier le subiculum et le gyrus parahippocampique (Goldmann et Mitchell, 2004).

En plus de ces similitudes observées chez l'homme, il est intéressant de noter que certains modèles animaux pour ces deux pathologies impliquent ces mêmes structures. En effet, le modèle lithium-pilocarpine d'épilepsie du lobe temporal implique une lésion importante de la boucle entorhino-hippocampique (Clifford et al., 1987), tout comme le modèle Lipska-Weinberger, un modèle validé pour l'étude de la schizophrénie (Lipska, 2004).

En conclusion, il semble qu'une comorbidité troublante ainsi que des similitudes cliniques et neuropathologiques puissent être observée entre l'épilepsie du lobe temporal et la schizophrénie, et ce malgré la symptomatologie différente observée pour ces deux pathologies. Il se dégage en particulier, de ces similitudes, un décours temporel et une hypothèse étiologique commune à ces deux pathologies impliquant une altération précoce du développement et/ou de la fonction cérébrale.

III. Enjeux de recherche pour la compréhension de ces pathologies

Si l'on s'intéresse à la thérapeutique actuelle de ces deux pathologies, on note que l'ensemble des traitements disponibles permet de contrôler les symptômes de ces deux maladies mais ne permettent pas de les guérir totalement. En effet, pour l'épilepsie temporelle, les traitements existant contrôlent les crises durant les premières années mais la pathologie devient souvent pharmacorésistante laissant uniquement la résection chirurgicale comme alternative thérapeutique (Engel, 2001). Pour la schizophrénie, les traitements pharmacologiques actuels permettent de bien contrôler les symptômes positifs de la maladie mais agissent encore très peu sur les symptômes négatifs et les symptômes cognitifs qui sont impliqués en grande partie dans la diminution de la qualité de vie des patients.

Ainsi il semble important de mieux comprendre les mécanismes physiopathologiques mis en cause dans l'apparition des symptômes de ces deux pathologies pour ainsi mettre en évidence de nouvelles cibles thérapeutiques potentielles. De plus, ces pathologies présentant un décours temporel caractéristique, il serait envisageable d'essayer d'agir avant l'apparition des symptômes afin de soit retarder le développement de la pathologie chronique voire idéalement de l'abolir, soit d'en diminuer la sévérité. Pour cela, il est nécessaire de comprendre les mécanismes cellulaires et moléculaires ainsi que les structures cérébrales mis en jeu suite à une agression cérébrale et aboutissant aux symptômes de ces deux maladies. Enfin, pour envisager un traitement, il sera également nécessaire de trouver des marqueurs permettant d'identifier les populations à risque.

En conclusion, les enjeux de recherche pour ces deux pathologies peuvent se résumer en trois points :

- **L'identification des mécanismes physiopathologiques à l'origine des symptômes et l'identification de nouvelles voies thérapeutiques.**
- **La compréhension des mécanismes de mise en place de la pathologie suite à un événement perturbant le fonctionnement cérébral.**
- **L'identification de marqueurs permettant de déterminer les populations à risque de développer ces maladies.**

IV. Objectifs de la thèse dans ce cadre

Dans le cadre direct de la thèse, nous allons tenter de répondre en partie à deux des enjeux décrits précédemment pour ces deux pathologies :

- *Compréhension des mécanismes physiopathologiques à l'origine des symptômes*

Cet objectif s'applique majoritairement à la partie concernant la schizophrénie pour laquelle nous avons cherché à caractériser les perturbations du système GABAergique chez des rats ayant subi une lésion de l'hippocampe ventral à 7 jours post-natals et a corrélés ces perturbations avec l'excitabilité corticale et les troubles comportementaux chez ces mêmes rats.

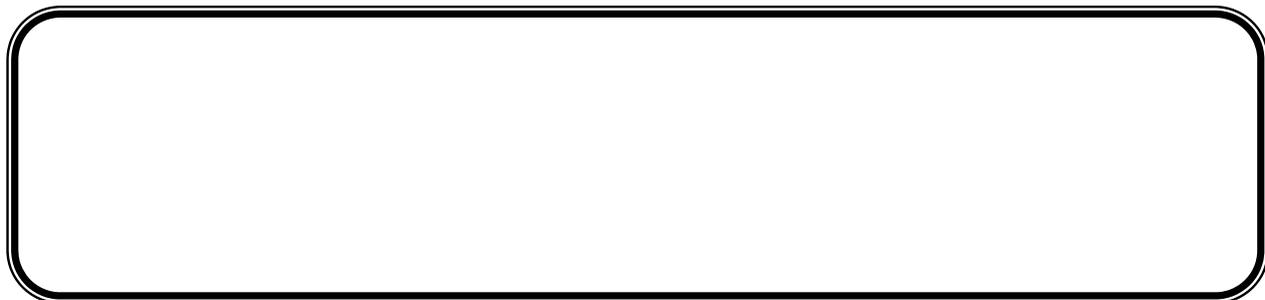
- *Compréhension des mécanismes de mise en place de la pathologie*

La mort neuronale est un élément clé de la physiopathologie de l'épilepsie du lobe temporal et semble être due à des processus d'excitotoxicité résultant d'une agression cérébrale initiale. Nous avons donc cherché à modifier cette mort neuronale, induite par un état de mal, à l'aide de stratégies pharmacologiques de neuroprotection et avons étudié les conséquences de cette neuroprotection sur le développement et la sévérité de la maladie.

Pour la schizophrénie, nous avons cherché à identifier les conséquences d'une atteinte cérébrale précoce sur le métabolisme cérébral basal chez le rat adulte et en développement. Cette étude avait pour but de mettre en évidence les structures et les systèmes dont la fonction est perturbée suite à cette agression initiale.

Pour l'ensemble de ces études, il semble nécessaire d'utiliser des modèles animaux. Nous avons donc choisi deux modèles validés d'épilepsie temporelle et de schizophrénie qui reproduisent la symptomatologie, le déroulement temporel et certains aspects neuropathologiques caractéristiques de chacune de ces maladies : le modèle Lipska-Weinberger pour la schizophrénie et le modèle lithium-pilocarpine pour l'épilepsie. En effet, ces deux modèles sont basés sur l'induction d'une agression cérébrale, chez le rat au niveau de la boucle entorhino-hippocampique à l'âge adulte (épilepsie) ou chez le rat jeune (schizophrénie), qui induira dans les deux cas l'apparition des symptômes après une phase de latence.

PARTIE I



CHAPITRE I : Introduction

I. Rappels historiques

Le plus ancien document traitant de l'épilepsie provient d'un manuel de médecine babylonien datant d'au moins 2000 ans avant JC. Ce manuel contenant plus de 40 tablettes décrit précisément la plupart des types de crises actuellement connus. A cette époque, on attribue un caractère surnaturel à la maladie, chaque type de crise étant associé au nom d'un esprit ou d'un dieu maléfisant. Il faudra attendre le V^{ème} siècle avant JC, et le médecin grec Hippocrate (360-475 av JC) pour que l'épilepsie soit considérée non plus comme un « mal sacré » mais comme une conséquence d'un dérèglement cérébral :

« Elle ne me semble en aucun cas avoir une origine plus divine ou plus sainte que les autres maladies [...]. Le cerveau est le responsable de la maladie [...]. Lorsque le mucus [excédentaire du cerveau] s'écoule dans des veines, le malade perd alors sa voix et de la bave s'écoule de sa bouche, les poings sont serrés, les yeux sont ébahis et la conscience fait défaut à ce moment là. Chez certains cela s'accompagne d'une perte de contrôle des selles [...]. Le malade tambourine avec ses pieds autour de lui... Voilà ce que le malade doit supporter lorsque le mucus froid s'écoule dans le sang chaud." Hippocrate.

Cette conception révolutionnaire de la maladie tardera néanmoins à s'imposer puisqu'elle ne commencera à se répandre qu'au XVIII et XIX^{ème} siècle. En effet, la pensée du Moyen-Age fortement influencée par la croyance chrétienne et superstitieuse continue à considérer l'épilepsie comme la conséquence d'un ensorcellement ou d'un maudissement qui ne peut être guéri que par des forces surnaturelles, les pèlerinages et les exorcismes. Ce n'est que vers les années 1500 que les médecins reviennent vers une conception organique de la maladie grâce notamment à Paracelse (1493-1541). Les premiers vrais travaux publiés sur l'épilepsie arrivent vers la fin des années 1700 avec le médecin suisse Samuel Auguste Tissot (1728-1797) qui publie en 1770 un traité dans lequel on trouve une description clinique des crises, et notamment les absences, le mode de survenue des crises, les fondements du traitement antiépileptique et le pronostic. La première hypothèse s'intéressant à la cause des crises épileptiques est énoncée par un neurologue londonien Hughlings Jackson qui postule que les crises d'épilepsie sont provoquées par des décharges électrochimiques brutales dans le cerveau et que le caractère des crises est lié

à l'emplacement et à la fonction du site de ces décharges. Cette hypothèse pourra être vérifiée grâce au psychiatre allemand Hans Berger qui met au point la technique d'électroencéphalographie (EEG) qui sera utilisée pour l'étude de l'épilepsie dès les années 1930 et permettra le traitement chirurgical dès les années 1950.

Parallèlement, les traitements médicamenteux ont nettement progressé. Au bromure, premier médicament efficace contre l'épilepsie, ont succédé le phénobarbital (1912) et la phénytoïne (1938). Il existe aujourd'hui près de 20 molécules commercialisées qui utilisées seules ou en association permettent de traiter 60% des malades.

II. Les épilepsies : généralités

A. L'épilepsie en quelques chiffres

En réalité, chacun, et jusqu'à 5 % de la population mondiale, peut avoir une crise unique à un moment donné de sa vie. Toutefois, le diagnostic d'épilepsie est réservé aux personnes qui ont des crises répétées, c'est à dire au moins deux crises récurrentes.

L'épilepsie est une des affections neurologiques les plus fréquentes avec les migraines et les accidents vasculaires cérébraux. Elle peut frapper n'importe qui quel que soient la culture, le pays, le groupe racial ou le sexe. La prévalence moyenne, c'est-à-dire le nombre de personnes atteintes dans la population à un moment donné, est d'environ 4 à 10 pour 1000, ce qui correspond donc à environ 300.000 à 600.000 épileptiques en France et entre 40 et 50 millions dans le monde (de Boer, 2008; Sander, 2003). L'incidence annuelle de l'épilepsie, c'est-à-dire le nombre de nouveaux cas survenant en un an, est d'environ 40 à 70 pour 100.000 pour l'ensemble de la population des pays industrialisés et d'environ 100 à 120 pour 100.000 dans les pays en voie de développement (Sander, 2003). Cette incidence varie avec l'âge et est plus importante chez les enfants de moins de un an et les personnes âgées et est moindre chez les adultes de 30 à 50 ans.

Concernant la mortalité, les épileptiques ont deux à trois fois plus de chances de mourir prématurément (Bell, 2001). Les circonstances de la mort sont variables et ne sont pas toujours en relation avec les crises elles-mêmes. En effet, la mort peut résulter d'une pathologie neurologique sous-jacente (tumeur, infection,...) ou d'une crise survenant dans des conditions dangereuses (noyade, conduite automobile,...). La population épileptique est également sujette à une mort soudaine inexplicée (arrêt respiratoire, dysfonctionnement cardiaque) et à un taux de suicide plus élevé (Sander, 2004). Une étude réalisée sur une cohorte de patients épileptiques dont 30% sont morts sur une période de 8 ans montre que 23% sont morts par accident, 16% par une crise prolongée (état de mal épileptique) et 14% par suicide (Fukuchi et al., 2002).

De plus, dans la vie quotidienne, les patients épileptiques peuvent souffrir de limitations dans leurs fonctions physiques et mentales, de problèmes d'emploi et de relation interpersonnelles altérées aussi bien dans le cadre professionnel que privé (Buelow, 2001; Cramer, 1999). Du fait de la chronicité de la pathologie, des déficits cognitifs et des impacts sociaux associés, l'épilepsie est une pathologie qui réduit la qualité de vie du patient et représente un fort coût en termes de santé publique (Beghi et al., 2004; Leonardi and Ustun, 2002).

1. Crises généralisées

1.1 Absences

- *Absences*
- *Absences atypiques*

1.2 Crises myocloniques

1.3 Crises cloniques

1.4 Crises toniques

1.5 Crises tonico-cloniques

1.6 Crises atoniques

2. Crises partielles (focales)

2.1 Crises partielles simples

- *Avec signes moteurs*
- *Avec symptômes somatosensitifs ou sensoriels*
- *Avec symptômes végétatifs*
- *Avec symptômes psychiques*

2.2 Crises partielles complexes

- *Débutant comme une crise partielle simple, suivie par une altération de la conscience et/ou d'automatismes*
- *Débutant avec une altération de la conscience accompagnée ou non d'automatismes*

2.3 Crises partielles secondairement généralisées

- *Crises partielles simples secondairement généralisées*
- *Crises partielles complexes secondairement généralisées*
- *Crises partielles simples évoluant vers des crises partielles complexes évoluant à leur tour en crises généralisées*

Tableau 1: Classification internationale des crises épileptiques

D'après la Commission on Classification and Terminology of the International League Against Epilepsy, Epilepsia, 1981, 22 : 489-501.

B. Définition

Le terme d'épilepsie provient du terme grec ancien *epilambanien* qui signifie « prendre par surprise ou attaquer » illustrant ainsi le caractère incontrôlable de la survenue de la crise d'épilepsie.

L'épilepsie se caractérise par la répétition chronique et spontanée de crises épileptiques. Ces crises se traduisent par des manifestations cliniques électroencéphalographiques (EEG) variées. Elles résultent d'un déséquilibre bref entre les systèmes excitateurs et inhibiteurs aboutissant à l'hypersynchronisation (genèse synchrone de trains de potentiels d'action) et à l'hyperactivation (génération accrue de décharges) d'un réseau de neurones entraînant l'apparition de décharges paroxystiques d'activité électrique. Ce dysfonctionnement peut être aigu, résultant d'un facteur déclenchant une agression cérébrale (troubles métaboliques, infection, intoxication ou traumatisme crânien) et on parle alors de crises occasionnelles. Dans le cas de l'épilepsie chronique, les crises surviennent sans facteur déclenchant et le cerveau reste « malade » pendant la période intercritique, c'est-à-dire entre les crises.

C. Classification des crises et syndromes épileptiques

L'épilepsie est une pathologie complexe avec des crises présentant des expressions multiples en fonction de la région du cerveau concernée ; on ne parle donc pas de l'épilepsie mais plutôt des épilepsies. Afin de définir précisément les formes d'épilepsies, deux classifications ont été réalisées : une classification des crises et une classification des syndromes épileptiques.

1. Classification des crises épileptiques

Cette classification a été établie par la ligue internationale contre l'épilepsie (*International Ligue Against Epilepsy*, ILAE) en 1981 (Tableau 1). Cette classification se base sur des critères EEG et cliniques et distingue principalement deux types de crises :

- Les crises focales ou partielles dans lesquelles le circuit impliqué est limité à une partie du cortex d'un seul hémisphère. Ces crises peuvent néanmoins se propager à l'autre hémisphère et on parle alors de crises secondairement généralisées. Ces crises sont divisées en deux groupes, les crises partielles simples sans altération de la conscience et les crises partielles complexes dans lesquelles la conscience est altérée d'emblée ou secondairement.

1. Epilepsies et syndromes épileptiques focaux ou partiels

1.1 Idiopathiques, liées à l'âge :

Epilepsie bénigne de l'enfance à paroxysmes rolandiques

Epilepsie bénigne de l'enfance à paroxysmes occipitaux

Epilepsie primaire de lecture

1.2 Symptomatiques

Syndrome de Koyewnikow ou épilepsie partielle continue

Epilepsies lobaires

Epilepsie du lobe temporal, Epilepsie du lobe frontal

Epilepsie du lobe pariétal, Epilepsie du lobe occipital

1.3 Cryptogéniques : dont l'étiologie est inconnue

2. Epilepsies et syndromes épileptiques généralisés

2.1 Idiopathiques, liés à l'âge, avec par ordre chronologique :

Convulsion néonatales familiales bénignes

Convulsions néonatales bénignes

Epilepsie myoclonique bénigne de l'enfance

Epilepsie-absence de l'enfance

Epilepsie-absence de l'adolescence

Epilepsie myoclonique juvénile

Epilepsie à crises Grand Mal du réveil

Epilepsie à crises précipitées par certaines modalités spécifiques

D'autres épilepsies peuvent être classées comme généralisées idiopathiques sans faire partie de ces syndromes

2.2 Cryptogéniques ou symptomatiques, avec en particulier :

Spasmes infantiles (syndrome de West)

Epilepsie avec crises myoclonico-astatiques

Epilepsies avec absences myocloniques

2.3 Symptomatiques

2.3.1 Sans étiologie spécifique

Encéphalopathie myoclonique précoce

Encéphalopathie infantile précoce avec suppression-burst (syndrome 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 :

Crises néonatales

Epilepsie myoclonique sévère

Epilepsie avec pointes-ondes continues pendant le sommeil lent

Epilepsie avec aphasia acquise (syndrome de Laudau-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

Tableau 2: Classification internationale des syndromes épileptiques

D'après la 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

- Les crises généralisées : ces crises se caractérisent par des décharges paroxystiques qui intéressent d'emblée les deux hémisphères cérébraux et sont généralement symétriques et synchrones.

2. Classification des syndromes épileptiques

Une seconde classification plus précise a été établie en 1989 et fait notamment intervenir l'étiologie des épilepsies (ILAE, 1989 ; Tableau 2). On distingue alors selon l'étiologie trois types d'épilepsie :

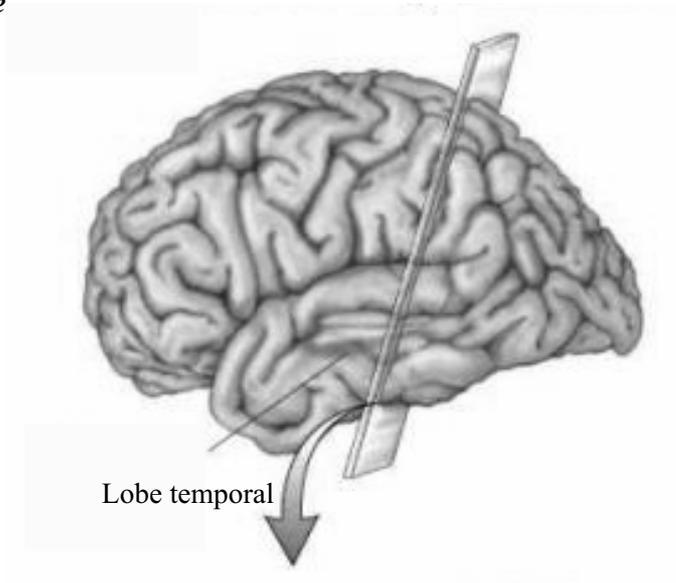
- Les épilepsies symptomatiques : ces épilepsies sont causées par une lésion cérébrale identifiée qui peut être une séquelle d'une malformation congénitale ou une agression cérébrale durant l'enfance tels qu'un traumatisme crânien, un accident vasculaire cérébral, une tumeur, une infection neurologique, (Hauser et al., 1993). C'est par exemple le cas de l'épilepsie du lobe temporal. Ces épilepsies sont le plus fréquemment associées à des crises partielles simples ou complexes avec ou sans altération de la conscience. Elles représentent près de 80% des épilepsies de l'adulte.

- Les épilepsies idiopathiques : ces épilepsies sont d'origine génétique et adviennent sans aucune lésion cérébrale et aucun signe neurologique avéré. Ces formes d'épilepsies sont plus fréquemment observées chez l'enfant et l'adolescent et leur fréquence diminue avec l'augmentation de l'âge. C'est par exemple le cas de l'épilepsie absence de l'enfant qui disparaît progressivement à l'adolescence.

- Les épilepsies cryptogéniques : dans ces formes d'épilepsies la cause est inconnue mais une origine symptomatique est suspectée sans que la lésion puisse être identifiée par les moyens diagnostiques actuels. C'est le cas par exemple du syndrome de Landau-Kleffner.

Ces classifications montrent clairement le caractère multiforme de l'épilepsie. L'identification claire des différents syndromes épileptiques en fonction de critères étiologiques, EEG et cliniques strictes est un outil majeur pour le diagnostic, le traitement mais également la recherche.

Vue latérale



Coupe coronale

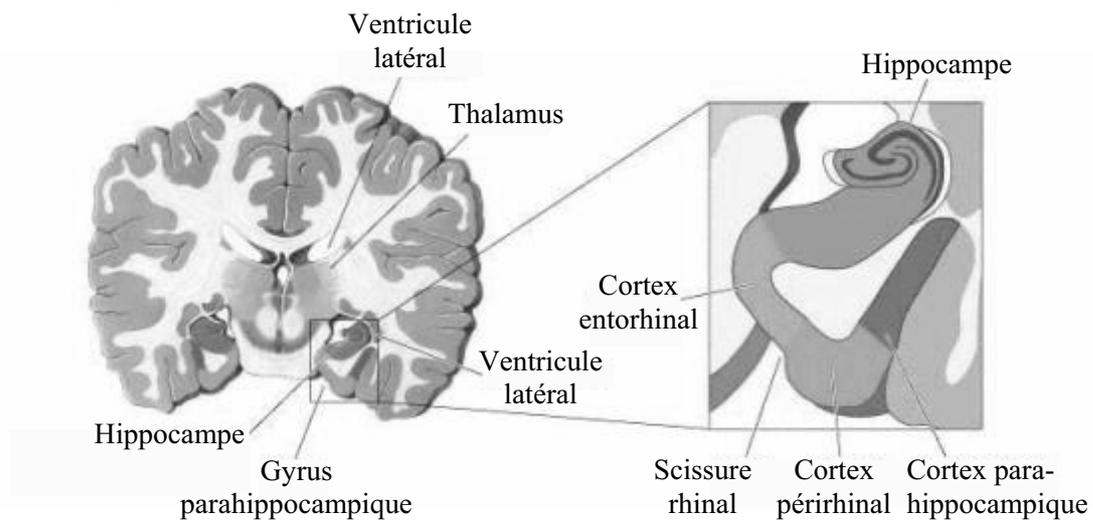


Figure 1 : Description anatomique et localisation des structures cérébrales du lobe temporal chez l'homme

(<http://www.physiology.wisc.edu/neuro524/learningl02/slide12.JPG>)

III. L'épilepsie du lobe temporal

A. Anatomie du lobe temporal

(Carpenter, 1993 ; Paxinos, 1995)

Le lobe temporal est situé dans la partie inférieure du cerveau sous les lobes frontal et pariétal et est limité par la scissure de Sylvius (Figure 1). Le lobe temporal inclut le cortex temporal, constitué de 5 gyri (Gyrus supérieur, médian, inférieur, fusiforme et parahippocampique) et contient également des structures sous-corticales telles que l'hippocampe et l'amygdale.

Dans le cadre de l'épilepsie du lobe temporal, nous nous intéresserons plus particulièrement à la partie mésiale du lobe temporal qui comprend le gyrus parahippocampique, le subiculum, l'hippocampe et l'amygdale (Van Hoesen, 1995). L'ensemble de ces structures a un rôle particulièrement important dans les processus mnésiques en particulier la mémoire déclarative (Squire et al., 2004).

1. L'hippocampe

L'hippocampe est une structure bilatérale et symétrique faisant partie du système limbique. C'est une structure corticale ancienne (archicortex) enroulée sur elle-même et occupant la face mésiale du lobe temporal. L'organisation anatomique et fonctionnelle de cette structure diffère peu en fonction des espèces de mammifères et la terminologie utilisée est la même chez l'homme et le rongeur. L'hippocampe est subdivisé en deux parties : le gyrus denté (Shukla) et la Corne d'Ammon (CA) (Figure 2).

1.1 Le gyrus denté

Le gyrus denté est subdivisé en trois couches :

- la couche moléculaire, adjacente à la fissure hippocampique, est la couche la plus externe du GD, elle est peu dense en cellules et contient essentiellement des interneurons GABAergiques qui innervent la couche granulaire.
- La couche granulaire est constituée de neurones granulaires glutamatergiques organisés en couche dense présentant des corps cellulaires elliptiques et dont les axones se projettent vers les cellules moussues du hile du GD et les cellules pyramidales de l'aire CA3.
- Le hile ou couche polymorphe contient principalement les cellules moussues, de grosses cellules multipolaires glutamatergiques, et de nombreux types d'interneurones.

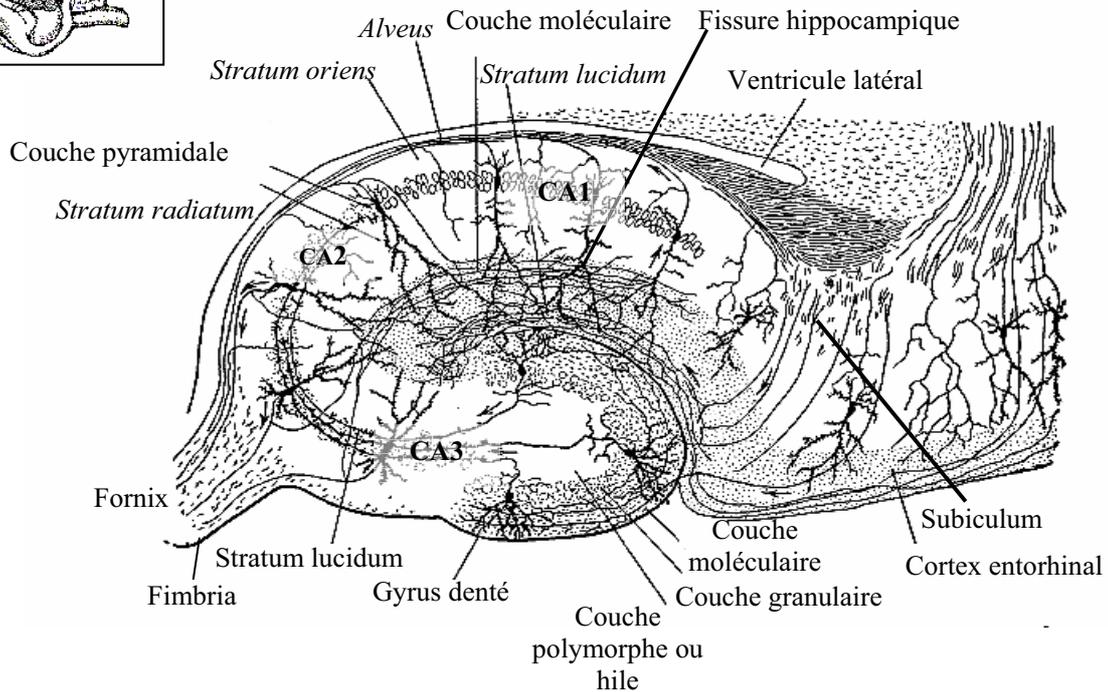
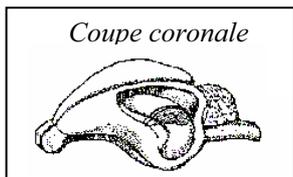


Figure 2 : Dessin réalisé par Ramon y Cajal illustrant l'organisation anatomique des différentes couches cellulaires de l'hippocampe et de leurs connexions (adapté d'après une illustration de Ramon y Cajal, 1901)

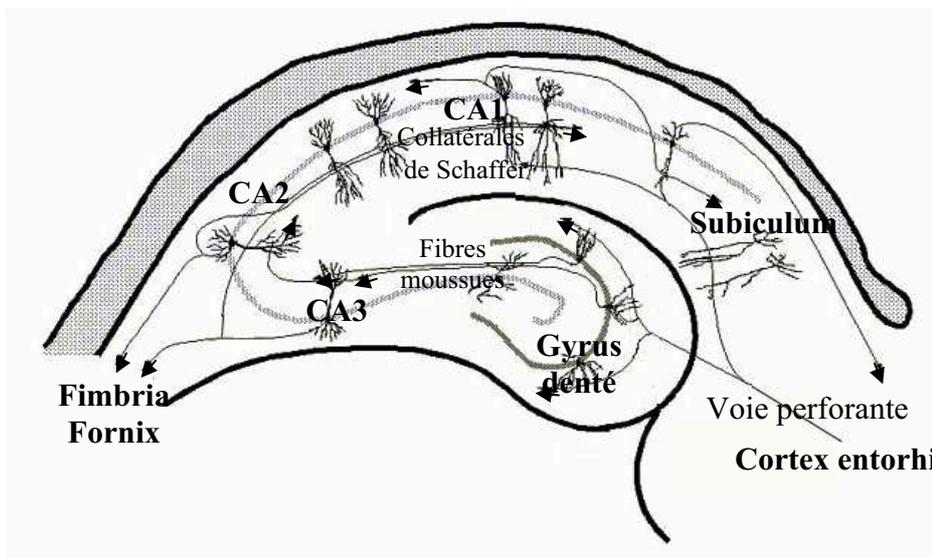


Figure 3 : Organisation schématique de la boucle trisynaptique de l'hippocampe chez le rat

Les cellules granulaires du gyrus denté transmettent l'information par l'intermédiaire des fibres moussues, aux cellules pyramidales de la couche CA3. La propagation de l'information s'effectue de l'aire CA3 vers l'aire CA1 via les collatérales de Schaffer. Les axones des neurones de CA1 traversent ensuite le complexe subiculaire qui assure les voies de sortie de l'hippocampe vers les couches profondes du cortex entorhinal

1.2 La Corne d'Ammon

La Corne d'Ammon est divisée en trois régions, CA1, CA2 et CA3, en fonction de la morphologie des cellules pyramidales qui les composent (Lorente de No, 1934). L'aire CA3 débute à la sortie du hile du gyrus denté suivie de l'aire CA2, moins étendue et constituée de cellules pyramidales plus grosses et enfin de l'aire CA1 qui se termine au début du subiculum. La Corne d'Ammon est divisée en plusieurs couches :

- Le *stratum pyramidale* qui contient les cellules pyramidales
- Le *stratum oriens* est une couche peu dense en cellules constituée principalement des dendrites basales et des axones des cellules pyramidales, qui formeront ensuite l'alveus, ainsi que de cellules non pyramidales GABAergiques.
- Le *stratum radiatum* qui contient les dendrites apicales des cellules pyramidales et des cellules GABAergiques.
- Le *stratum lacunosum moleculare* contient la partie distale des dendrites apicales des cellules pyramidales et reçoit les projections de la voie perforante.
- Le *stratum lucidum* est une couche particulière présente uniquement sur la face interne de l'aire CA3. Cette couche est constituée des fibres moussues provenant de la couche granulaire du gyrus denté.

1.3. Connexions

L'hippocampe présente des connexions caractéristiques organisées selon une boucle trisynaptique (Figure 3). Les neurones de la couche granulaire du gyrus denté, recevant des afférences du cortex entorhinal via la voie perforante, envoient leurs axones (fibres moussues) sur les dendrites des cellules pyramidales de l'aire CA3. Celles-ci contactent à leur tour les dendrites des cellules pyramidales de l'aire CA1 (collatérales de Schaeffer) qui se projettent ensuite vers le cortex entorhinal. Parallèlement à ces connexions, il existe d'autres circuits notamment des interconnexions entre les cellules pyramidales de l'aire CA3 et des projections directes de la voie perforante vers CA1 et CA3.

A cela s'ajoute des connexions entre l'hippocampe droit et gauche via des fibres commissurales empruntant le corps calleux et principalement originaires des aires CA1 et CA3.

La plus grande partie des afférences de l'hippocampe proviennent du cortex entorhinal (via la voie perforante), recevant lui-même de nombreuses afférences d'autres aires néocorticales telles que le cortex préfrontal, cingulaire, temporal, piriforme ou visuel.

Les afférences quant à elles se font majoritairement via le complexe subiculaire et les couches profondes du cortex entorhinal.

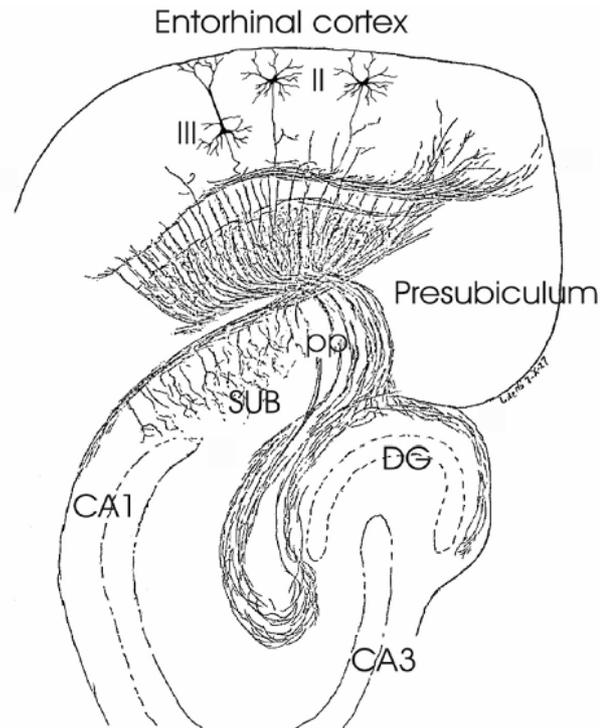


Figure 4 : Dessin d'une coupe horizontale montrant les interconnexions hippocampe-subiculum-cortex entorhinal

La voie perforante (pp), issue des couches II et III du cortex entorhinal, passe par le subiculum (SUB). Les axones des neurones de la couche II se projettent majoritairement au niveau de la couche moléculaire externe du gyrus denté (DG), tandis que les axones des neurones de la couche III se projettent majoritairement au niveau du *stratum lacunosum-moleculare* de CA1 et de la couche moléculaire externe du subiculum.
(modifié d'après Lorente de Nó, 1934)

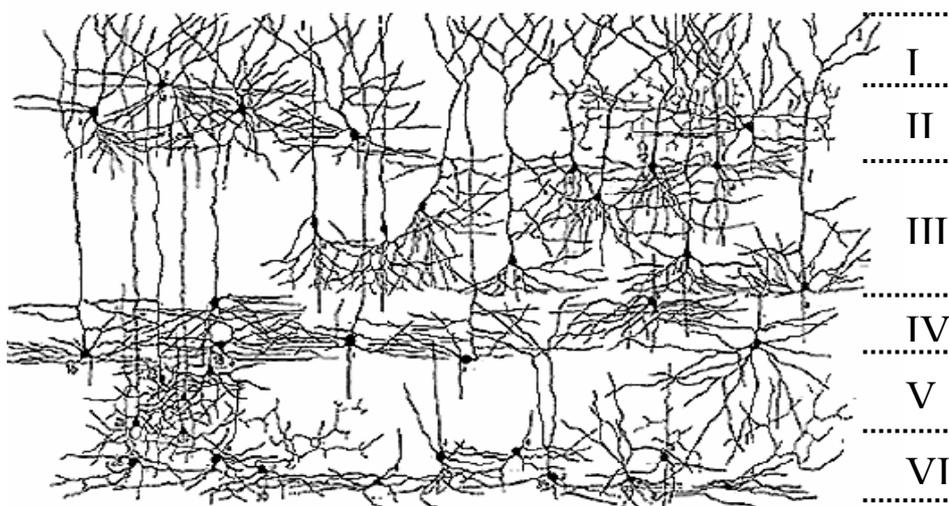


Figure 5 : Dessin schématique d'une coupe transversale de cortex entorhinal de souris montrant les types cellulaires des différentes couches corticales.

(modifié d'après Lorente de Nó, 1934)

2. Le complexe subiculaire

Le complexe subiculaire est constitué du subiculum, du présubiculum et du parasubiculum. Le subiculum est l'une des principales voies de sortie de l'hippocampe, il commence là où s'arrête l'aire CA1 (Figure 4). Il est considéré comme un cortex de transition entre allocortex et mésocortex mais on peut cependant définir trois couches : la couche moléculaire, la couche pyramidale et la couche polymorphe. Le subiculum innerve les structures sous-corticales antérieures (septum, thalamus, hypothalamus) via la fimbria et le fornix, et les couches profondes du cortex entorhinal via le fornix ou le présubiculum et le parasubiculum

Dans la continuité du subiculum, on trouve le présubiculum organisé en 5 couches, les couches I et IV ne contenant pas de cellules. La couche III est constituée de cellules pyramidales, la couche II de cellules étoilées et la couche V contient les deux types. Les principales afférences extrahippocampiques du présubiculum proviennent du cortex retrosplénial, du septum, du raphé, du locus coeruleus et du thalamus. Le présubiculum se projette principalement vers le cortex entorhinal et le parasubiculum.

Le parasubiculum n'est pas clairement délimité par rapport aux cortex qui l'entourent (présubiculum et cortex entorhinal) et son organisation ressemble à celle du subiculum. Il se projette principalement vers le subiculum et le cortex entorhinal et ses afférences principales proviennent de l'hippocampe.

3. Le cortex entorhinal

3.1. Organisation en couches

Le cortex entorhinal fait partie du gyrus parahippocampique. C'est un isocortex organisé en six couches dont les couches II, III, V et VI sont des couches cellulaires, les couches I et IV étant plexiformes. La couche IV peut également être appelée *lamina dissecans* (Ramon y Cajal, 1911) (Figure 5).

La couche I contient peu de neurones, majoritairement de type GABAergique localisés en périphérie de la couche II, et est riche en fibres transversales. Les cellules principales de la couche II sont des cellules étoilées glutamatergiques qui représentent la source principale des fibres formant la voie perforante. La couche III est une couche cellulaire hétérogène contenant une majorité de cellules pyramidales se projetant vers CA1 et le subiculum. Certaines cellules étoilées, multipolaires, fusiformes ou horizontales contenues dans cette couche contribuent également à la voie perforante. La couche V est divisée en deux sous-groupes : la couche Va,

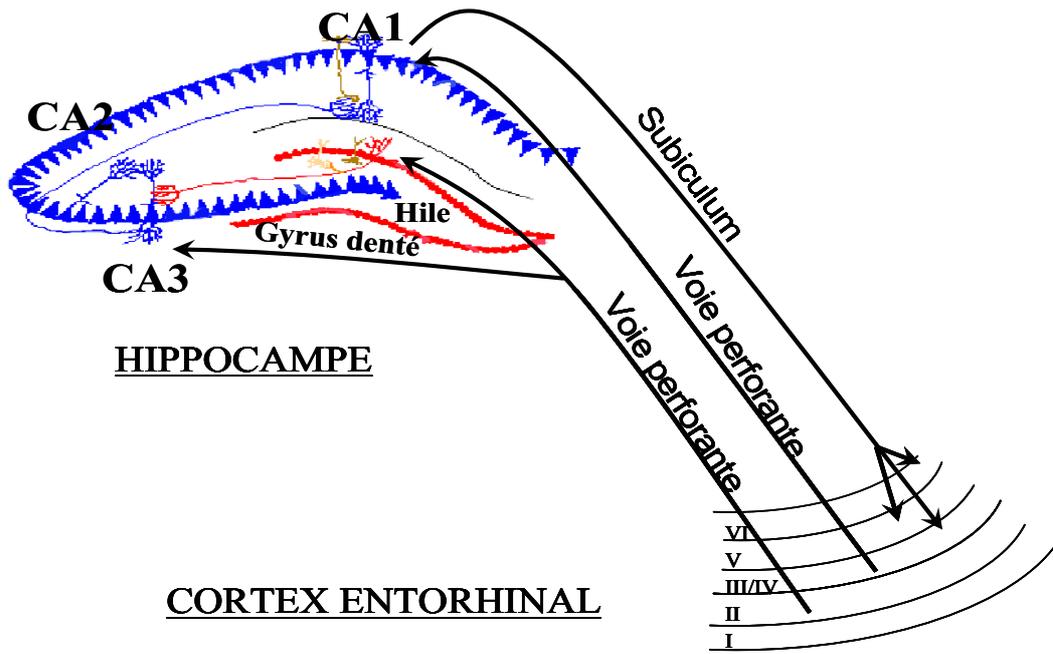


Figure 6: Représentation schématique de la boucle entorhino-hippocampique.

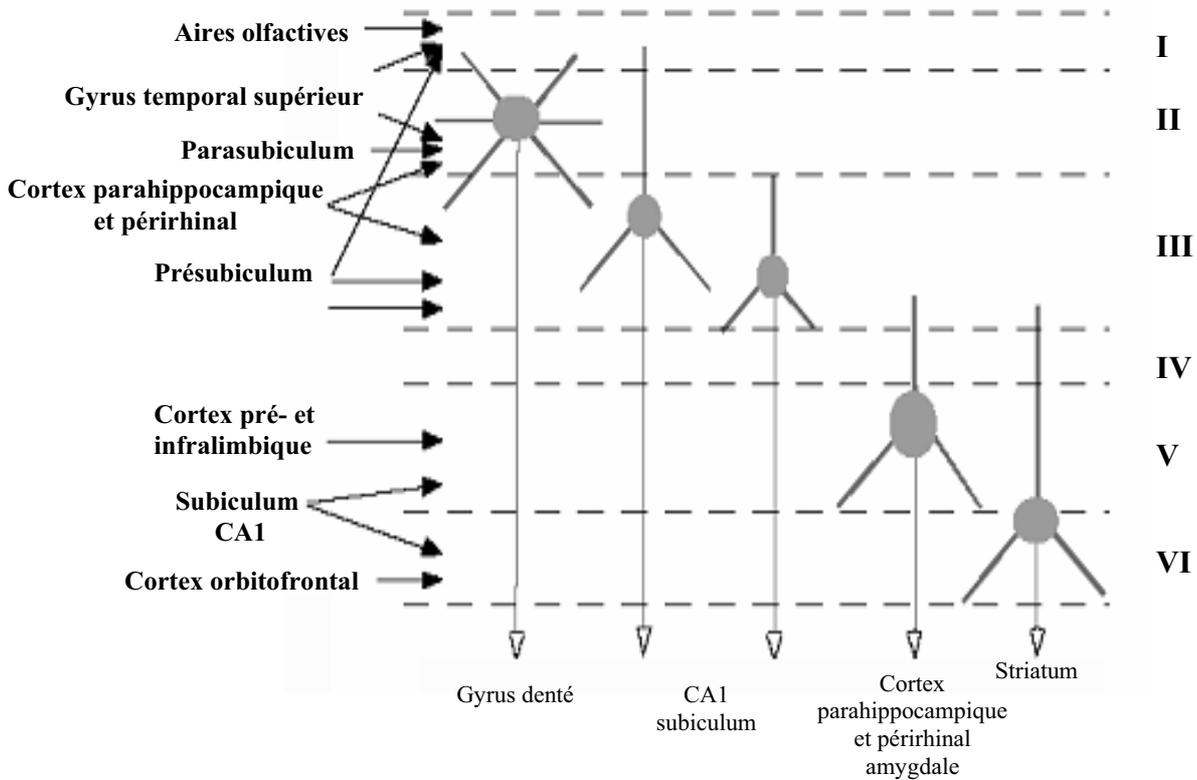


Figure 7: Schéma des afférences et efférences au niveau des différentes couches du cortex entorhinal.

(d'après : *The Human Entorhinal Cortex*, Mikkonen M., 1999 :www.uku.fi/neuro/50the.htm)

constituée de bandes de larges cellules pyramidales dont les dendrites apicales atteignent les couches I/II, et la couche Vb qui comme la couche VI est constituée de petites cellules pyramidales et de cellules polymorphes.

3.2 La boucle entorhino-hippocampique

Le cortex entorhinal assure la majeure partie des afférences de l'hippocampe via la voie perforante (Figure 6). Celle-ci est constituée principalement par les axones des cellules principales glutamatergiques des couches II et III du cortex entorhinal. Néanmoins, certaines études démontrent également que quelques cellules GABAergiques des couches II et III participent également à cette voie (Germroth et al., 1989). La projection de la voie perforante vers le gyrus denté fait du cortex entorhinal le point de départ du circuit trisynaptique. En dehors du gyrus denté, la voie perforante innerve également l'aire CA1 et CA3 court-circuitant ainsi des relais du circuit trisynaptique. Les cellules pyramidales de l'aire CA1, dernier relai du circuit trisynaptique, se projettent en retour vers la couche V du cortex entorhinal d'où la notion de boucle entorhino-hippocampique. Le subiculum pourrait également être intégré à cette boucle. En effet, les fibres de la voie perforante traversent le subiculum pour atteindre le gyrus denté et y laissent des collatérales (Tamamaki, 1993).

3.3 Connexions extrahippocampiques

Le cortex entorhinal reçoit des afférences d'une variété de régions corticales (Figure 7). Ces afférences atteignent les couches superficielles et les couches profondes. Les afférences atteignant les couches superficielles proviennent en particulier des structures olfactives du télencéphale et du cortex périrhinal. Les couches profondes reçoivent des afférences provenant majoritairement des cortex préfrontal, cingulaire antérieur et insulaire.

Les projections du cortex entorhinal, provenant des couches II et III, atteignent le cortex périrhinal et l'aire parahippocampique ainsi que le cortex olfactif (Figure 7).

4. Connexions sous-corticales

4.1 Connexions avec l'amygdale

L'amygdale est une structure du lobe temporal médian divisée en plusieurs sous-parties différentes du point de vue cytoarchitectonique et des connexions. On distingue ainsi classiquement 3 groupes de noyaux, le groupe des noyaux basolatéraux, corticomédiaux,

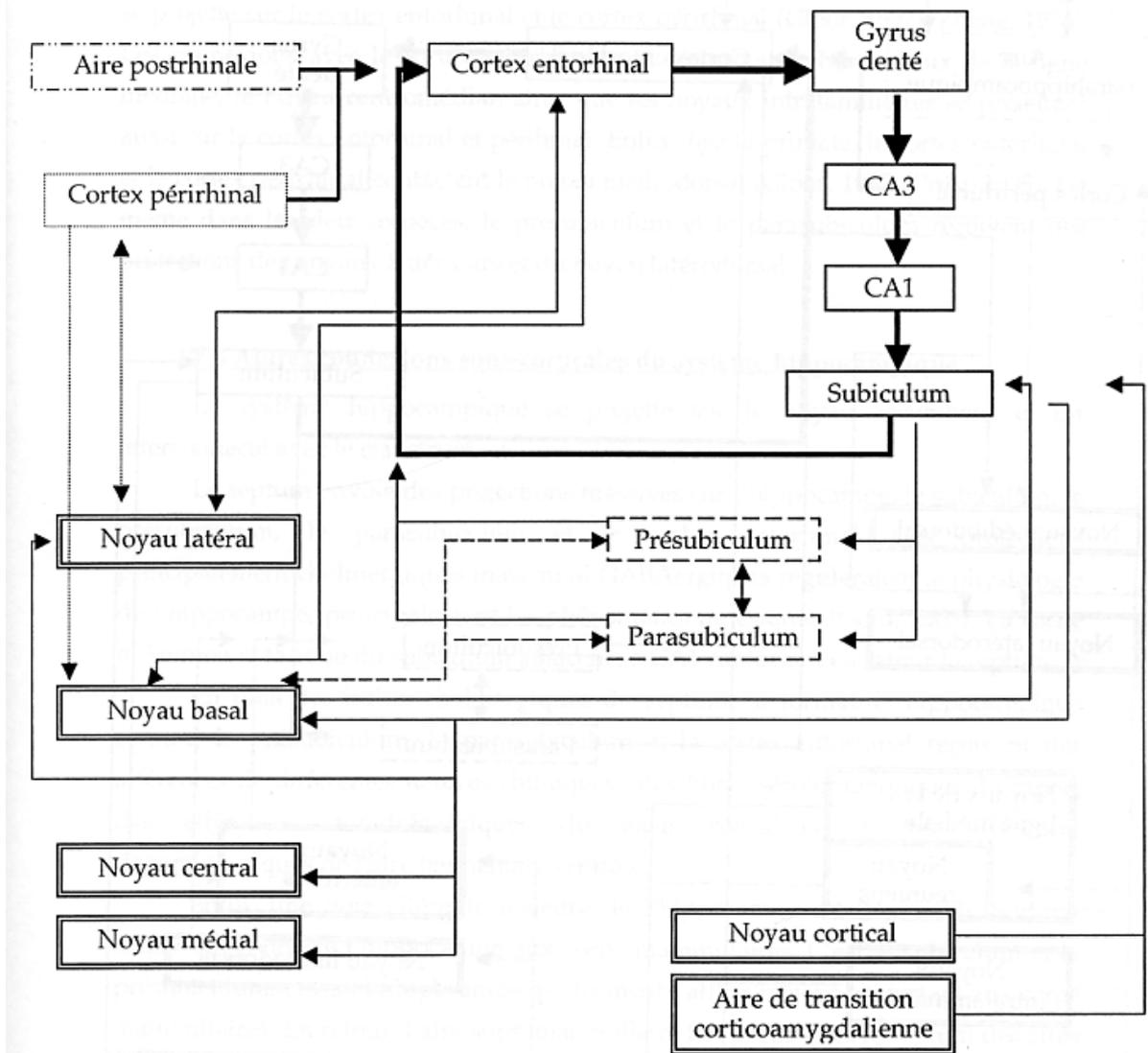


Figure 8 : Représentation schématique des connexions entre l'hippocampe, le gyrus parahippocampique et l'amygdale chez le rat

Les différences dans l'épaisseur des traits sont utilisées uniquement par souci de lisibilité. La boucle entorhino-hippocampique est symbolisée en traits gras.

centraux, et les aires de transition (aire amygdalo-hippocampique, aire de transition cortico-amygdalienne,...) (Pitkanen et al., 2000).

Chez le rat, contrairement au singe, l'hippocampe n'entretient pas de connexion directe avec l'amygdale, celles-ci se faisant via le subiculum ou le cortex entorhinal. Les connexions provenant du subiculum atteignent majoritairement les groupes de noyaux basolatéraux et corticomédiaux de l'amygdale. Celles provenant du cortex entorhinal contactent plutôt le groupe basolatéral (Figure 8).

L'ensemble des cortex du gyrus parahippocampique a également des connexions réciproques avec les noyaux amygdaliens. Parmi ces cortex, les cortex entorhinal et périrhinal reçoivent de nombreuses afférences de l'amygdale aux niveaux des couches superficielles et envoient en retour des projections vers cette structure au niveau de plusieurs noyaux en particulier vers ceux du groupe basolatéral (Figure 8).

4.2. Connexions avec le thalamus

Le thalamus est une structure sous-corticale complexe qui présente de nombreuses subdivisions. On distingue ainsi plusieurs divisions en groupe de noyaux : le groupe des noyaux antérieurs, médiodorsaux, ventraux, latéraux, intralaminaires et postérieurs ainsi que le groupe des noyaux de la ligne médiane, les corps genouillés et le noyau réticulaire. L'ensemble de cette structure, est fortement interconnecté avec toutes les structures corticales.

Des projections directes provenant du thalamus atteignent l'hippocampe et le subiculum sont plus particulièrement originaire des noyaux de la ligne médiane, et le noyau reuniens est le noyau le plus impliqué dans les connexions avec l'ensemble du système hippocampique (Figure 9).

Les cortex périrhinal et entorhinal reçoivent des projections des noyaux de la ligne médiane, du noyau centromédian et des noyaux intralaminaires, ces projections étant réciproques. D'autre part, le présubiculum et le parasubiculum reçoivent des projections des noyaux antérieurs et du noyau latérodorsal (Figure 9).

4.3. Autres

La majorité des autres connexions avec les structures sous-corticales se fait via le cortex entorhinal. En effet, celui-ci reçoit des afférences de structures sous-corticales telles que le septum médian et les projections vers les structures sous-corticales provenant majoritairement des couches V et VI, atteignent le septum, l'amygdale et le noyau accumbens.

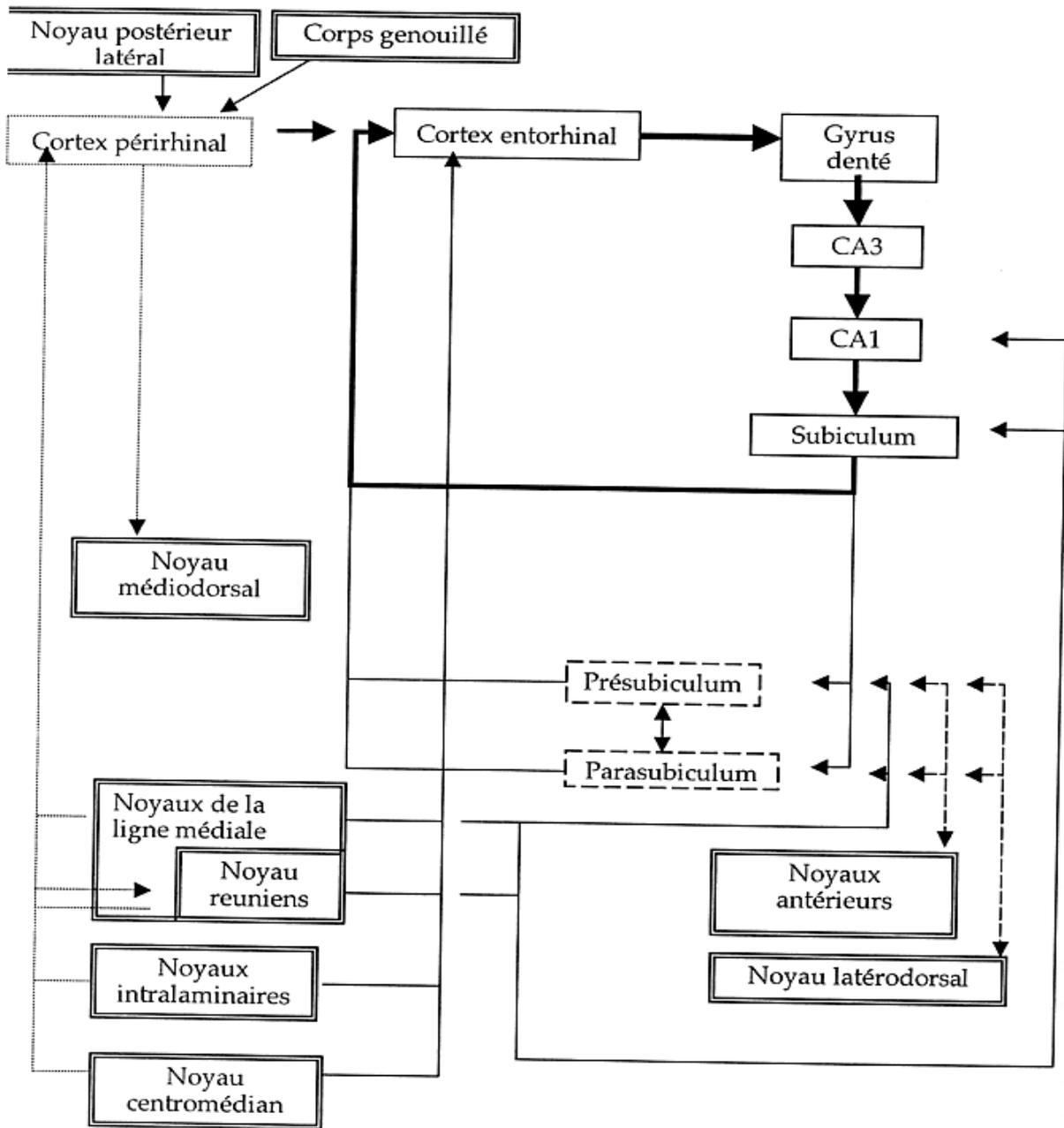


Figure 9 : Représentation schématique des projections entre l'hippocampe, le gyrus parahippocampiques et le thalamus

Les différences dans l'épaisseur des traits sont utilisées uniquement par souci de lisibilité. La boucle entorhino-hippocampique est symbolisée en traits gras.

En résumé, l'hippocampe ne reçoit pas de connexions corticales directes autres que celles provenant du gyrus parahippocampique qui contient en particulier le cortex entorhinal. En revanche, les cortex parahippocampiques reçoivent les afférences des autres cortex et s'y projettent en retour assurant ainsi les échanges d'informations entre l'hippocampe et le reste du cerveau. Cette organisation anatomique suggère que l'altération d'une structure de ce système se répercutera probablement sur les structures connectées et amène ainsi à considérer ce système comme un ensemble.

B. Description clinique

Par définition, l'épilepsie du lobe temporal (ELT) est une épilepsie partielle dans laquelle les crises prennent leur origine dans le lobe temporal (ILAE, 1989). C'est une forme d'épilepsie très fréquente puisqu'elle correspond à environ 30% des épilepsies humaines et environ 60% des épilepsies focales (Wiebe, 2000). L'ELT englobe plusieurs syndromes présentant des étiologies, des âges de début et un pronostic différent. L'épilepsie du lobe temporal est tout d'abord divisée en deux catégories en fonction de l'origine des crises au sein du lobe temporal, on distingue alors l'épilepsie latérale du lobe temporal et l'épilepsie mésiale du lobe temporelle (EmLT) présentant respectivement des crises qui s'initient dans les régions latérales et médianes du lobe temporal. L'EmLT est de loin la plus courante puisqu'elle représente 70% des ELT. L'EmLT se distingue également en deux sous-groupes en fonction de l'étiologie présumée de l'épilepsie. En effet, on distingue les épilepsies associées à une sclérose de l'hippocampe, les plus courantes et celle liées à d'autres facteurs tels qu'une tumeur, une infection virale ou une malformation corticale. Dans cette thèse nous nous intéresserons uniquement à l'épilepsie mésiale du lobe temporal avec sclérose de l'hippocampe.

1. Les crises : description clinique

Les crises associées à cette pathologie sont des crises partielles simples ou complexes provenant du lobe temporal. Elles démarrent généralement entre 4 et 16 ans et les deux sexes sont atteints de manière équivalente (Wieser, 2004). Ces crises présentent les caractéristiques suivantes (Engel, 1996) :

- Le début de la crise est annoncé par une sensation particulière, subjective, appelée « aura » qui se caractérise notamment par des sensations épigastriques, des sensations de peur, de déjà vu ou de jamais vu et parfois des hallucinations olfactives et gustatives. Ces auras sont éprouvées par près de 90% des patients (Gloor, 1990).
- La crise complexe est caractérisée par un arrêt du mouvement, une absence de réaction vis-à-vis de l'environnement et est associée à des automatismes gestuels (prise de posture tonique et dystonique) et oro-alimentaires. Des manifestations du système autonome sont également observées notamment au niveau cardiovasculaire (Ansakorpi et al., 2000; Massetani et al., 1997).
- Les crises, d'une durée supérieure à une minute, sont fréquemment suivies d'une amnésie de l'évènement convulsif, d'une aphasie et d'une forte confusion post-critique associée à une perte d'orientation qui peut persister plusieurs minutes.

La généralisation secondaire de ces crises partielles peut être observée bien qu'elle reste relativement rare.

2. Anomalies électroencéphalographiques

Des anomalies EEG peuvent être observées pendant la crise (période critique) ou entre les crises (période intercritique). Ces anomalies peuvent être enregistrées par un EEG de scalp ou des électrodes profondes hippocampiques ou sous-durales. Les anomalies observées sont hétérogènes et variables selon les individus mais on distingue néanmoins quelques patrons caractéristiques dont nous parlerons ici. Sur l'EEG de scalp, les principales manifestations intercritiques observées chez les patients atteints d'EmLT sont constituées de pointes amples enregistrées au niveau de l'électrode temporale antérieure (Spencer, 2002). Ces anomalies sont enregistrées chez environ un tiers des patients surtout lors d'enregistrements prolongés et en période de sommeil (Malow et al., 1999; Patariaia et al., 1998). Néanmoins, près de deux tiers des patients présentent un EEG intercritique de surface quasiment normal à l'exception d'un excès d'ondes lentes au niveau du lobe temporal (Koutroumanidis et al., 2004). En général, pendant la période critique, une activité ipsilatérale rythmique d'une fréquence de 4 à 7 Hz est observée (Sadler and Desbiens, 2000). En effet, la crise démarre par des ondes lentes enregistrées dans la région temporale antérieure, des décharges rythmiques thêta à 5 Hz apparaissent ensuite, elles accélèrent jusqu'à 6 à 7 Hz et peuvent diffuser vers les régions frontales.

Les enregistrements profonds montrent des anomalies intercritiques présentes sous la forme de pointes au niveau de l'hippocampe et des cortex du lobe temporal médian tel que le cortex entorhinal (King and Spencer, 1995; Spencer and Spencer, 1994). Pendant la période critique, le patron d'expression EEG dépend de la structure d'origine de la crise (hippocampe ou

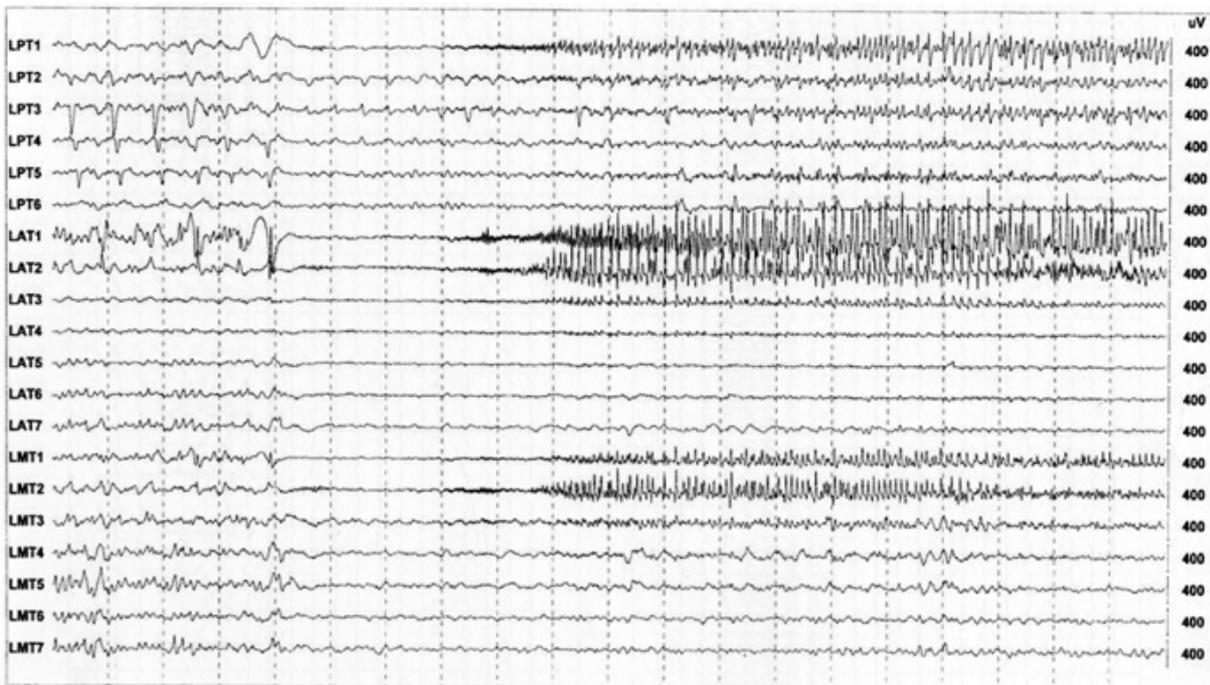


Figure 10 : Enregistrement intracrânien d'une crise temporelle humaine

Enregistrement à partir d'électrodes sous-durales (LAT, LMT) recueillant les signaux en particulier du cortex entorhinal. Des électrodes profondes sont placées au niveau du lobe temporal et enregistrent les signaux hippocampiques (LPT)
(Pacia et Ebersole, 1997)

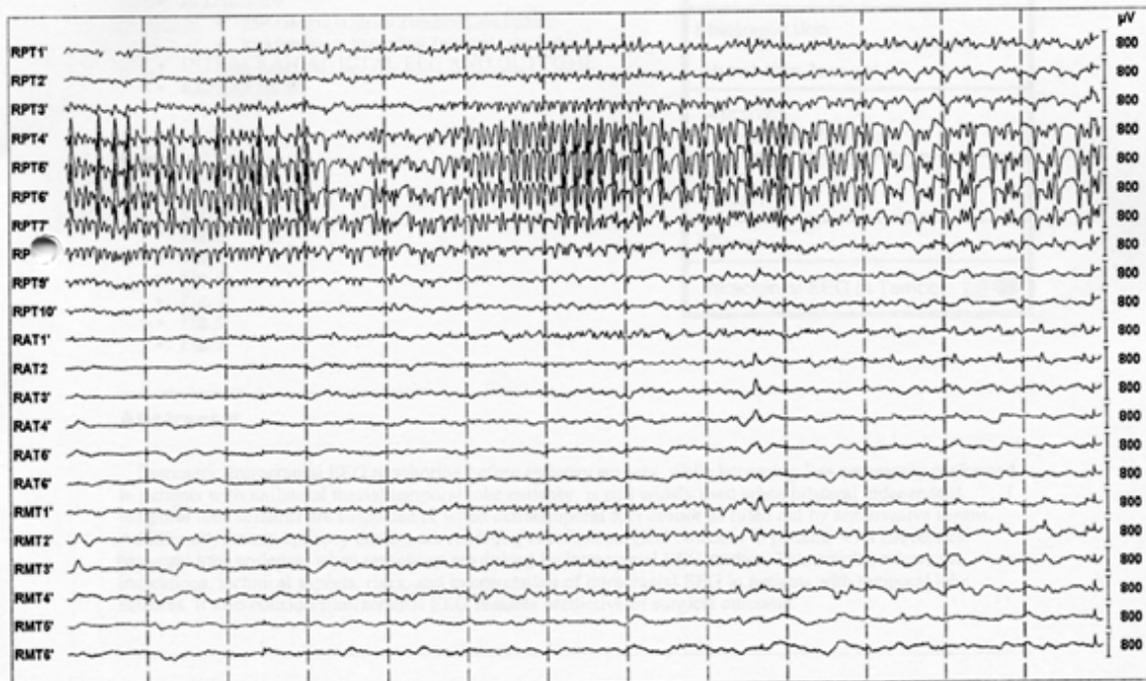


Figure 11 : Enregistrement intracrânien d'une crise temporelle hippocampique humaine

Dans ce cas la crise est observée uniquement au niveau des électrodes situées au niveau de l'hippocampe (RPT). Les électrodes recueillant les signaux du cortex entorhinal (RAT, RMT) ne présentant pas de décharges épileptiques. *(Pacia et Ebersole, 1997)*

cortex, Figure 10 et 11) mais est en général constitué des éléments suivants : 1) des pointes de haut voltage à une fréquence inférieure à 2 Hz pendant plus de 5 s avant le début de la crise, 2) des décharges rythmiques de bas voltage à une fréquence moyenne de 13 Hz, 3) une propagation

des décharges, dont la fréquence devient plus faible, aux structures mésiotemporales ipsilatérales avec parfois une propagation lente à l'hippocampe contralatéral. (King and Spencer, 1995).

3. Symptômes cognitifs associés

Les crises ne sont pas les seuls symptômes observés chez les patients atteints d'EmLT avec sclérose de l'hippocampe. En effet, une diminution des performances cognitives est fréquemment observée chez les patients. Le lobe temporal joue un rôle prépondérant dans les processus mnésiques, il n'est donc pas étonnant d'observer des perturbations des fonctions mnésiques chez les patients atteints d'EmLT. Néanmoins, les déficits mnésiques ne sont pas les seuls déficits cognitifs mis en évidence. En effet, une étude s'intéressant à la fonction cognitive d'une population hispanique de patients atteints d'EmLT a montré des déficits de mémoire chez 66% des patients mais également des perturbations du langage et des fonctions exécutives chez respectivement 46% et 25% des patients (Oddo et al., 2003). Des déficits dans les processus attentionnels et les fonctions intellectuelles générales ont également été mis en évidence chez les patients présentant une sclérose hippocampique unilatérale (Marques et al., 2007). La sévérité des ces symptômes semble être positivement corrélée avec la durée de l'épilepsie (Oyegbile et al., 2004). Plusieurs facteurs peuvent contribuer à cette aggravation des symptômes cognitifs avec la durée de l'épilepsie notamment les dommages neuronaux induis par les crises elles-mêmes, l'exposition aux traitements antiépileptiques ou les activités cérébrales intercritiques (Thompson and Duncan, 2005).

En plus des symptômes cognitifs, d'autres dysfonctionnements peuvent être observés chez certains patients tels que des troubles de l'humeur (Seethalakshmi and Krishnamoorthy, 2007; Swinkels et al., 2006), des troubles sexuels (Harden, 2006), voire même des épisodes psychotiques (Nadkarni et al., 2007).

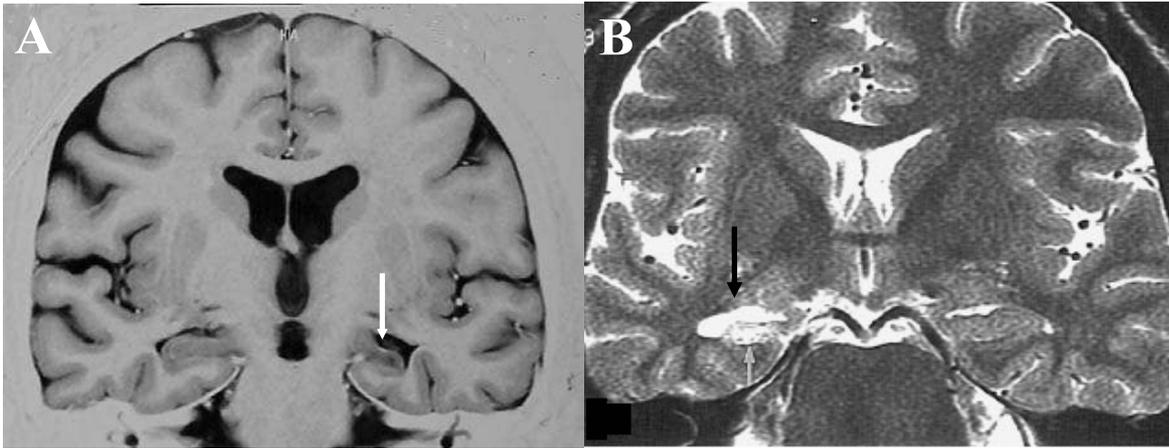


Figure 12 : Caractéristiques des scléroses de l’hippocampe en IRM anatomique

A. Atrophie de l’hippocampe gauche sur une image pondérée en T1

B. Hyperintensité du signal au niveau de l’hippocampe droit sur une image pondérée en T2 (modifié d’après Won H.J. et coll. ; AJNR ; 1999)

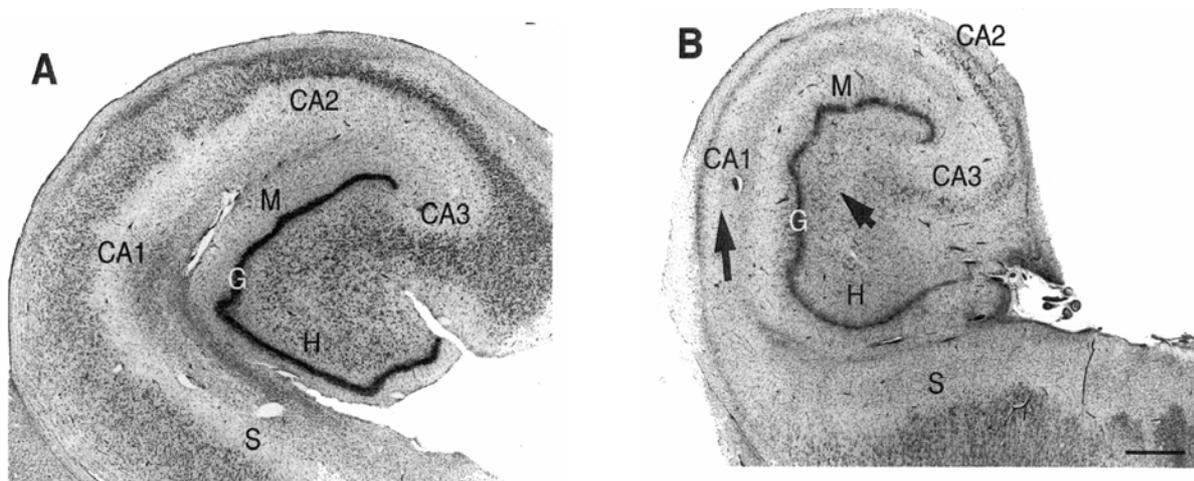


Figure 13 : Caractéristiques histologiques de la sclérose de l’hippocampe

Micrographies provenant du prélèvement autopsique d’un hippocampe non sclérosé (A) ou de la résection chirurgicale de l’hippocampe sclérosé d’un patient atteint d’EmLT (B). Reproduits avec l’autorisation de Fabienne Loup, Institut de Pharmacologie de l’Université de Zurich, Suisse

C. Neuropathologie

1. Sclérose de l'hippocampe

La présence d'une sclérose de l'hippocampe chez les patients épileptiques est connue depuis 1825 (Bouchet, 1825) et le lien entre cette anomalie neuroanatomique et la pathologie a été démontré après de nombreuses études chez l'homme à l'aide de techniques variées. Par exemple, Margerison et Corsellis démontrèrent en 1966 que sur 26 patients atteints d'ELT, 22 présentaient une sclérose de l'hippocampe. Ce résultat fut confirmé par une étude sur 45 lobes temporaux réséqués chez des patients atteints d'épilepsies diverses et montrant que seules les crises ayant leur origine dans les lobes temporaux sont associées à des signes de sclérose de l'hippocampe (Babb, 1984). Malgré le lien démontré entre sclérose de l'hippocampe et EmLT, la question de savoir si cette anomalie est la cause ou la conséquence de la pathologie reste ouverte. De plus, la sclérose de l'hippocampe n'est pas spécifique de l'EmLT puisqu'elle est également observée chez un faible pourcentage de patients atteints de la maladie d'Alzheimer (Jack et al., 2002) ou de démences (Corey-bloom et al., 1997).

Le terme sclérose est utilisé pour rendre compte du rétrécissement et du durcissement de l'hippocampe observé chez les patients atteints d'EmLT. Selon Houser (1990), la sclérose de l'hippocampe se définit par (Figure 12 et 13):

- Une perte sévère des cellules pyramidales de l'aire CA1
- Des pertes importantes des cellules moussues et des interneurons contenant la somatostatine, la parvalbumine et le neuropeptide Y dans le hile du gyrus denté (Mathern et al., 1995).
- Une perte des cellules pyramidales de l'aire CA3 généralement plus variable et plus modérée que celle observée pour l'aire CA1
- Une gliose réactionnelle en réponse à la nécrose neuronale retrouvée au niveau de toutes les zones lésées de l'hippocampe
- Pas de perte neuronale au niveau de l'aire CA2
- Pas de perte au niveau de la couche granulaire du gyrus denté mais une dispersion de ces cellules entraînant une augmentation de l'épaisseur de la couche est observée (Houser, 1990) dans environ 45% des cas de sclérose hippocampique (Lurton et al., 1998).

En plus des pertes neuronales, on note également des réorganisations synaptiques, en particulier un bourgeonnement des fibres moussues formées par les axones des cellules granulaires (Houser, 1990; Sutula et al., 1989; Ying et al., 1998). On observe également des

Structures	Diminution de volume (%)	% de patients	Références
Cortex entorhinal	13-20%	31-96%	Jutila et al., 2001 Bernasconi et al., 2003b Bernasconi et al., 2001
Cortex parahippocampique	n.d.	16%	Bernasconi et al., 2003b
Cortex périrhinal	n.d.	44%	Bernasconi et al., 2003b
Amygdale	10-30%	11-42%	Cendes et al., 1993 Kuzniecky et al., 1996 Ho et al., 1998 Salmenpera et al., 2000 Bernasconi et al., 2003a
Thalamus	7-10%	13-15%	Pusipher et al., 2007 Oikawa et al., 2001 Deasy et al., 2000

Tableau 3 : Fréquence des dommages dans les structures extrahippocampiques observée chez les patients atteints d'ELT.

n.d : non déterminé

phénomènes de néosynaptogenèse au niveau des axones des interneurons GABAergiques dans la couche moléculaire du gyrus denté (Mathern et al., 1995).

Enfin, une neurogenèse anormale a été mise en évidence chez l'homme et dans les modèles animaux d'EmLT ; les cellules granulaire néoformées migrant ensuite vers le gyrus denté (Covolan et al., 2000; Parent et al., 1997; Siebzehnrubl and Blumcke, 2008).

2. Dommages dans les autres structures mésiotemporales

La sclérose de l'hippocampe ne constitue pas nécessairement la seule anomalie cérébrale chez les patients atteints d'EmLT. En effet, des études ont montré que les dommages cellulaires s'étendent aux autres structures mésiotemporales telles que l'amygdale, le thalamus limbique et les cortex parahippocampiques (Bernasconi et al., 2003a; Bonilha et al., 2003; Jutila et al., 2001; Natsume et al., 2003) (Tableau 3).

2.1 Le gyrus parahippocampique

Des études anciennes soulignaient déjà la présence de morts neuronales dans le gyrus parahippocampique des patients atteints de EmLT (Bruton, 1988; Meyer et al., 1954). Des études neuropathologiques plus récentes ont confirmé ce résultat en mettant en évidence des pertes neuronales et une gliose, principalement au niveau des couches superficielles du cortex entorhinal (Du et al., 1995; Yilmazer-Hanke et al., 2000). L'avènement des techniques d'imagerie par résonance magnétique (IRM) a permis d'étudier le volume des différentes structures du gyrus parahippocampique montrant ainsi des diminutions variables en fonction du cortex considéré chez un grand nombre de patients.

Le cortex entorhinal est le cortex du gyrus parahippocampique le plus étudié chez les patients. Les études IRM montrent une diminution du volume de cette structure (10-30%, (Bernasconi et al., 2001; Jutila et al., 2001) chez 31% (Salmenpera et al., 2000) à 96% (Bernasconi et al., 2003a) des patients au moins du côté ipsilatéral. Une atteinte bilatérale du cortex entorhinal est démontrée chez 33% des patients (Bernasconi et al., 2003a). De plus, cette diminution semble être spécifique de l'épilepsie temporale puisqu'elle n'est pas observée dans les épilepsies extratemporales ou idiopathiques (Bernasconi et al., 2003b) et peut être présente dans les épilepsies temporales sans sclérose de l'hippocampe (Bernasconi et al., 2001).

Le cortex périrhinal et l'aire parahippocampique, bien que moins étudiés, semblent subir également des dommages. En effet une atrophie du cortex périrhinal est mise en évidence chez 44% des patients et des diminutions de volume ont également été observées (Bernasconi et al., 2003a; Bonilha et al., 2003). Le cortex parahippocampique semble moins touché puisqu'une atrophie de cette région n'est retrouvée que chez 16% des patients (Bernasconi et al., 2003a).

Enfin les études s'intéressant à l'ensemble du gyrus parahippocampique sans en différencier les régions montrent une diminution du volume de 8,3% chez environ un tiers des patients (Moran et al., 2001; Oikawa et al., 2001).

2.2 L'amygdale

L'amygdale est une structure temporale fréquemment lésée chez les patients atteints d'ELT. En effet, une atrophie de l'amygdale (volume réduit entre 10 et 30%) est observée chez 11 à 42% des patients (Bernasconi et al., 2003a; Cendes et al., 1993a; Ho et al., 1998; Kuzniecky et al., 1996; Pitkanen et al., 1998; Salmenpera et al., 2000). Les régions qui présentent les dommages les plus sévères (mort neuronale et gliose) sont le noyau latéral et le noyau basal (Hudson et al., 1993; Margerison, 1966; Meyer and Beck, 1955; Pitkanen et al., 1998).

2.3 Le thalamus

Des anomalies sont également mises en évidence dans des structures extratemporales telles que le thalamus. En effet, plusieurs auteurs montrent une diminution mesurable du volume thalamique chez les patients atteints de d'ELT avec sclérose de l'hippocampe (Bonilha et al., 2005; Dreifuss et al., 2001; Natsume et al., 2003; Pulsipher et al., 2007). Ces diminutions sont observées dans le thalamus ipsilatéral (10%) et contralatéral (7%) (Pulsipher et al., 2007) chez 13 à 15% des patients (Deasy et al., 2000; Oikawa et al., 2001) et les morts neuronales toucheraient majoritairement le noyau médian (Deasy et al., 2000).

Bien que la majorité des études concernant l'épilepsie temporale se soient intéressées à la sclérose hippocampique associée à cette maladie, les données neuropathologiques décrites précédemment montrent que l'hippocampe n'est pas la seule région à subir des dommages neuronaux. Il ne faut donc pas négliger le rôle potentiellement important des autres structures mésiotemporales dans la physiopathologie de l'épilepsie temporale.

D. Traitements

1. Les traitements pharmacologiques (Étude SANAD, (Marson et al., 2007))

Le premier traitement actuellement recommandé pour les épilepsies partielles est la carbamazépine. L'étude SANAD, réalisée sur 1721 patients présentant des crises partielles, a montré que les nouveaux médicaments antiépileptiques tels que l'oxcarbazépine, le gabapentin, le topiramate et la lamotrigine permettent également de traiter ce type de crises. Ainsi en tenant compte du contrôle des crises, de la qualité de vie du patient et des effets indésirables, cette étude considère la lamotrigine comme le traitement de premier choix dans le traitement des épilepsies partielles.

Les études actuelles concernant le traitement des épilepsies partielles montrent que les traitements antiépileptiques permettent une rémission rapide chez près de 70% des patients. Néanmoins, 20 à 30% des patients toutes épilepsies confondues continuent d'avoir des crises en dépit des traitements, on parle alors d'épilepsie pharmacorésistante (Regesta and Tanganelli, 1999). Parmi ces épilepsies pharmacorésistantes, près de 50% concernent les EmLT avec sclérose de l'hippocampe (Engel, 2001).

2. La chirurgie

La chirurgie est le traitement de choix dans le cas de l'EmLT pharmacorésistante. En effet, deux études réalisées sur des groupes importants de patients montrent qu'une résection du lobe temporal permet d'obtenir une rémission des crises qui perdure pendant 10 ans chez 41 à 58% des patients opérés (Jeha et al., 2006; McIntosh et al., 2004). Deux types principaux de chirurgie sont pratiqués : la lobectomie antérieure et l'amygdalohippocampectomie. La lobectomie antérieure consiste à retirer la partie antérolatérale de l'amygdale, le gyrus parahippocampique et une partie de l'hippocampe antérieur. Dans le cas de l'amygdalohippocampectomie l'amygdale antérolatérale, l'hippocampe antérieur et une partie du gyrus parahippocampique sont réséqués. Les résultats de ces deux types de chirurgie en terme de contrôle des crises semblent similaires (Clusmann et al., 2002). Néanmoins, ces chirurgies plus étendues semblent donner de meilleurs résultats qu'une hippocampectomie simple (Parrent and Blume, 1999).

CRISES

- Fréquente aura précédant la crise : sensation épigastrique, de peur, de déjà vu, hallucinations olfactives et gustatives
- Crises partielles complexes avec arrêt du mouvement, automatismes gestuels et oro-alimentaires
- Confusion, amnésie et aphasie post-critique
- Généralisation secondaire rare

EEG CRITIQUE

- EEG de scalp : activité rythmique de 4 à 7 Hz dans la région temporale antérieure avec une éventuelle propagation aux régions frontales
- Enregistrement profond : pointe de haut voltage de fréquence inférieure à 2Hz, décharge rythmique de bas voltage à une fréquence de 13Hz
- Propagation rare ou lente au côté controlatéral

EEG INTERCRITIQUE

- EEG de scalp : pointes amples sous l'électrode temporale antérieure, excès d'ondes lentes temporales
- Enregistrement profond : pointes au niveau de l'hippocampe et des cortex du lobe temporal median

SYMPTOMES COGNITIFS

- Déficits mnésiques
- Perturbation du langage et des fonctions exécutives
- Déficits attentionnels

NEUROPATHOLOGIE

- Sclérose de l'hippocampe fréquente, généralement unilatérale
- Fréquente atrophie des autres structures du lobe temporal et du thalamus

Tableau 4 : Caractéristiques principales retrouvées dans la description clinique du syndrome d'épilepsie mésiale du lobe temporal.

Adapté d'après Engel et al., 1996 ; Wieser et al., 2004

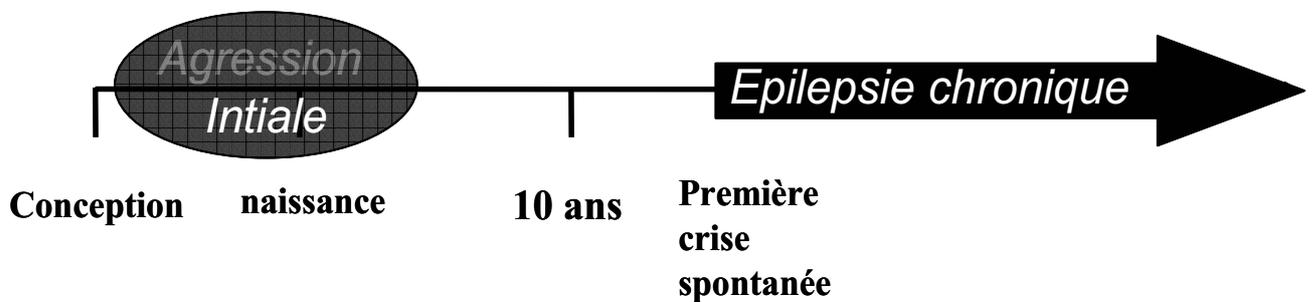
Ainsi, en plus des données neuroanatomiques et neuropathologiques (résumé dans le tableau 4), les données chirurgicales semblent indiquer que d'autres structures que l'hippocampe sont impliquées dans l'expression des crises. En considérant l'ensemble de ces données, il semble donc nécessaire si l'on veut comprendre la physiopathologie de l'épilepsie temporale, de considérer cette maladie non pas comme une pathologie de l'hippocampe, mais comme un dysfonctionnement de l'ensemble du système formé par l'hippocampe et les structures extrahippocampiques.

Phase de latence :

Agression initiale convulsive: 8.5 ans

Agression initiale non convulsive : 11.7 ans

(Mathern et al., 1996)



Nature de l'agression initiale:

Etat de mal	50%
Crises sévères	41%
Crises fébriles	12-28%
Traumatisme cérébral	16%
Traumatisme périnatal	7%
AVC	10%

(Mathern et al., 1996; Glaser, 1987)

Figure 14 : Histoire clinique des patients atteints d'ELT

IV. L'EmLT : la conséquence d'une atteinte cérébrale précoce

Une des hypothèses qui prédomine dans l'analyse des causes de l'EmLT propose que cette maladie soit due à la mise en place d'un circuit anormal hyperexcitable résultant d'une plasticité anormale elle-même la conséquence d'une atteinte cérébrale précoce. L'ensemble des modifications aboutissant à la mise en place de l'épilepsie telles que la sclérose de l'hippocampe se produit durant la phase de latence et est regroupé sous le nom d'épileptogenèse.

Nous développerons dans cette partie les arguments en faveur de la présence de cette atteinte précoce chez les patients, la nature de cette atteinte ainsi que les conséquences sur la mise en place des crises et des dommages neuronaux observés chez les patients.

A. Histoire clinique

Les patients atteints d'ELT présentent une histoire clinique caractéristique (Figure 14). En effet, des études rétrospectives de cohortes de patients atteints d'ELT ont mis en évidence la présence d'une agression neurologique au cours de la petite enfance (avant l'âge de 5 ans) chez 67 à 86% des patients (Glaser, 1987; Mathern et al., 1996). Cette agression cérébrale est constituée le plus fréquemment de crises fébriles (12 à 28% des patients), de crises sévères (41%) ou d'un état de mal (50%), mais peut également être, une méningite, une encéphalite ou un traumatisme crânien. Dans les cas d'ELT sans lésion visible à l'IRM, mais avec un foyer épileptique localisé dans le lobe temporal, cette agression initiale est également retrouvée chez la très grande majorité des patients (90 à 93% ; (French et al., 1993; Mathern et al., 1995). A nouveau cette agression prend fréquemment la forme de convulsions (81%) et plus particulièrement de crises fébriles (78%). Parmi ceux présentant une agression initiale, une sclérose hippocampique a pu être mise en évidence chez 100% des patients au niveau histologique (Mathern et al., 1995).

Cette agression cérébrale initiale est suivie d'une phase de latence dont la durée varie en fonction de la nature de cette agression. En effet, la phase de latence semble plus longue dans le cas d'une agression cérébrale non convulsive (environ 12 ans) que convulsive (environ 8 ans) (Mathern et al., 1996). Dans les cas d'ELT sans lésion visible à l'IRM, cette période est d'environ 7 ans (French et al., 1993).

Malgré l'histoire clinique des patients atteints d'ELT, utiliser l'agression initiale comme facteur prédictif du développement de cette pathologie est impossible. En effet, seul 1 à 4% de la population d'enfants ayant subi des crises fébriles complexes deviendra épileptique à l'âge adulte (Hesdorffer and Hauser, 2002; Knudsen et al., 1996; Logroscino et al., 2002). Ceci a amené à émettre l'hypothèse d'une double agression ou « two hit hypothesis » proposant que pour déclencher une EmLT suite à une agression initiale il faut que celle-ci ait eu lieu sur un cerveau fragilisé par différentes facteurs tels que le patrimoine génétique ou des dysgénésies (Lewis, 2005).

B. Facteurs de susceptibilité

1. Predisposition génétique

L'épilepsie du lobe temporal est principalement considérée comme une pathologie acquise sans contribution génétique. Néanmoins, quelques familles présentant une épilepsie temporale héritée ont été décrites dans lesquelles sont retrouvées des histoires de convulsions fébriles complexes mais généralement sans sclérose hippocampique (Baulac et al., 2001; Depondt et al., 2002). De plus, une susceptibilité génétique pour les crises fébriles complexes, une des agressions initiales majoritairement observées chez les patients atteints de EmLT, est suggérée avec au moins cinq loci identifiés dans les cas de convulsions fébriles familiales (Johnson et al., 1998; Kugler et al., 1998; Nabbout et al., 2002; Nakayama et al., 2000; Peiffer et al., 1999; Wallace et al., 1996). Enfin, des polymorphismes génétiques associés avec l'ELT ont été décrits notamment au niveau des gènes codant pour l'interleukine 1 β (Kanemoto et al., 2000) avec un allèle de ce gène (IL-1 β -511T) plus particulièrement retrouvé chez les patients ayant présenté des crises fébriles complexes (Kanemoto et al., 2003). D'autres facteurs de susceptibilité ont également pu être identifiés au niveau du gène codant pour la dynorphine (PDYN), la protéine prion (PRNP) et le récepteur GABA_B (Baulac et al., 2004). Néanmoins, les résultats de ces études sont encore controversés (Cavalleri et al., 2005).

2. Les dysgénésies

Cette hypothèse suppose que des anomalies structurales dans le cerveau seraient présentes avant l'apparition d'un événement convulsif et augmenterait la sensibilité au développement d'une épilepsie temporale suite à cet événement. Ces microdysgénésies, souvent regroupées sous le nom de dysplasie corticale, ont été observées au niveau du lobe temporal et

de l'hippocampe de patients atteints d'ELT et sont principalement de quatre types : 1) des amas de neurones dans les couches II à IV des cortex temporaux, 2) des amas de cellules oligodendrocytaires en bordure des vaisseaux sanguins, 3) des neurones ectopiques dans la substance blanche, 4) des agrégats anormaux de neurones et de cellules gliales (Kasper et al., 1999; Kasper et al., 2003; Thom et al., 2001). Une étude sur une cohorte de 240 patients ayant subi une résection chirurgicale montre que 15% d'entre eux présentaient une sclérose de l'hippocampe associée à des dysgénésies au niveau du lobe temporal (Salanova et al., 2004). Au niveau de l'hippocampe seul, ces dysgénésies sont mises en évidence chez les patients mais de façon plus sporadique (Lehericy et al., 1995).

Les données obtenues à l'aide de modèles animaux confirment la susceptibilité induite par les malformations corticales. En effet, l'exposition de mères gestantes au méthylazoxyméthanol induit des malformations corticales et hippocampiques chez les petits et les rend plus sensibles à des crises induites par hyperthermie. De plus, ces rats présentent des dommages sévères dans les aires CA1 et CA3 de l'hippocampe (Germano and Sperber, 1997; Germano and Sperber, 1998a; Germano et al., 1996)

L'ensemble de ces données suggère un rôle des microdysgénésies corticales et hippocampiques dans l'épilepsie temporale. Néanmoins, ces données restent controversées puisque de telles malformations sont également fréquemment observées chez les contrôles non épileptiques (Yachnis et al., 2000). De plus, si cette susceptibilité est réelle, on pourrait penser que de telles malformations devraient être retrouvées plus fréquemment chez les patients présentant une histoire de convulsions fébriles ce qui ne semble pas être le cas (Porter et al., 2003).

C. Nature de l'agression cérébrale initiale

1. Les convulsions fébriles

Les convulsions fébriles représentent une pathologie très fréquente du nourrisson et du jeune enfant puisqu'elles concernent environ 2 à 5% des enfants avant l'âge de 5 ans (Dube et al., 2007). Les convulsions fébriles se définissent comme des crises survenant entre 3 mois et 5 ans, avec un pic d'apparition vers 18 mois, et sont provoquées par une fièvre (température supérieure à 38°C). Elles se divisent en deux catégories, les convulsions fébriles simples et complexes.

Les convulsions fébriles simples représentent les formes les plus fréquentes et se définissent comme un épisode unique de crises brèves (entre 1 et 5 minutes), généralement bilatérales et symétriques et de type clonique ou tonico-clonique. L'enfant est en général âgé de plus d'un an, à un développement normal et ne présente pas d'antécédent de convulsion ou d'épilepsie dans sa famille.

Les crises fébriles complexes sont de durée longue (supérieure à 15 minutes), se répètent plusieurs fois en 24 heures et se manifestent par des signes unilatéraux ou focaux. Elles surviennent fréquemment avant l'âge de 1 an (30% des convulsions fébriles complexes) et peuvent être associées à des déficits neurologiques ou à des troubles du développement psychomoteur transitoires ou permanents. Ce sont ces convulsions fébriles complexes, particulièrement celles avec un âge de début précoce (avant 1 an) qui représentent un facteur de risque important pour le développement d'une épilepsie temporale (Hesdorffer and Hauser, 2002).

2. L'état de mal convulsif

L'état de mal convulsif se définit comme une crise prolongée ou une succession de crises sans retour à la conscience permettant de déterminer une condition fixe et durable. Dans le cas des épisodes convulsifs, on définit un état de mal si cette situation se prolonge au-delà de 30 minutes (Fountain, 2000).

L'état de mal convulsif est fréquemment observé particulièrement chez les enfants de moins de 1 an (325 épisodes pour 100.000 enfants) et 40 % des états de mal convulsifs répertoriés chez l'enfant se produisent avant l'âge de 2 ans (Shinnar et al., 1997), la cause étant le plus fréquemment une fièvre et on parle alors d'état de mal convulsif fébrile. Le risque de développer une épilepsie suite à un état de mal convulsif est de 40% comparé à 10% pour une crise isolée (Hesdorffer et al., 1998). Dans d'autres études ce risque est moins élevé puisqu'il atteint 20% après un état de mal convulsif et 30% après un état de mal convulsif fébrile (Awaya et al., 1992; Eriksson and Koivikko, 1997).

3. Traumatisme crânien et accident vasculaire cérébral

On regroupe sous le terme d'agression initiale tout événement capable d'induire une perturbation du développement cérébral chez l'enfant jeune. Les crises fébriles complexes et l'état de mal sont les deux principales agressions cérébrales répertoriées dans l'enfance des patients atteints d'épilepsie du lobe temporal mais d'autres perturbations sont également retrouvées (French et al., 1993; Herman, 2002; Lewis, 2005). En effet, dans l'étude réalisée sur 60 patients atteints d'EmLT, l'agression cérébrale initiale correspondait à des crises fébriles complexes dans 53% des cas mais pouvait également être un traumatisme crânien (12%) ou un traumatisme lié à la naissance (7%) (French et al., 1993).

Dans le cas des traumatismes crâniens, le risque de développer une épilepsie est fonction de la sévérité du traumatisme. En effet, les patients avec un traumatisme léger (perte de conscience de moins de 30 minutes) présentent un risque similaire à la population normale tandis que ceux présentant un traumatisme sévère (perte de conscience supérieure à 24 h, hématome sudural,...)

présentent un risque 17 fois supérieur. Les crises se développent généralement dans les 5 ans qui suivent l'agression (Haltiner et al., 1997). Il en va de même dans le cas des accidents vasculaires cérébraux (AVC) pour lesquels le risque d'épilepsie augmente avec le volume de tissu affecté (Heuts-van Raak et al., 1996).

D. Agression cérébrale initiale et mort neuronale

1. Agression initiale et sclérose hippocampique

De nombreuses études réalisées chez l'homme et dans les modèles animaux suggèrent que la sclérose de l'hippocampe est la conséquence de l'agression initiale. En effet, l'association entre un épisode de convulsions fébriles et la sclérose de l'hippocampe a été montrée à de nombreuses reprises chez des patients atteints d'ELT (Bruton, 1988; French et al., 1993; Kanemoto et al., 1998; Salanova et al., 1998; Salmenpera et al., 2001). Dans l'étude de French et coll. (1993), 93% des patients présentant une sclérose hippocampique avaient vécu un épisode de convulsions fébriles. Le même type d'association existe avec d'autres types d'agression initiale tels que l'état de mal épileptique ou un traumatisme cérébral (Bruton, 1988) ou encore une méningite (Marks et al., 1992).

De même, les études réalisées sur les modèles animaux dans lesquels un état de mal (EdM) est induit par l'injection d'un convulsivant (pilocarpine ou kainate) ou par des stimulations électriques (stimulation de l'amygdale ou de la voie perforante) induisent des dommages neuronaux caractéristiques similaires à la sclérose hippocampique observée chez l'homme (Fujikawa, 1996; Kelsey et al., 2000; Nadler, 1981).

Une autre hypothèse supposant que les crises spontanées aggravent les dommages de l'hippocampe est également à considérer. En effet, une augmentation des pertes neuronales est mise en évidence avec la durée de l'épilepsie et/ou le nombre de crises (Salmenpera et al., 2001; Tasch et al., 1999). Cette corrélation n'est néanmoins pas retrouvée dans toutes les études (Cendes et al., 1993b; Mathern et al., 1997).

2. Agression initiale et lésions extrahippocampiques

L'association entre les dommages neuronaux observés dans les régions extrahippocampiques et l'agression initiale est très peu étudiée, l'ensemble des études se focalisant majoritairement sur l'hippocampe et la majorité des données concernent les conséquences d'épisodes de crises fébriles. En effet, une atrophie plus sévère de l'amygdale est retrouvée chez les patients ayant subi un épisode de convulsions fébriles (Cendes et al., 1993a;

Salmenpera et al., 2000). Cette association n'est néanmoins pas retrouvée dans toutes les études (Bernasconi et al., 2005). Le volume du thalamus semble également plus réduit si les patients ont subi un épisode de convulsions fébriles (Natsume et al., 2003). Aucune corrélation n'a été mise en évidence au niveau du cortex entorhinal (Jutila et al., 2001).

De même, on retrouve des dommages neuronaux dans les structures extrahippocampiques, lorsque celles-ci sont étudiées, dans les modèles animaux induisant un état de mal (Brandt et al., 2003; Dube et al., 2000).

Comme pour l'hippocampe, des corrélations entre la durée de l'épilepsie et le volume des dommages ont été mises en évidence dans le thalamus (Natsume et al., 2003) l'amygdale (Kalviainen et al., 1997) et le cortex entorhinal (Salmenpera et al., 2000). Ces corrélations ne sont à nouveau pas retrouvées dans toutes les études (Jutila et al., 2001; Salmenpera et al., 2001).

3. Théorie de l'excitotoxicité

Les crises, l'état de mal, les traumatismes crâniens ou les AVC sont les quatre exemples majeurs d'agression cérébrale qui peuvent amener au développement d'une épilepsie. Ces agressions partagent une conséquence commune, l'augmentation extracellulaire des concentrations de glutamate. En effet, une augmentation des niveaux extracellulaires de glutamate est démontrée pendant les crises et l'EdM chez les patients présentant des crises épileptique focales (Sherwin, 1999). De plus, une association entre des niveaux neurotoxiques de glutamate et la progression des crises est démontrées dans plusieurs études chez l'homme (During and Spencer, 1993; Wilson et al., 1996). De même, les modèles animaux montrent cette augmentation pendant l'EdM (Liu et al., 1997; Smolders et al., 1997; Ueda et al., 2002). Cette augmentation du glutamate extracellulaire a été suggérée comme étant l'événement déclencheur des morts neuronales à la suite d'un EdM. En effet, dans les modèles animaux d'EdM, les antagonistes spécifiques des récepteurs du glutamate sont neuroprotecteurs (Ebert et al., 2002; Meldrum, 1997; Rice et al., 1998).

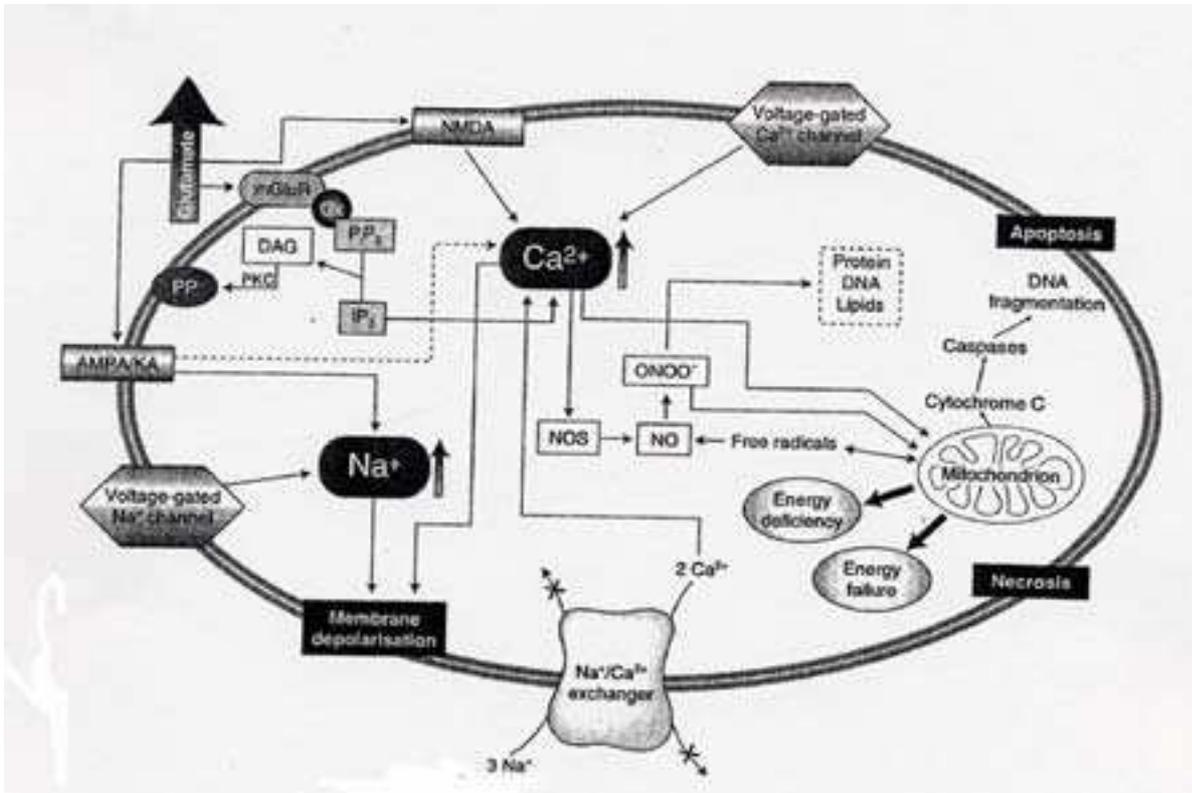


Figure 15 : Dessin schématisé des principales cascades moléculaires impliquées dans la mort neuronale

L'augmentation extracellulaire de glutamate active les récepteurs ionotropiques du glutamate provoquant une augmentation du calcium intracellulaire. Cette augmentation de calcium va (1) entraîner une augmentation des radicaux libres pouvant endommager les protéines, les lipides et l'ADN, (2) activer des kinases, des phospholipases et des protéases qui dégraderont la structure neuronale, (3) provoquer une altération du fonctionnement de la mitochondrie entraînant une déficience en énergie et une perturbation des gradients ioniques, (4) activer les mécanismes de l'apoptose. Cette augmentation intracellulaire est aggravée par l'action du glutamate sur les récepteurs métabotropiques induisant une libération du calcium des stocks intracellulaires.

(Pitkanen et Kubova, 2004)

L'augmentation extracellulaire de glutamate produit des morts cellulaires par un mécanisme bien caractérisé : l'excitotoxicité (Choi, 1988; Olney and de Gubareff, 1978). Ce mécanisme suppose que des augmentations fortes de la concentration extracellulaire de glutamate induiraient une activation excessive des récepteurs du glutamate. Cette activation permettrait la mise en jeu du récepteur NMDA perméable au calcium et induirait ainsi une augmentation significative de la concentration intracellulaire de calcium provoquant la mort neuronale par des mécanismes de nécrose et d'apoptose (Aarts et al., 2003). Dans la mort neuronale par nécrose, l'augmentation intracellulaire de calcium induit l'activation des kinases dépendantes du calcium, de phospholipases et de protéases qui provoqueront la dégradation de la structure neuronale. On note également une production importante de radicaux libres capables d'altérer la structure cellulaire au niveau des protéines, des lipides et de l'ADN. Enfin, une altération du fonctionnement de la mitochondrie est également observée entraînant un déficit en énergie nécessaire au maintien des gradients ce qui aggravera encore la cascade excitotoxique (Pitkanen and Kubova, 2004). L'ensemble de ces mécanismes aboutit à la mort neuronale. La mort neuronale par apoptose est également observée, généralement pour des agressions moins sévères. Dans ce cas, suite à l'augmentation intracellulaire de calcium, le cytochrome C est relargué de la mitochondrie, active les caspases qui provoquent la fragmentation de l'ADN (Pitkanen and Kubova, 2004) (Figure 15)

Ainsi, l'origine des dommages qu'ils soient hippocampiques ou extrahippocampiques est encore mal connue. Néanmoins, il semble qu'une agression cérébrale dans la petite enfance puisse être l'élément déclencheur de ces lésions par l'intermédiaire de phénomènes d'excitotoxicité et que par la suite, la récurrence des crises puisse aggraver ces dommages par des mécanismes du même type.

E. Agression cérébrale initiale et épileptogénèse

La mort neuronale est un des éléments majeurs mis en jeu à la suite d'une agression initiale qu'elle soit de nature traumatique ou convulsive. Néanmoins, elle n'est pas le seul élément impliqué dans la réorganisation des circuits qui aboutira à la mise en place d'un circuit hyperexcitable et aux crises spontanées. De nombreux autres éléments interviennent également tels que l'inflammation, la neurogénèse, l'angiogénèse ou des processus de plasticité en particulier le bourgeonnement des fibres mossues (Pitkanen et al., 2007).

Les processus d'épileptogénèse, ayant lieu lors de la phase de latence qui précède l'apparition des symptômes, sont difficiles à étudier chez les patients. De ce fait, l'ensemble des données concernant ces mécanismes provient essentiellement des modèles animaux.

1. L'inflammation

Un rôle des processus inflammatoires a en premier lieu été suggéré par l'effet antiépileptique de certaines molécules anti-inflammatoires (Wallenstein, 1987). Chez l'homme une augmentation des facteurs proinflammatoires est détectée dans le liquide céphalorachidien après un crise tonico-clonique (Peltola et al., 2001) mais également chez les patients atteints d'EmLT (Crespel et al., 2002a). Dans les modèles animaux, une augmentation de l'expression des gènes et des protéines de la famille des interleukines sont observées à la suite d'un EdM induit par des convulsivant ou des stimulations électriques (De Simoni et al., 2000; Nishiyori et al., 1997; Oprica et al., 2003; Voutsinos-Porche et al., 2004). De plus, des études expérimentales chez le rat suggèrent que la réaction inflammatoire peut augmenter l'excitabilité et altérer la survie neuronale (Vezzani and Granata, 2005) deux mécanismes importants mis en jeu dans l'épilepsie.

2. La neurogénèse

La neurogénèse est un processus qui se maintient dans le cerveau adulte dans deux zones : la zone sous-granulaire de l'hippocampe et la zone sous-ventriculaire. Plusieurs études suggèrent que la neurogénèse serait augmentée à la suite d'un EdM. En effet, une augmentation du nombre de cellules néoformées est observée au niveau du gyrus denté après un EdM suggérant une augmentation de l'activité mitotique au niveau de la zone de prolifération sous-granulaire du gyrus denté (Gray and Sundstrom, 1998; Jessberger et al., 2005; Parent et al., 1997). Ces cellules nouvellement formées semblent se différencier en neurones puisqu'elles expriment des marqueurs typiques de neurones immatures tels que la double cortine (Huttmann et al., 2003; Jessberger et al., 2005; Parent et al., 1999; Parent et al., 1997). Ces neurones sont ensuite retrouvés soit en position normale dans la couche granulaire du gyrus denté, soit en

position ectopique dans le hile et la couche moléculaire interne du gyrus denté (Parent and Lowenstein, 2002). De plus, ces cellules ectopiques répondent à la stimulation de la voie perforante, reçoivent des afférences excitatrices des fibres moussues (Scharfman et al., 2003b) sont activées lors de crises spontanées suggérant que ces neurones sont intégrés à la circuiterie du gyrus denté (Scharfman et al., 2003a; Scharfman et al., 2002) et peuvent donc contribuer à l'activité épileptique. De plus, l'utilisation de molécules altérant cette neurogénèse anormale après un EdM permet de réduire la fréquence et la sévérité des crises chroniques suggérant une implication de ces cellules ectopiques dans l'épileptogénèse (Jung et al., 2004; Jung et al., 2006).

3. L'angiogénèse

Des études réalisées sur des tissus provenant de résections chirurgicales de patients atteints d'EmLT ont montré la présence de cellules progénitrices vasculaires et de néovaisseaux dans l'hippocampe suggérant l'implication d'un remodelage vasculaire dans cette pathologie (Crespel et al., 2002b; Crespel et al., 2005). En effet, une augmentation des microvaisseaux est observée dans l'hippocampe de patients atteints d'EmLT mais également dans les modèles animaux d'EdM et ce, dès la phase de latence. De plus, on note également une augmentation du VEGF (vascular endothelial growth factor). L'ensemble de ces données est retrouvé à la fois dans l'hippocampe mais également dans les autres structures temporales (Rigau et al., 2007). Le rôle exact de ces perturbations est encore débattu et pourrait être à la fois bénéfique, en particulier en raison de l'augmentation du VEGF connu pour ses propriétés neuroprotectrices (McCloskey et al., 2005), et délétère de part la contribution du VEGF à la fragilisation de la barrière hématoencéphalique (Hayashi et al., 2006).

4. Le bourgeonnement des fibres moussues

Les fibres moussues sont les axones des cellules granulaires du gyrus denté. Un bourgeonnement aberrant de ces fibres est observé chez les patients atteints d'EmLT et est corrélé à la présence d'une sclérose hippocampique (Mathern et al., 1995; Represa et al., 1993). Ce bourgeonnement est également observé dans les modèles animaux d'ELT à la suite d'un EdM (Mello et al., 1993; Okazaki et al., 1995). L'étude en microscopie électronique chez l'animal montre que ces bourgeonnements forment principalement des synapses avec des neurones ne correspondant pas à des interneurons GABAergiques (Buckmaster et al., 2002). De plus, des

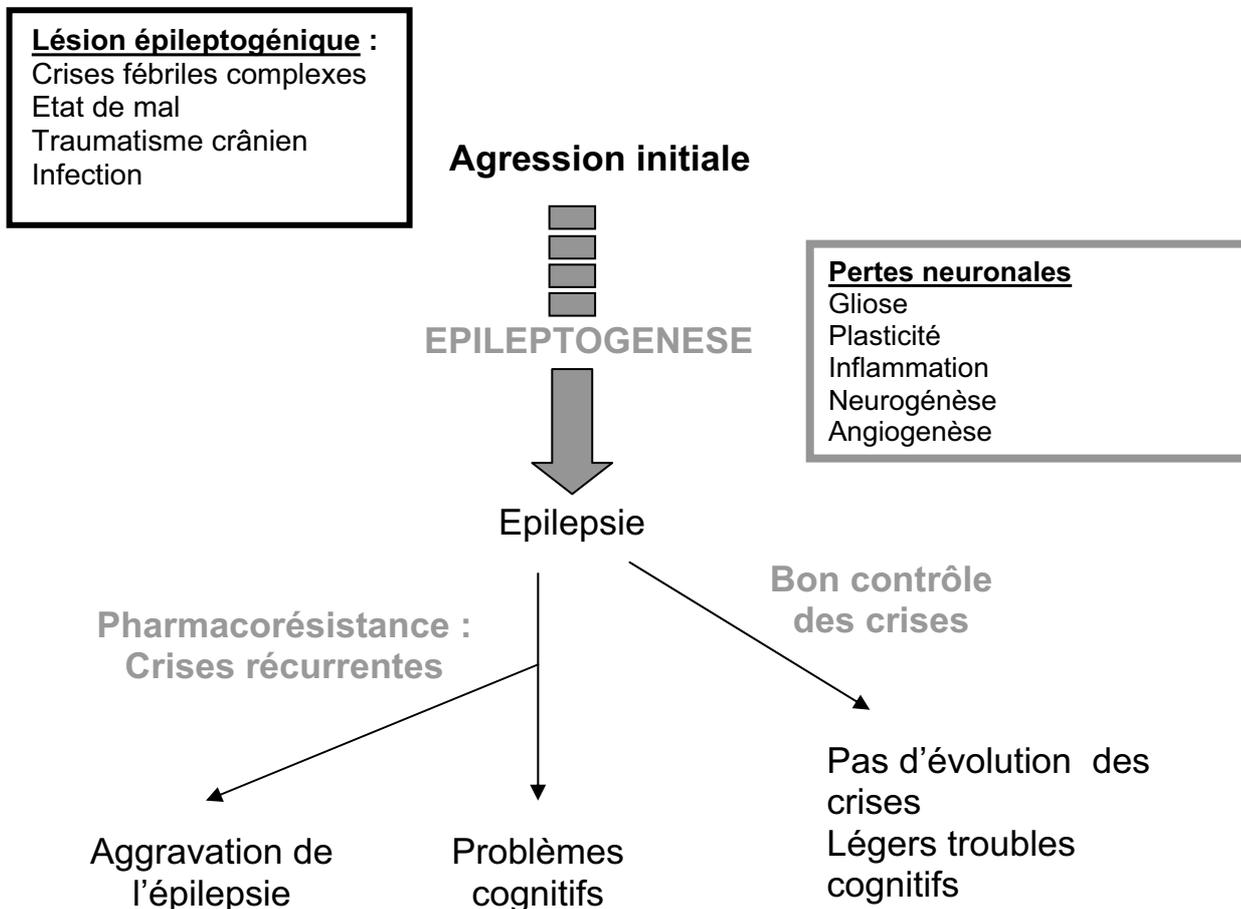


Figure 16 : Schéma des événements aboutissant à l'épilepsie temporelle suite à une agression cérébrale initiale

Les différentes agressions cérébrales initiales possibles (traumatisme crânien, état de mal, infection,...) peuvent entraîner de nombreux événements aboutissant à l'épilepsie qui sont regroupés sous le terme d'épileptogénèse. Ces événements sont de plusieurs types tels que la mort neuronale, l'inflammation, la neurogénèse, l'angiogenèse et des processus de plasticité. Une fois l'épilepsie chronique déclarée, celle-ci peut être bien contrôlée par les traitements antiépileptiques mais est également fréquemment pharmacorésistante. Dans le cas de la pharmacorésistance, la récurrence des crises peut provoquer une aggravation de la pathologie et un déclin cognitif de même qu'une aggravation des processus observés lors de l'épileptogénèse notamment la mort neuronale et donc les lésions cérébrales.

connexions monosynaptiques excitatrices entre les cellules granulaires après le bourgeonnement des fibres mossues ont été mises en évidence chez le rats après un EdM (Scharfman et al., 2003a). L'ensemble de ces données suggère la formation d'un circuit excitateur monosynaptique qui pourrait participer à la genèse de crises. Néanmoins, l'utilisation d'inhibiteurs de la synthèse de protéine empêchant la formation de ce circuit n'empêche pas l'apparition des crises récurrentes (Longo and Mello, 1997).

L'ensemble de ces données nous permet de mettre en place un schéma physiopathologique des événements aboutissant à l'épilepsie temporale (Figure 16). En effet, une agression cérébrale dans la petite enfance, ayant lieu sur un cerveau fragilisé ou non par des facteurs génétiques ou environnementaux, aboutirait à la mise en jeu de phénomènes de plasticité nombreux et complexes. C'est l'action concertée de l'ensemble de ces phénomènes qui aboutira à la formation du circuit hyperexcitable et aux crises.

V. Modélisation animale : Le modèle lithium-pilocarpine

A. Intérêt de la modélisation

Les patients atteints d'EmLT présentent de nombreuses modifications du fonctionnement cérébral dont il est parfois difficile de savoir si elles représentent la cause ou la conséquence des crises. L'utilisation de modèles animaux représente un outil de choix pour distinguer les altérations primaires épileptogènes, des mécanismes compensatoires mis en jeu dans la pathologie. En effet, les modèles animaux permettent de travailler en amont de l'apparition des crises spontanées et donc d'agir sur les processus d'épileptogenèse qui permettent leur expression. Ainsi, l'utilisation d'agents permettant d'influencer ces processus et l'étude de leurs conséquences sur le développement et la sévérité de la pathologie chronique permettra d'identifier les processus primaires épileptogènes à l'origine de la maladie.

Les patients atteints d'EmLT deviennent rapidement réfractaires aux traitements pharmacologiques existants. L'utilisation de modèles animaux permettra donc d'identifier les mécanismes moléculaires et cellulaires impliqués dans l'apparition de cette pharmacorésistance mais également de tester et de valider de nouvelles voies thérapeutiques qu'elles soient pharmacologiques ou non.

A ce jour, aucun modèle ne permet de modéliser de manière parfaite l'épilepsie temporelle, que ce soit au niveau clinique temporel ou neuropathologique. Ainsi le choix du modèle en fonction de la question posée reste un facteur déterminant.

B. Le modèle lithium-pilocarpine

1. Choix du modèle

En recherche animale, le choix du modèle est déterminant. Le travail présenté dans cette thèse a pour but d'étudier l'EmLT, une pathologie relativement bien caractérisée au niveau clinique, neuropathologique et temporel. Premièrement, le modèle choisi doit être un modèle d'épilepsie, les animaux doivent donc présenter des crises récurrentes et spontanées. Deuxièmement, le modèle doit suivre le déroulement temporel caractéristique de la pathologie. Troisièmement, la symptomatologie et les structures cérébrales touchées doivent être similaires.

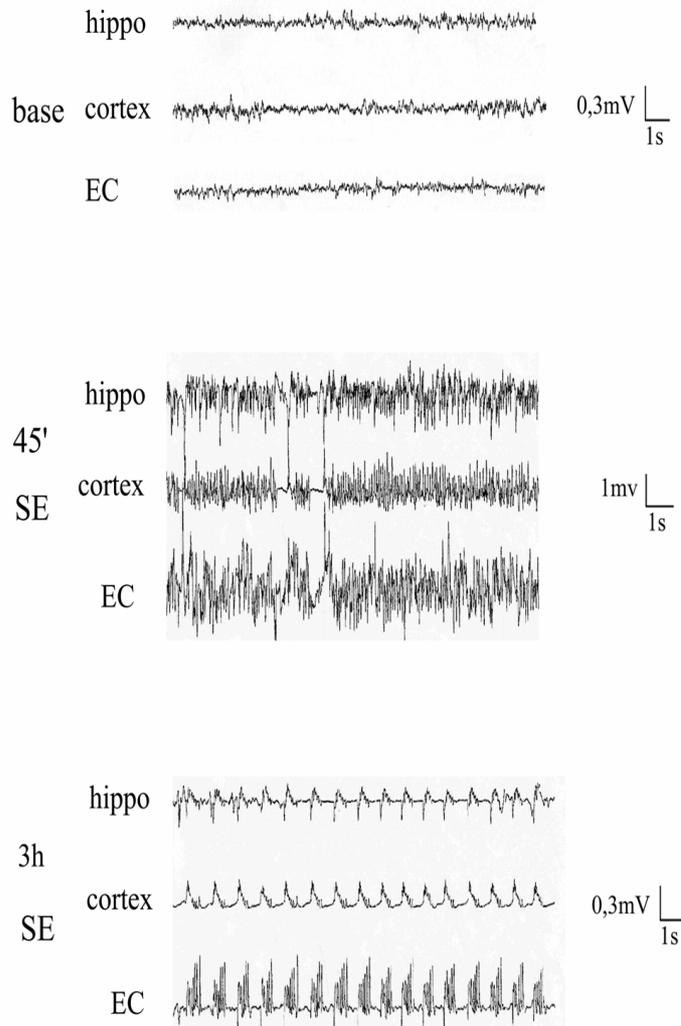


Figure 17 : Enregistrements EEG de rat adulte au cours des différentes phases d'un état de mal lithium-pilocarpine

Le premier enregistrement correspond à l'état de base observé avant l'injection de pilocarpine dans le cortex, l'hippocampe (hippo) et le cortex entorhinal (EC)

Le second et le troisième enregistrement correspondent à l'état de mal (status epilepticus, SE) 45 minutes et 3h après la pilocarpine. On observe à 45 minutes des bouffées de pointes à hautes fréquences tandis que l'EEG à trois heures est caractérisé par des décharges polyépiléptiformes à une fréquence d'environ 1Hz

Ces trois principales caractéristiques sont remplies par le modèle d'épilepsie temporelle induit par la pilocarpine associée au lithium (li-pilo).

2. Caractéristiques comportementales et EEG

Dans le modèle li-pilo, l'injection d'un agoniste cholinergique muscarinique la pilocarpine associée au lithium induit des crises motrices limbiques (myoclonies de la tête et des pattes avant avec redressements et chutes) sévères et prolongées qui constituent un état de mal épileptique (EdM). Celui-ci est suivi d'une période de latence avant le développement d'une épilepsie chronique chez 100% des animaux, caractérisée par des crises récurrentes spontanées persistant jusqu'à la fin de la vie de l'animal (Andre et al., 2001a; Andre et al., 2003; Dube et al., 2001a; Rigoulot et al., 2004)

2.1 Caractéristiques de l'état de mal

Cinq à 10 minutes après l'injection de pilocarpine, suivant de 18 à 20 h l'injection de lithium, les rats présentent des signes d'hyperactivation du système cholinergique tels que des diarrhées et une piloérection. Pendant les 15 minutes suivantes, les rats mâchonnent, se grattent, présentent des hochements de tête et un comportement exploratoire. Les crises récurrentes commencent environ 20 minutes après l'injection de la pilocarpine et sont caractérisées par des myoclonies des pattes avant avec redressements et chutes. L'EdM est atteint environ 35 à 40 minutes après l'administration de la pilocarpine. L'EdM dure entre 8 et 14 h et des crises récurrentes peuvent encore apparaître pendant 24 à 48 h. La durée de l'état de mal est une donnée importante pour l'étude des lésions et de l'épileptogénèse. En effet, un état de mal de moins de 40 à 50 minutes n'induit pas de lésion ni de crises récurrentes spontanées chez le rat adulte (Fujikawa, 1996; Mello et al., 1993; Motte et al., 1998).

Les enregistrements EEG montrent des changements variables en fonction de la phase de l'état de mal (Figure 17). En effet, juste après l'injection de pilocarpine, un rythme thêta remplace le rythme de base hippocampique. Cette activité progresse jusqu'à l'apparition de pointes de voltage élevé dans l'hippocampe, se propage dans le cortex et évolue en activité EEG de crise constituée par des pointes continues de fréquence variable. Avec l'évolution de l'état de mal, l'EEG évolue vers un tracé caractérisé par des décharges de polypointes à haute fréquence entrecoupées par des ondes lentes. A environ 2 à 3 h d'EdM, la fréquence et la durée des bouffées de pointes diminuent et le signal EEG évolue vers des décharges polyépileptiformes (PED) à une fréquence d'environ 1 Hz (Clifford et al., 1987; Handforth and Treiman, 1995; Turski et al., 1989).

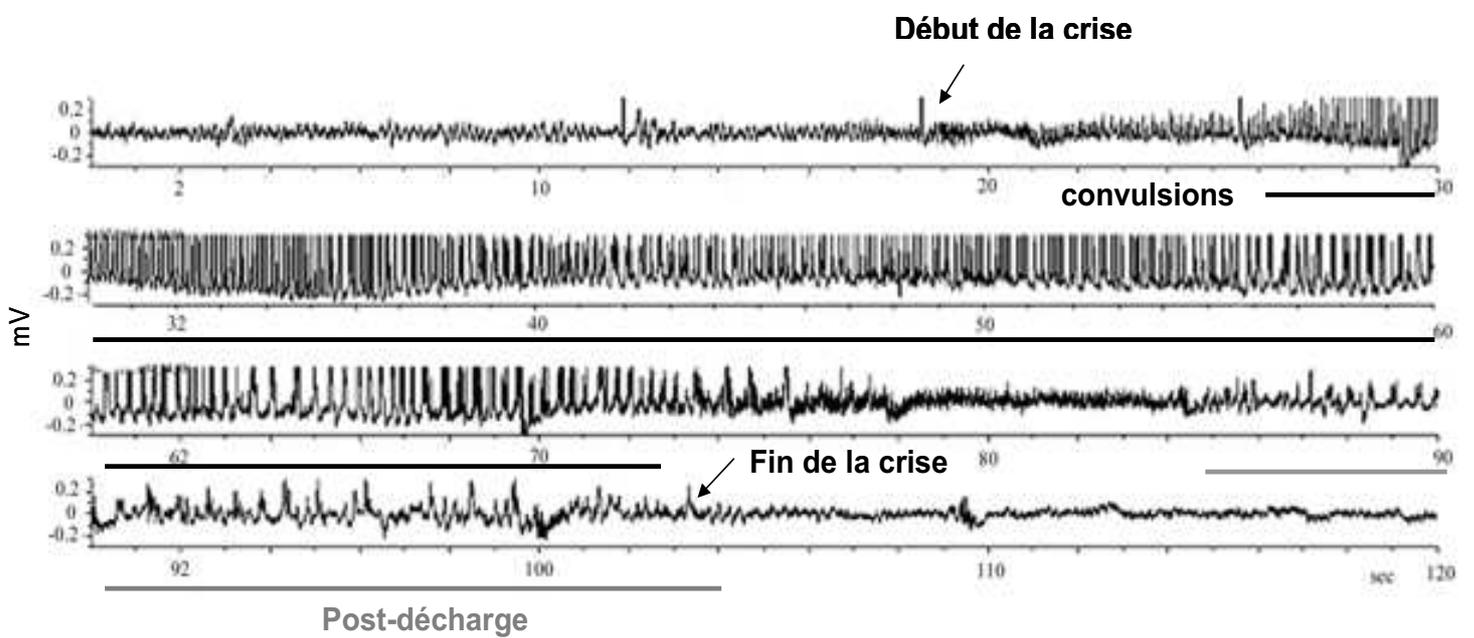


Figure 18 : Enregistrement en télémétrie d'une crise chronique spontanée chez un rat adulte

2.2 Caractéristiques de la phase de latence

La première crise spontanée survient en moyenne 15 jours après l'EdM avec des extrêmes entre 4 et 44 jours en fonction des rats (Cavalheiro et al., 1991; Dube et al., 2001a). C'est durant cette phase que se met en place l'ensemble des processus permettant la mise en place d'un circuit hyperexcitable et des crises spontanées ; l'ensemble de ces processus est regroupée sous le terme d'épileptogénèse. Ainsi, nous considérons que la durée de cette phase est fonction des processus d'épileptogénèse et qu'une modification de cette durée serait le reflet d'une modification des mécanismes de mise en place de l'épilepsie.

Du point de vue comportemental, les rats ne présentent aucune manifestation clinique durant cette phase que l'on nomme de ce fait également phase silencieuse. Au niveau de l'EEG, on observe une normalisation progressive du rythme de base de l'hippocampe et du cortex, bien que quelques perturbations au niveau du cortex, telles que des pointes isolées ou des activités rapides de faible amplitude, soient encore observées, ces perturbations étant sans conséquences cliniques (Andre et al., 2001a; Rigoulot et al., 2004).

2.3 Caractéristiques de la phase chronique

Les premières crises observées correspondent aux stades 1 et 2 du modèle d'embrasement (Racine, 1972) et sont caractérisées par un arrêt comportemental, des clignements des yeux, des hochements de tête et des mâchonnements. Ces crises sont considérées comme des crises partielles complexes. Une fois la phase chronique bien établie les crises correspondent plus fréquemment à des stades 3, 4 et 5, c'est-à-dire des clonies des membres antérieurs avec ou sans redressement et chute. La durée des crises varie entre 30 secondes et 2 minutes et leur fréquence est de 2 à 5 par semaine (Cavalheiro, 1995; Rigoulot et al., 2004; Turski et al., 1989).

Du point de vue EEG, Les premières crises sont souvent caractérisées par des décharges de pointes dans l'hippocampe uniquement. Les crises suivantes, par contre, se propagent au cortex et augmentent en durée (Figure 18). A la fin de la crise, le tracé EEG est généralement déprimé et on note fréquemment l'apparition de pointes rythmiques. L'EEG intercritique est normal mais entrecoupé par quelques épisodes de pointes amples isolées ou de bouffées de pointes.

3. Mécanismes d'initiation de l'état de mal

L'état de mal est induit par l'injection systémique d'un agent convulsivant la pilocarpine. La pilocarpine est un agoniste partiel des récepteurs muscarinique de l'acétylcholine M1 et M2 qui activent la phospholipase C et inhibent l'adénylate cyclase respectivement. Il semblerait que l'action convulsivante de la pilocarpine soit liée à ces récepteurs puisque l'état de mal induit peut

être bloqué par des antagonistes muscariniques tels que l'atropine (Clifford et al., 1987). De plus, d'autres cholinomimétiques tels que l'oxotrémorine et le carbachol sont également capables d'induire des crises et des dommages neuronaux s'ils sont injectés par voie systémique ou directement dans le cerveau (Olney et al., 1983; Turski et al., 1983b). Enfin, cette action convulsivante semble majoritairement médiée par les récepteurs M1 puisque des souris dont le gène de ce récepteur a été délété ne développent pas de crises en réponse à une injection de pilocarpine (Hamilton et al., 1997). Néanmoins, une fois les crises initiées, l'atropine devient inefficace suggérant l'intervention d'un autre système de neurotransmission, différent de l'acétylcholine, pour le maintien des crises (Clifford et al., 1987). Des expériences sur des cultures de neurones hippocampiques ont montré que la pilocarpine via les récepteurs muscariniques provoque un déséquilibre entre excitation et inhibition dont pourrait résulter les crises (Priel and Albuquerque, 2002). De plus, des études de microdialyse *in vivo* ont montré que la pilocarpine induit des élévations de glutamate dans l'hippocampe juste après l'apparition des crises suggérant que le glutamate serait responsable du maintien de l'activité de crise (Smolders et al., 1997).

La pilocarpine seule est capable d'induire un état de mal et des dommages neuronaux. L'utilisation de lithium permet de potentialiser l'effet convulsif de la pilocarpine (Honchar et al., 1983) et permet de diminuer de 10 à 12 fois la dose de pilocarpine nécessaire sans modifier l'expression clinique des crises et les conséquences neuropathologiques. Un abaissement du seuil de crise suite à une administration chronique ou aiguë de lithium a donc été observé avec la pilocarpine mais également avec d'autres agents augmentant la transmission cholinergique tels que l'arécoline, la physostigmine ou le soman (Honchar et al., 1983; Honchar et al., 1990; Morrisett et al., 1987; Savolainen et al., 1988). Cette action semble spécifique des cholinomimétiques car un prétraitement par le lithium n'influence pas les crises induites par le kainate, la bicuculline ou le pentylènetétrazole (Ormandy et al., 1991). Le mécanisme qui sous-tend cet effet proconvulsivant du lithium n'est pas complètement défini, néanmoins deux mécanismes principaux semblent impliqués. La première hypothèse serait une action directe sur le système cholinergique via les récepteurs muscariniques dont l'expression et/ou la sensibilité pourraient être augmentées (Marinho et al., 1998) ou via une augmentation de la synthèse et de la libération d'acétylcholine (Jope and Gu, 1991; Jope et al., 1987). La seconde hypothèse implique le métabolisme des phosphoinositides, le lithium entraîne une réduction du myo-inositol et une augmentation des inositol-phosphate résultant d'une inhibition des inositol monophosphatase (Allison et al., 1980; Hallcher and Sherman, 1980). Dans le modèle li-pilo une réduction du myo-inositol a été démontrée au niveau cortical, de même qu'une augmentation de l'inositol-phosphate (Sherman et al., 1986; Sherman et al., 1985). De plus, la restauration des taux de myo-inositol par une injection intracérébroventriculaire chez le rat induit une augmentation de la latence d'apparition de l'état de mal induit par le lithium associé à la pilocarpine (Kofman et al., 1993)

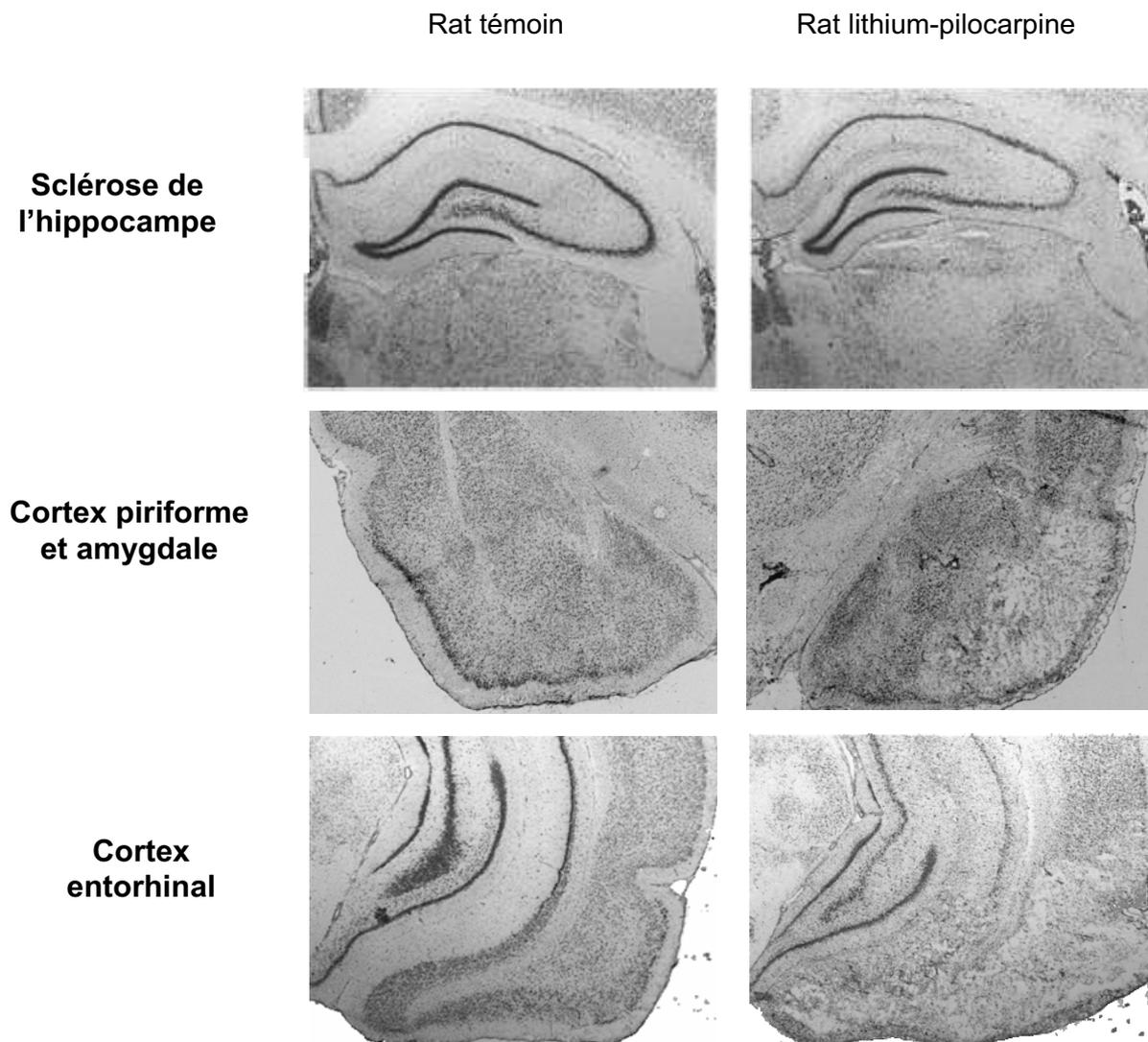


Figure 19 : Photographies représentatives des lésions observées dans l'hippocampe, le cortex piriforme, l'amygdale et le cortex entorhinal 15 jours après l'induction d'un état de mal par le lithium associé à la pilocarpine.

4. Neuropathologie

4.1 Etendue des dommages

Tout comme l'épilepsie temporelle humaine, dans le modèle li-pilo des pertes neuronales sont observées au niveau de l'hippocampe mais également au niveau d'autres structures mésiotemporales telles que le cortex entorhinal et l'amygdale ainsi que dans des structures extratemporales telles que le thalamus et le cortex piriforme. (Figure 19).

De même que chez l'homme on retrouve toutes les caractéristiques de la sclérose de l'hippocampe avec des pertes neuronales importantes au niveau de l'aire CA1 et du hile du gyrus denté, plus modérées au niveau de CA3 et une résistance de l'aire CA2 et de la couche granulaire du gyrus denté (Andre et al., 2000a; Andre et al., 2000b; Andre et al., 2001b; Clifford et al., 1987; Turski et al., 1983a). La partie ventrale de l'hippocampe semble être plus sensible aux dommages que la partie dorsale (Clifford et al., 1987).

Le cortex entorhinal subit également des dommages marqués et ce principalement dans les couches III et IV. Les pertes neuronales dans les couches II, V et VI sont nettement moins sévères. Par contre, le cortex périrhinal ne semble pas être lésé dans ce modèle (Andre et al., 2000a).

L'amygdale est également sévèrement touchée dans le modèle en particulier le noyau basal qui semble être le plus sensible (Motte et al., 1998). Des morts neuronales sont aussi observées au niveau du noyau médian et basolatéral contrairement au noyau central qui ne semble pas subir de dommages (Dube et al., 2000; Fernandes et al., 1999; Motte et al., 1998).

Le thalamus subit également des morts neuronales qui selon la littérature sont particulièrement marquées au niveau du noyau médiodorsal, des noyaux latéraux et reuniens (Clifford et al., 1987). Les lésions seraient par contre moins marquées au niveau du complexe postérieur et des noyaux ventraux. Enfin, le complexe antérieur et le noyau réticulaire semblent préservés (Dube et al., 2001; Dube et al., 2000; Fernandes et al., 1999; Motte et al., 1998; Peredery et al., 2000).

Enfin, des pertes neuronales sont également observées au niveau du système olfactif. La structure la plus touchée correspond au cortex piriforme dont les couches II et III sont fréquemment complètement détruites avec la présence d'oedèmes (Andre et al., 2001a; Andre et al., 2003; Motte et al., 1998).

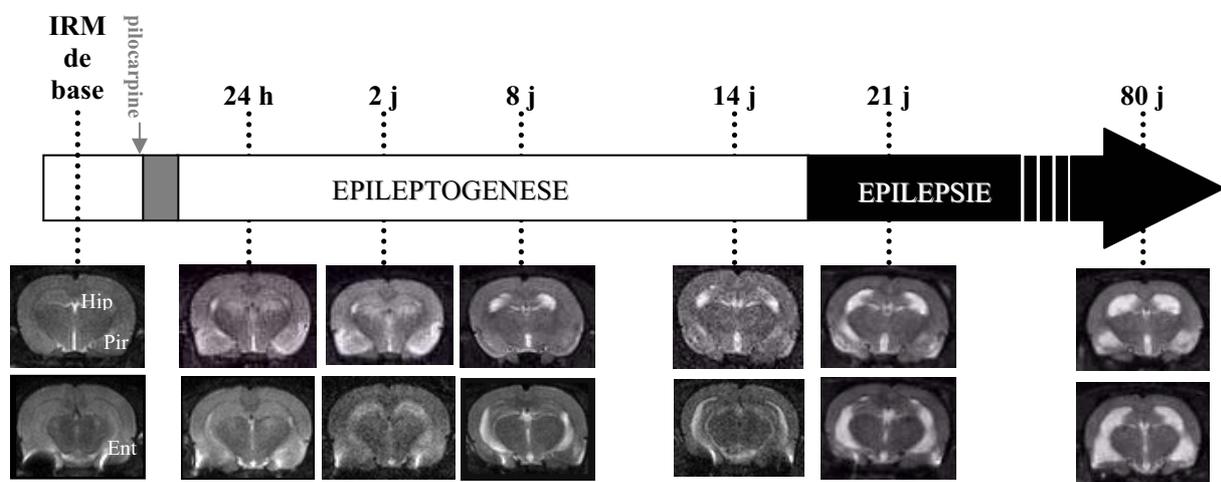


Figure 20 : Mise en évidence de l'évolution des lésions suite à un état de mal induit par le lithium associé à la pilocarpine chez le rat adulte

Hip : hippocampe ; Pir : cortex piriforme ; Ent : cortex entorhinal

Les hypersignaux (en blanc) correspondent à une augmentation de l'eau dans les tissus signifiant la présence d'un œdème et donc d'une lésion.

(André et al., 2007)

4.2 Evolution des dommages

L'utilisation de techniques d'IRM, en particulier la mesure du temps de relaxation T2 permet de suivre l'évolution des dommages neuronaux suite à un état de mal sans sacrifier l'animal (Figure 20). L'augmentation du signal T2 reflète l'augmentation de l'eau dans les tissus et donc la présence d'un œdème consécutif à la mort neuronale ou à une gliose. Dans le modèle lithium pilocarpine, l'augmentation du signal T2 apparaît dès 12 h dans le thalamus, l'amygdale, le cortex entorhinal et le cortex piriforme. Au niveau des cortex entorhinal et piriforme, l'œdème se résorbe après 5 jours et un hypersignal réapparaît au moment où l'épilepsie chronique se développe reflétant sans doute une gliose corticale. Dans l'hippocampe, l'hypersignal apparaît beaucoup plus tard (2 à 3 jours après l'EdM) et augmente progressivement tout au long de l'évolution de la maladie (Roch et al., 2002a). Les comptages neuronaux indiquent que les pertes neuronales apparaissent très tôt après l'EdM dans les cortex et le hile du gyrus denté puisqu'elles sont quasi complètes dès 24 h et n'évoluent plus avec le temps. Dans l'hippocampe au contraire les pertes neuronales sont progressives et ne sont observées à 24 h que dans l'aire CA3. Les dommages au niveau de ces structures ne semblent pas évoluer avec les crises à l'exception de ceux observés dans l'amygdale. En effet, neuf semaines après l'EdM, les dommages sont encore aggravés dans l'amygdale latérale et dans celle-ci uniquement (Roch et al., 2002a).

En conclusion, l'injection de pilocarpine associée au lithium chez le rat permet de modéliser le décours temporel de la pathologie humaine. De plus, les dommages neuronaux bien que plus étendus touchent les mêmes structures cérébrales. Enfin, les crises, bien qu'elles se généralisent fréquemment aux structures motrices, reproduisent les crises partielles complexes chez l'homme. L'ensemble de ces données font du modèle lithium-pilocarpine un modèle valide pour l'étude de l'épilepsie du lobe temporal.

CHAPITRE II : Objectifs

Les traitements actuellement disponibles contre l'épilepsie agissent en supprimant les crises mais aucun d'entre eux n'est capable de modifier l'évolution de la maladie. D'un point de vue thérapeutique, l'enjeu actuel est donc de développer des molécules capables d'abolir ou de retarder le développement de l'épilepsie chronique ou au moins d'en diminuer la sévérité. Mon travail s'intègre dans cette problématique et vise à comprendre comment se met en place le circuit épileptique responsable des crises récurrentes spontanées à la suite d'une agression cérébrale initiale. La mort neuronale est un des éléments majeurs observés dans l'épilepsie du lobe temporal et constitue de ce fait probablement une étape clé dans la mise en place du circuit épileptique. Un des moyens d'agir sur les processus d'épileptogénèse et donc sur l'épilepsie chronique serait d'empêcher la mort des neurones aussitôt que possible après l'agression cérébrale initiale (Pitkanen et al., 2002). Pour tester cette hypothèse nous avons choisi le modèle lithium-pilocarpine, un modèle validé d'épilepsie du lobe temporal avec une sclérose de l'hippocampe, qui reproduit les principales caractéristiques cliniques, temporelles et neuropathologiques de l'épilepsie humaine. Dans ce modèle, tous les rats soumis un état de mal deviennent épileptiques, ce qui permet de tester l'influence de traitements administrés très tôt après le début de l'état de mal sur le développement et la sévérité de l'épilepsie chronique. De plus, ce modèle présente une sclérose de l'hippocampe mais également des dommages dans des structures extrahippocampiques et extratemporales, nous permettant ainsi d'étudier l'implication de ces différentes structures dans la mise en place de l'épilepsie.

Nous avons privilégié l'utilisation de stratégies pharmacologiques de neuroprotection. Pour cela nous avons testé deux stratégies : une bithérapie associant le topiramate et le diazepam et une monothérapie avec le carisbamate, une molécule en cours de développement.

1) L'étude du laboratoire utilisant le TPM en monothérapie n'a permis d'obtenir qu'une protection limitée de l'hippocampe (étudiée par des techniques histologiques) qui n'a pas modifié la latence d'apparition de l'épilepsie (Rigoulot et al., 2004). En clinique, le TPM est le plus souvent utilisé en polythérapie. Nous avons donc repris cette étude en associant à des doses croissantes de TPM un agent anticonvulsivant couramment utilisé, le diazepam ou valium. Nous avons choisi de réaliser cette étude en utilisant l'IRM qui permet le suivi temporel des modifications de signal

sur le même rat au cours de l'épileptogénèse consécutive à un EdM li-pilo. La technique d'IRM permet de déterminer la cinétique d'apparition des lésions ainsi que leur sévérité. De plus, cette étude a été couplée à des enregistrements vidéo permettant de mesurer la latence d'apparition de la première crise spontanée et ainsi de tester l'effet antiépileptogène du traitement.

2) Le second objectif de cette étude a été de tester l'effet neuroprotecteur et antiépileptogène potentiel de doses croissantes de carisbamate. L'effet neuroprotecteur du composé est évalué par des comptages cellulaires réalisés dans les structures directement impliquées dans les processus d'épileptogénèse. Des enregistrements vidéo et électroencéphalographiques sont également réalisés pour mesurer la latence d'apparition de la première crise spontanée et ainsi de tester l'effet antiépileptogène du traitement.

Grâce à ces deux études et aux précédentes réalisées au laboratoire nous espérons amener des éléments de réponse à plusieurs questions :

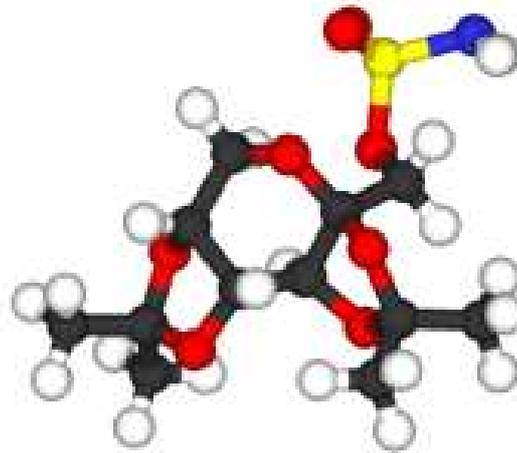
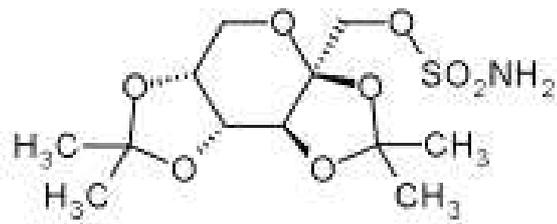
1) Les stratégies de neuroprotection permettent-elles de modifier l'épileptogénèse et/ou la sévérité de l'épilepsie chronique ?

2) Si oui, quelles structures est-il nécessaire de protéger pour obtenir ces modifications ?

3) Quels sont les rôles respectifs des différentes structures lésées dans le modèle ?

4) Un traitement préventif permettant d'empêcher le développement de l'épilepsie du lobe temporal est-il envisageable ?

Nous espérons montrer que la mort neuronale est un élément clé des processus d'épileptogénèse et que la neuroprotection peut permettre de modifier l'épileptogénèse dans notre modèle. Nous espérons ainsi clarifier certains des processus impliqués et des structures cérébrales impliquées dans la mise en place des crises récurrentes spontanées dans le modèle lithium-pilocarpine, celle-ci pouvant par extension aider à comprendre ces mêmes mécanismes chez l'homme.



Topiramate

Systematic (IUPAC) name

2,3:4,5-Bis-O-(1-methylethylidene)-beta-D-fructopyranose
sulfamate

Figure 21 : Structure chimique du Topiramate

CHAPITRE III : Section expérimentale

I. Effet neuroprotecteur et antiépileptogène d'une bithérapie associant le topiramate et le diazepam

Ce travail fait l'objet de la publication 1 :

François J., Ferrandon A., Koning E., Nehlig A. (2006) The combination of Topiramate and Diazepam is partially neuroprotective in the hippocampus but not antiepileptogenic in the lithium-pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Research Dec;72(2-3):147-63.*

A. Objectifs de l'étude

Le Topiramate [2,3:4,5-bis-O-(1-méthylethylidène)-D-fructopyranose sulfamate] (TPM, Figure 21), est un antiépileptique utilisé en clinique comme thérapie d'appoint contre les crises partielles chez l'adulte (Peeters et al., 2003; Yen et al., 2000) et chez l'enfant (Elterman et al., 1999; Yeung et al., 2000), ainsi que pour les crises généralisées tonico-cloniques (Biton et al., 1999). Le TPM en monothérapie induit une neuroprotection partielle de l'aire CA1 de l'hippocampe mais aucune protection des cortex entorhinal et piriforme. Il ne permet de modifier ni la latence d'apparition des crises spontanées ni leur fréquence (Rigoulot et al., 2004). Le topiramate possède plusieurs mécanismes d'action pouvant expliquer ses propriétés neuroprotectrices. Ces mécanismes d'action concernent majoritairement des canaux ioniques et la neurotransmission glutamatergique. En effet, il inhibe les canaux sodium voltage-dépendant (Zona et al., 1997), diminue les courants calciques de type L et R (Kuzmiski et al., 2005; Zhang X, 2000). C'est un antagoniste des récepteurs AMPA/kainate (Gibbs et al., 2000; Skradski and White, 2000) et il augmente les courants chlorure du canal GABA_A (White et al., 2000).. Nous avons donc décidé de tester les propriétés neuroprotectrices et antiépileptogènes d'une bithérapie associant cet antiépileptique au diazepam, qui augmente la neurotransmission GABA et est couramment utilisé en clinique dans le traitement de l'état de mal (Treiman et al., 1998).

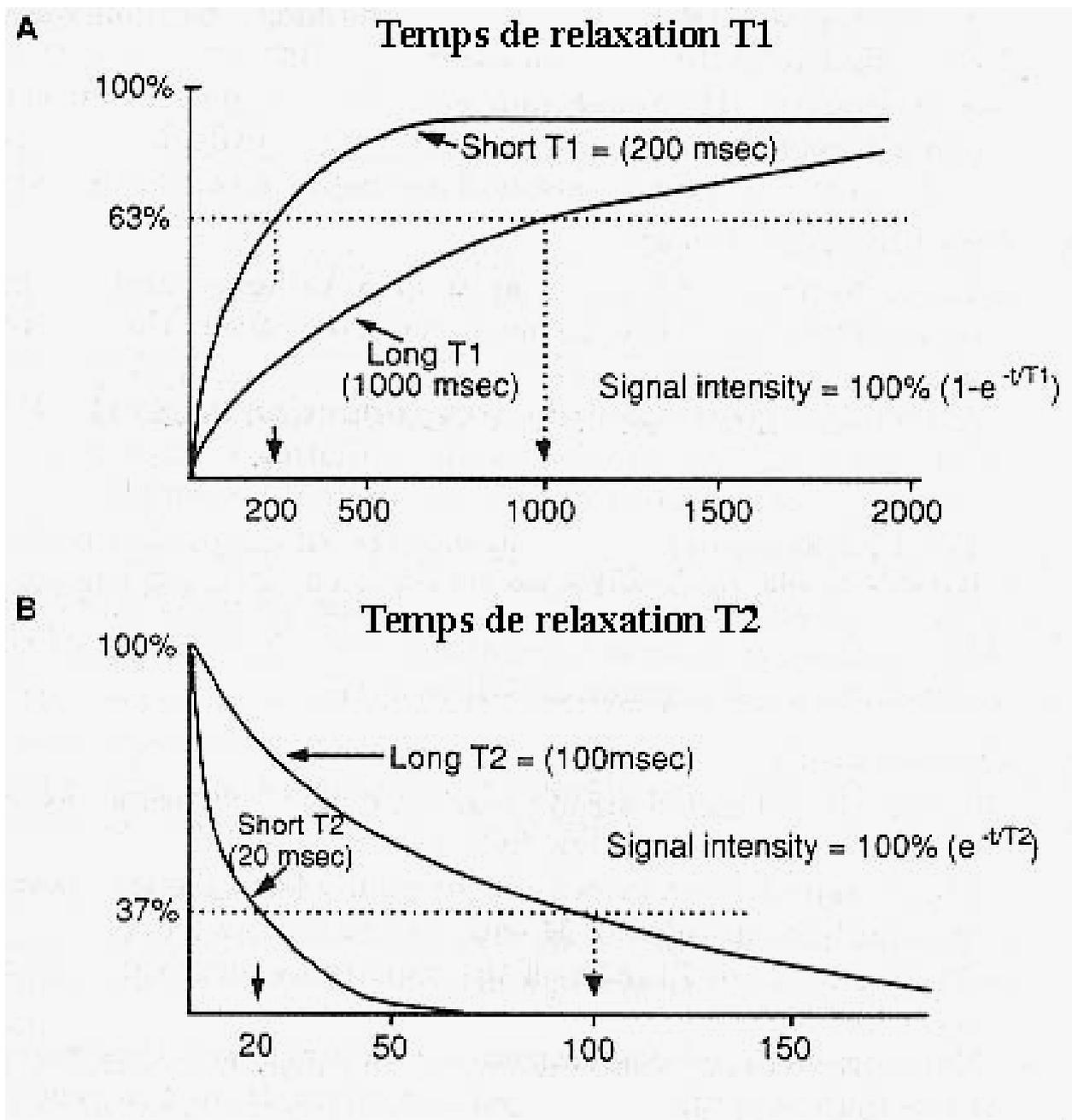


Figure 22 : Méthodes de calcul et signification des temps de relaxation T1 et T2

Le T1 est basé sur la mesure du temps nécessaire pour que l'intensité du signal magnétique de résonance magnétique atteignent 63% de son intensité maximale. Dans le parenchyme cérébral, le T1 est court et augmente dans les liquides tels que le liquide céphalorachidien (T1 long, diminution de l'intensité du signal).

Le T2 est basé sur la mesure du temps nécessaire pour que l'intensité du signal de résonance magnétique perde 63% de son intensité initiale. Un T2 court apparaît en gris sur les images (parenchyme cérébral) tandis qu'un T2 long apparaîtra en blanc (ventricules).

B. Matériels et méthodes

1. Protocole

L'EdM est induit chez des rats adultes par une injection de pilocarpine (25 mg/kg) 18 à 20h après l'injection de lithium (3 meq/kg). Le TPM (10, 30 et 60 mg/kg) et le DZP (2.5 mg/kg) sont injectés 1 h après le début de l'EdM et une deuxième injection est réalisée 8 h plus tard à la même dose pour le TPM et à une dose plus faible (1.25 mg/kg) pour le DZP. Le traitement par le TPM est ensuite maintenu pendant 6 jours à raison de deux injections par jour. Un groupe de référence pour les lésions et l'épileptogénèse ne reçoit que les injections de DZP. Une partie des rats ayant subi l'EdM est sacrifié 14 jours après l'EdM pour évaluer les morts neuronales par des comptages cellulaires. Les comptages sont également réalisés sur un groupe témoin n'ayant pas subi l'EdM. La seconde partie des animaux est placée en enregistrement vidéo afin de mesurer la latence d'apparition de la première crise spontanée ainsi que la fréquence des crises récurrentes au cours des 4 semaines suivantes. Ces animaux sont sacrifiés après 2 mois d'épilepsie et des comptages neuronaux sont réalisés.

L'ensemble des expériences est réalisé en accord avec les directives européennes sur l'expérimentation animale et a veillé à minimiser la souffrance des animaux.

2. Suivi temporel des lésions en imagerie par résonance magnétique

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) est une technique non invasive qui permet d'obtenir un suivi des lésions chez un même rat au cours de l'épileptogénèse. De plus, cette technique permet de s'affranchir de la variabilité individuelle, chaque animal subissant un scan avant l'induction de l'EdM et étant de ce fait son propre témoin.

2.1 Principe

La technique de résonance magnétique nucléaire (RMN) est basée sur la propriété des noyaux des atomes de posséder des moments nucléaires ou spins. Lorsque ces noyaux (principalement ceux des protons dans notre cas) sont placés sous l'influence d'un aimant, les spins s'orientent tous dans la même direction. Ces spins sont ensuite excités par une onde radio à la fréquence de résonance.

En imagerie, le signal utilisé est basé sur le temps mis par les spins pour revenir à leur état d'excitation initial : ce sont les temps de relaxation (T1 et T2, Figure 22). Ces temps varient en fonction de la teneur en eau du tissu. Dans le cas d'une lésion, l'eau libre augmente ce qui augmente les temps de relaxation T1 et T2 et rend la lésion visible en imagerie sous la forme

d'une diminution du signal sur les images pondérées en T1 et d'une augmentation du signal sur les images pondérées en T2.

2.2 Appareillage

Les acquisitions IRM sont réalisées à l'aide d'un appareil RMN (SMIS, UK) de 4,7 Tesla. Les paramètres d'acquisition sont les suivants : champ de vue 60 mm, matrice de 256^2 (234μ x 234μ), épaisseur de coupe 1 mm. L'évolution des lésions est suivie par une séquence pondérée en T2, spin-écho rapide (temps de répétition 3800, temps d'écho 80). Par cette séquence, le cerveau est scanné des bulbes olfactifs jusqu'au tronc cérébral en utilisant des coupes coronales consécutives.

Une autre séquence de type Carr-Purcell-Meiboom-Gill (2500/22/8 échos) est réalisée afin de quantifier le temps de relaxation T2. Le temps T2 est quantifié sur des coupes coronales de 1,5 mm d'épaisseur prises au niveau de l'hippocampe dorsal et du cortex piriforme et au niveau de l'hippocampe ventral et du cortex entorhinal. Le temps T2 est mesuré sur les images obtenues en plaçant les régions d'intérêt les plus grandes possibles au niveau de l'hippocampe, du cortex piriforme et du cortex entorhinal. Le T2 est également mesuré au niveau du cortex pariétal pour vérifier la stabilité des mesures.

2.3 Protocole

Nous avons utilisé dans cette expérience uniquement les images pondérées en T2 qui nous permettent de mettre en évidence l'évolution des lésions au cours du processus d'épileptogénèse. Des scan IRM ont donc été réalisés chez les rats ayant subi l'EdM et traités par le DZP ou la bithérapie DZP+TPM à différents temps : avant l'induction de l'EdM (IRM de base), au cours de la phase aiguë (24 h après l'EdM), pendant la phase de latence (2, 3 et 7 jours après l'EdM) et pendant la phase chronique (4 et 9 semaines après l'EdM).

C. Principaux résultats

1. Pertes neuronales consécutives à l'EdM

Dans le groupe traité par le DZP seul comparé au groupe témoin n'ayant pas subi l'EdM, nous avons observé des pertes neuronales importantes au niveau de CA1 et du hile et plus

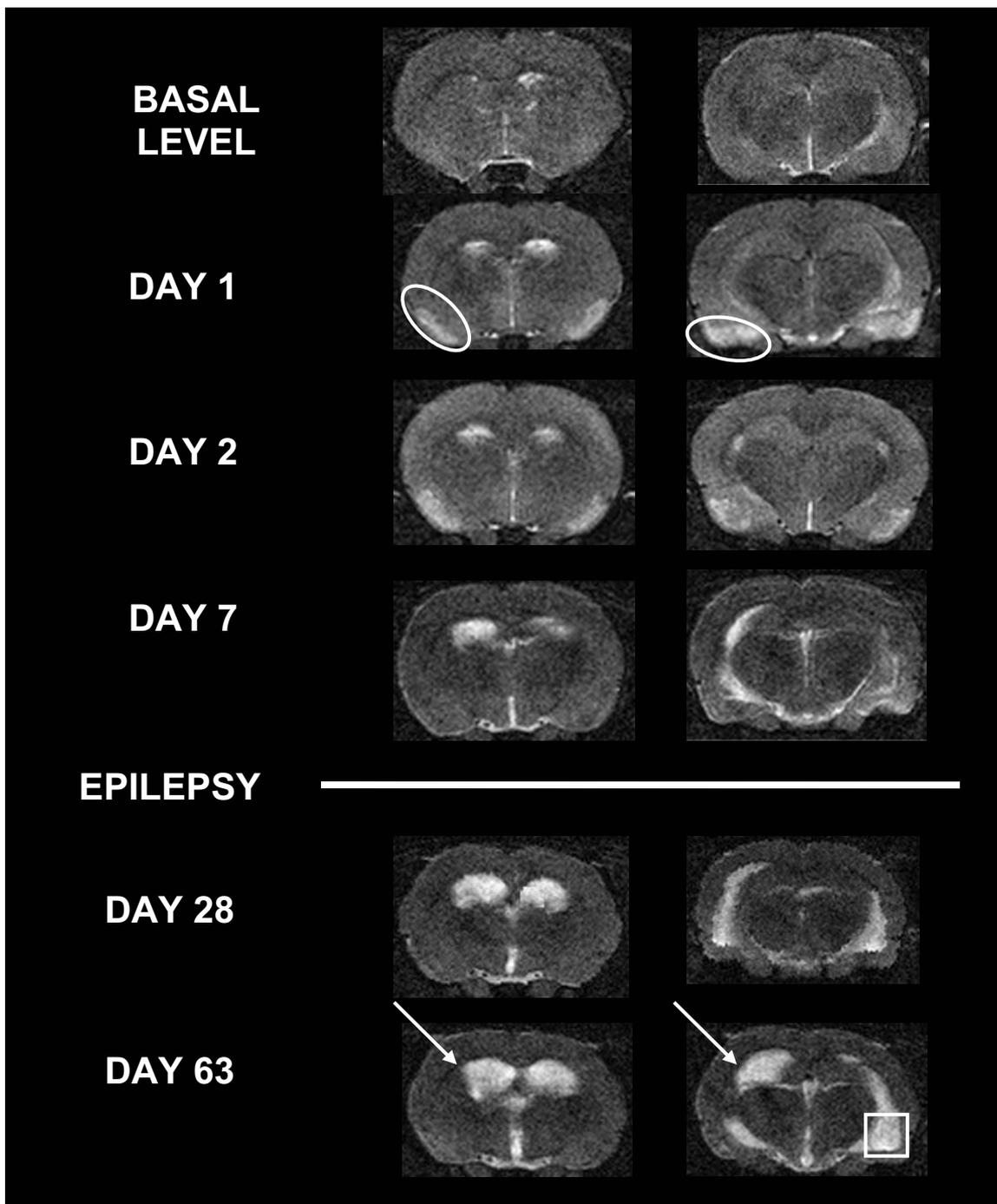


Figure 23 : Images IRM pondérées en T2 représentative de l'évolution des dommages chez un rat traité par le diazepam après induction d'un EdM par le lithium-pilocarpine.

Les hypersignaux apparaissant en blanc sur les images correspondent à une augmentation de l'eau dans le tissu et donc à une lésion. Ils sont observés au niveau des cortex piriforme et entorhinal (cercles blancs) et au niveau de l'hippocampe dorsal (flèches blanches) et ventral (carré blanc)

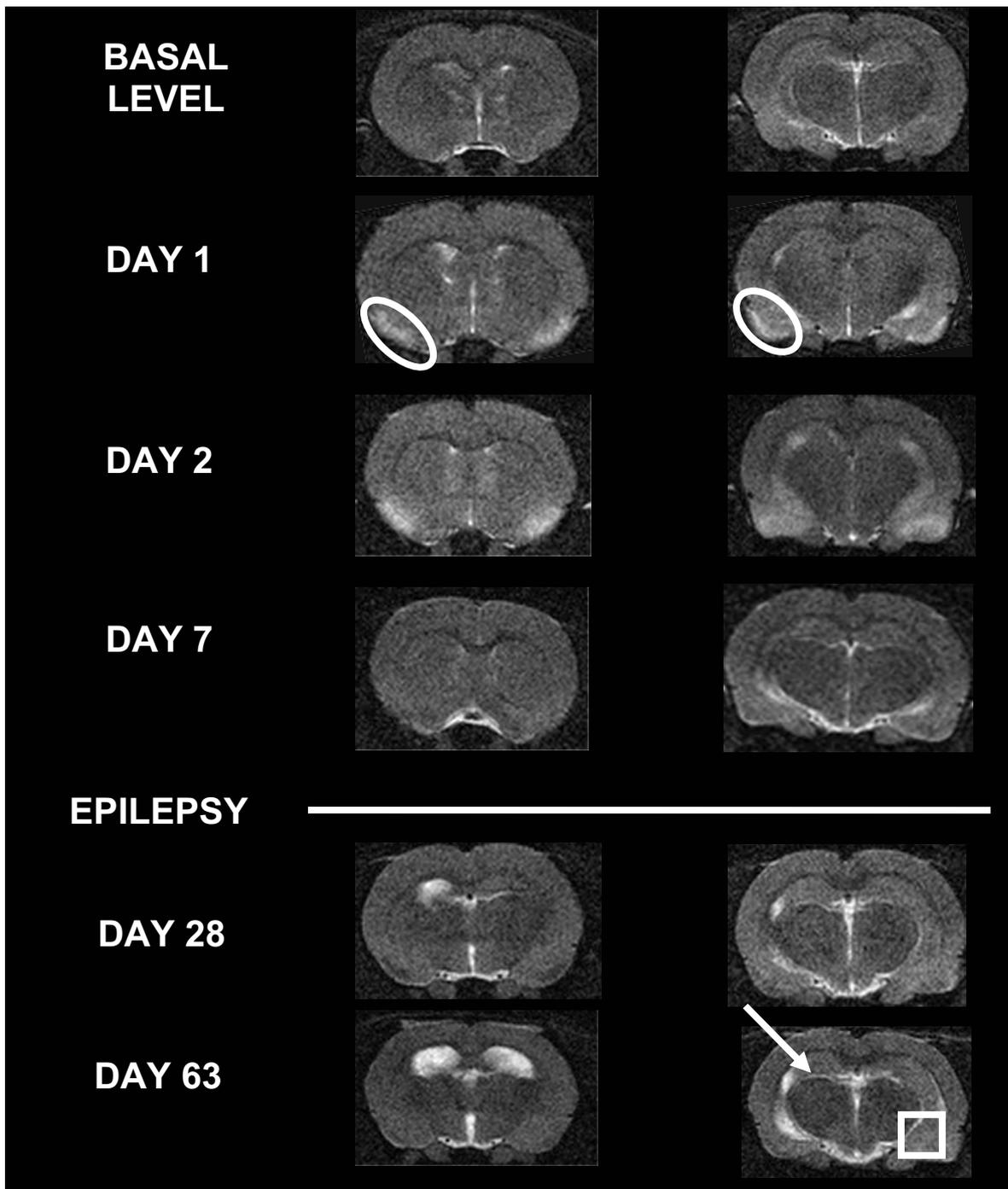


Figure 24 : Images IRM pondérées en T2 représentative de l'évolution des dommages chez un rat traité par le diazepam associé au topiramate (60 mg/kg) après induction d'un EdM par le lithium-pilocarpine.

Les hypersignaux apparaissant en blanc sur les images correspondent à une augmentation de l'eau dans le tissu et donc à une lésion. Ils sont observés au niveau des cortex piriforme et entorhinal (cercles blancs) et au niveau de l'hippocampe dorsal (flèche blanche) et ventral (carré blanc). On note une diminution du signal au niveau de l'hippocampe ventral à 63 jours et de l'hippocampe dorsal dès 7 jours.

modérées au niveau de CA3. Au niveau du cortex piriforme, la couche III était quasiment détruite tandis que la couche II subissait des dommages importants. Dans le cortex entorhinal, les dommages sont faibles dans la couche II et les couches III/IV dorsales et plus étendus au niveau des couches III/IV ventrales.

Associé au DZP, le traitement par le TPM, à la dose de 60mg/kg uniquement, permet d'induire une protection partielle de l'aire CA1 et du hile et tend à augmenter le pourcentage de rats dont les neurones sont protégés dans les couches III/IV du cortex entorhinal.

2. Epilepsie consécutives à l'EdM

Tous les rats ayant subi l'EdM sont devenus épileptiques. Aucune différence n'a pu être mise en évidence dans la latence d'apparition de la première crise spontanée quel que soit le traitement considéré. De même, la fréquence et la sévérité des crises n'ont pas été modifiées par la bithérapie.

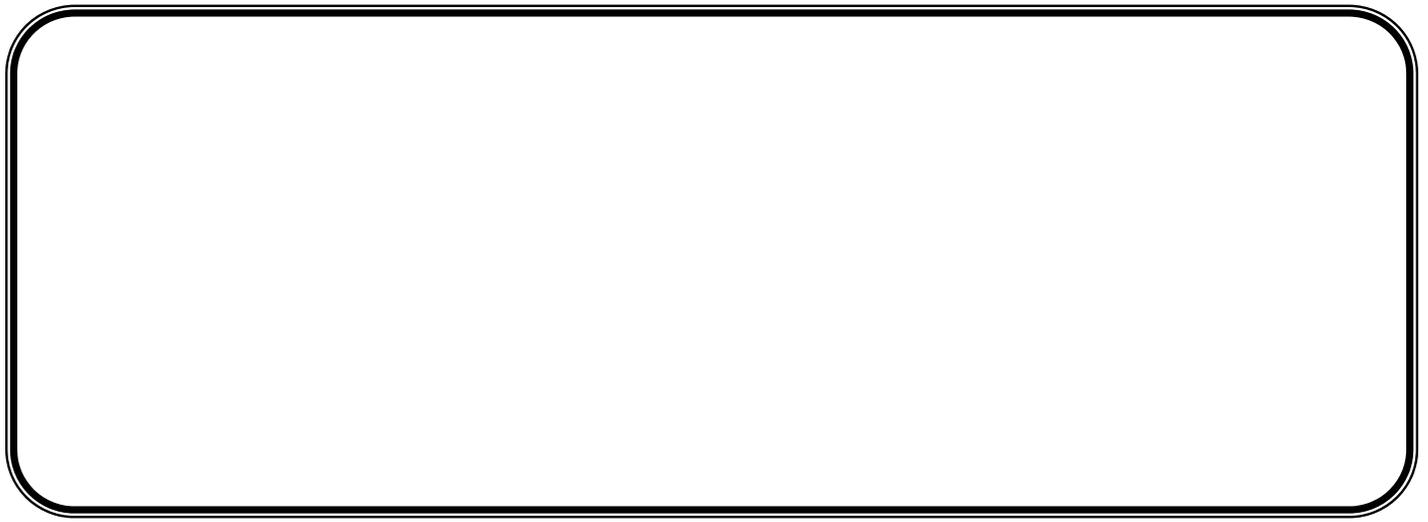
3. Evolution des lésions : mesure des temps de relaxation T2

L'évolution des lésions est la même quel que soit le traitement. Dès 24 h après l'EdM, un hypersignal apparaît au niveau des cortex entorhinal et piriforme. Ce signal disparaît 7 jours après l'EdM pour ne réapparaître qu'au début de la phase chronique. Ce profil est différent au niveau de l'hippocampe puisque l'hypersignal n'apparaît que 3 jours après l'EdM et augmente progressivement jusqu'à la fin de l'expérimentation (Figure 23).

Les rats traités par la bithérapie présentent une diminution de l'hypersignal au niveau de l'hippocampe dès 3 jours après l'EdM, celle-ci persiste jusqu'à l'apparition de l'épilepsie. Aucune modification de l'hypersignal T2 n'est observée au niveau des cortex entorhinal et piriforme (Figure 24).

D. Conclusion

Le TPM associé au DZP induit une neuroprotection partielle de CA1 et du hile du gyrus denté mais ne modifie ni la latence d'apparition ni la fréquence des crises récurrentes spontanées. Ainsi, la protection partielle de l'hippocampe ne semble pas suffisante pour induire une modification de l'épileptogenèse permettant de modifier le développement ou la sévérité de la pathologie chronique. Dans ce contexte, nous avons donc testé une autre molécule dérivée du Felbamate, un antiépileptique connu possédant d'importantes propriétés neuroprotectrices dans les modèles animaux d'ischémie (Shuaib et al., 1996), afin de tester l'influence d'une plus large neuroprotection sur l'épileptogenèse.



Signalement bibliographique ajouté par le :

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
Service Commun de Documentation

The combination of topiramate and diazepam is partially neuroprotective in the hippocampus but not antiepileptogenic in the lithium-pilocarpine model of temporal lobe epilepsy

Jennifer FRANCOIS, Estelle KONING, Arielle FERRANDON, Astrid NEHLIG

Epilepsy Research, 2006, vol. 72, n° 2-3, pages 147-163

Publication 1 : pages 78-... :

La publication présentée ici dans la thèse est soumise à des droits détenus par un éditeur commercial.

Les utilisateurs de l'UdS peuvent consulter cette publication sur le site de l'éditeur :

<http://dx.doi.org/10.1016/j.eplepsyres.2006.07.014>

La version imprimée de cette thèse peut être consultée à la bibliothèque ou dans un autre établissement via une demande de prêt entre bibliothèques (PEB) auprès de nos services :

<http://www-sicd.u-strasbg.fr/services/peb/>

II. Effet neuroprotecteur et antiépileptogène du carisbamate

Ce travail fait l'objet de la publication 2 :

Francois J., Ferrandon A., Koning E., Nehlig A. (2008) Carisbamate has powerful disease modifying effect in the lithium-pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. Submitted

A. Objectifs de l'étude

Le carisbamate (CRS ; S-2-O-carbamoyl-1-o-chlorophenyl-ethanol) est un nouvel antiépileptique en cours de développement dont le mécanisme d'action n'est pas connu. Il est actuellement testé chez l'homme et a démontré une grande efficacité dans les essais cliniques de phase II comme thérapeutique d'appoint pour les crises partielles et les essais de phase III sont actuellement en cours (Novak et al., 2007). Le CRS possède également des propriétés anticonvulsivantes dans de nombreux modèles animaux de crises tels que les électrochocs maximaux, les crises audiogènes ou induites par des convulsivants, et l'embrasement ou « kindling » (White HS and SJ, 2006). Son efficacité est également montrée sur les crises spontanées induites par le kainate (Grabenstatter and Dudek, 2008) et les absences chez le rat GAERS (Francois et al., 2008).

Les traitements actuels permettent de supprimer les crises mais l'ELT est une pathologie qui devient rapidement pharmacorésistante. Ainsi, un des enjeux majeurs de la recherche actuelle est de découvrir des traitements capables de réduire la sévérité de l'épilepsie chronique ou idéalement d'empêcher son développement. C'est dans ce cadre que nous proposons de tester les propriétés neuroprotectrices et antiépileptogènes d'un traitement précoce par le CRS à doses croissantes dans le modèle lithium-pilocarpine.

B. Matériels et méthodes

1. Protocole

L'EdM est induit chez des rats adultes par une injection de pilocarpine (25 mg/kg) 18 à 20 h après l'injection de lithium (3 meq/kg). Le CRS (30, 60, 90 et 120 mg/kg) est injecté 1 h après le début de l'EdM et une deuxième injection est réalisée 8 h plus tard à la même dose. Le traitement par le CRS est ensuite maintenu pendant 6 jours à raison de deux injections par jour. Un groupe

de référence pour les lésions et l'épileptogenèse reçoit deux injections de DZP (2,5 et 1,25 mg/kg) à la place du CRS.

Dans les études suivantes, les rats sont traités par le DZP ou par 30, 60, 90 ou 120mg/kg de CRS.

Expérience 1 : Une partie des rats ayant subi l'EdM est sacrifié 14 jours après l'EdM pour évaluer les morts neuronales par des comptages cellulaires. Les comptages sont également réalisés sur un groupe témoin n'ayant pas subi l'EdM. La seconde partie des animaux est placée en enregistrement vidéo afin de mesurer la latence d'apparition de la première crise spontanée ainsi que la fréquence de celles-ci au cours des 4 semaines suivantes. Ces animaux sont sacrifiés après 2 mois d'épilepsie ou après 5 mois si aucune crise n'a été enregistrée et des comptages neuronaux sont réalisés.

Expérience 2 : Les rats sont implantés avec des capteurs de télémétrie (cf. paragraphe suivant) une semaine avant l'induction de l'EdM et l'EEG cortical est enregistré en continu 24h/24 jusqu'à deux mois d'épilepsie si des crises motrices sont enregistrées ou pendant 5 mois si aucune crise n'est détectée. Les rats de cette étude sont séparés en trois groupes en fonction de la latence d'apparition de la première crise spontanée, quels que soit la dose ou le traitement considéré : 1) les rats présentant une latence courte (SL), 2) les rats présentant une latence longue (LL) 3) les rats ne présentant pas de crise motrice après 5 mois (NE). L'EEG au cours de l'EdM, de la phase de latence et de la phase chronique est caractérisé.

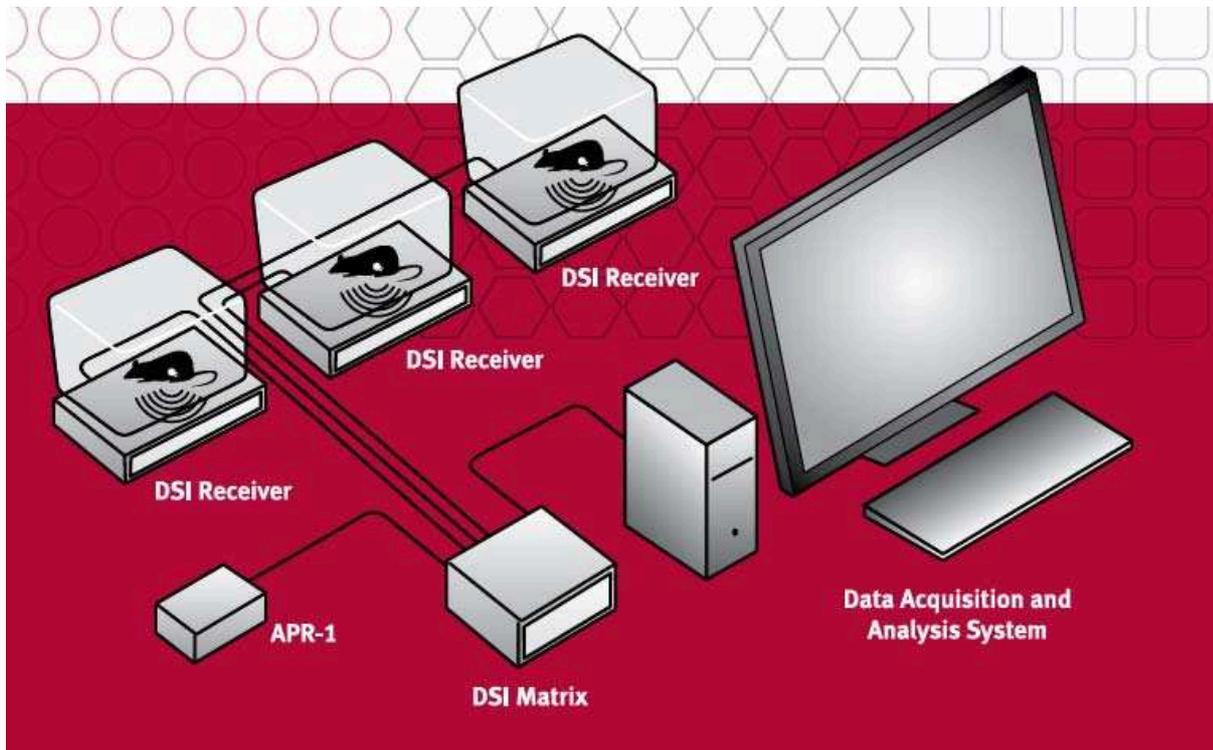
Expérience 3 : Les rats sont implantés avec deux électrodes corticales et deux électrodes profondes, l'une dans le cortex entorhinal, l'autre dans l'hippocampe une semaine avant l'induction de l'EdM. Les enregistrements sont réalisés durant toute la durée de l'EdM puis 4 h par jour pendant la phase de latence et la phase chronique. Les animaux sont séparés en deux groupes en fonction de leur devenir épileptique : 1) les rats qui présentent une latence courte (SL) et 2) les rats qui ne présentent pas de crises motrices spontanées (NE). L'EdM, la phase de latence et la phase chronique sont caractérisées et la sévérité du SE est ensuite semi-quantifiée à l'aide de ces enregistrements.

Expérience 4 : Dans cette étude, les rats sont traités uniquement par le CRS à la dose de 90 mg/kg et sont enregistrés en vidéo afin de déterminer la latence d'apparition de la première crise spontanée. Les rats sont ensuite sacrifiés deux mois après l'EdM et séparés en deux groupes : 1) un groupe épileptique (EPI) constitué des rats ayant fait une à plusieurs crises motrices spontanées et 2) un groupe non-épileptique (NE) chez lesquelles aucune crise n'a pu être enregistrée.

2. Enregistrement EEG par télémétrie

2.1 Principe

La télémétrie correspond par définition à la mesure de paramètres à distance. Dans notre cas il s'agit d'un système d'enregistrement EEG sans fil. Par cette technique, l'activité électrique cérébrale mesurée à l'aide d'un capteur placé dans le ventre de l'animal est transférée par ondes radio à un récepteur placé sous la cage de l'animal. Ce récepteur envoie ensuite les informations à un ordinateur qui restitue le signal. Cette technique permet d'obtenir le signal EEG sans contrainte pour l'animal pendant plusieurs mois. En effet, le système est installé au sein de l'animalerie, les animaux sont libres de leurs mouvements et placés en stabulation dans leurs cages habituelles. Les signaux EEG peuvent ainsi être enregistré en continu (24h/24) pendant plusieurs mois. Un des seuls inconvénients du système est qu'il nécessite l'isolation de l'animal.

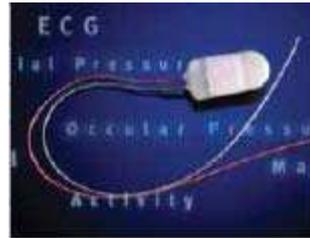


2.2 Appareillage

Un système de télémétrie est constitué de 8 récepteurs et permet donc l'enregistrement simultané de 8 rats. A chaque rat est attribué un transmetteur (implanté dans le ventre de l'animal) et un récepteur placé sous la cage. Le transmetteur implanté (TA-F40) contient une batterie permettant un enregistrement continu pendant 12 mois et peut être implanté sans conséquences désagréables pour l'animal à partir d'un poids de 175 grammes.



Récepteur RPC-1



Transmetteur TA-F40

2.3 Chirurgie

La chirurgie est réalisée sous anesthésie gazeuse avec un mélange d'isoflurane et d'oxygène (isoflurane 4%, oxygène 3% pour l'induction et isoflurane 2%, oxygène 1% pour la maintenance). Une incision est réalisée dans l'abdomen de l'animal. Le capteur est inséré dans le ventre et suturé aux muscles de la paroi abdominale avec du fil chirurgical non résorbable. Les électrodes de mesure de l'activité électrique sont ensuite passées sous la peau jusqu'à une seconde incision réalisée dans la peau du crâne. Une fois l'os du crâne mis à nu, deux trous sont réalisés au niveau de l'os pariétal et frontal droit. Le bout des électrodes débarrassé de sa gaine plastique est inséré dans ces trous et maintenu en place par de la colle biologique et du ciment dentaire. Les deux incisions sont ensuite suturées et désinfectées avec de la bétadine.

Afin d'éviter toute douleur liée à la chirurgie ou à une infection, un traitement post-opératoire par un anti-inflammatoire non stéroïdien (Fynadine) et un antibiotique (Extencilline) est administrée au rat pendant trois jours. Durant la semaine suivante, les animaux sont surveillés et pesés régulièrement afin de vérifier qu'ils se remettent bien de la chirurgie.

C. Principaux résultats

1. Pertes neuronales consécutives à l'EdM

Dans le groupe traité par le DZP seul comparé au groupe témoin n'ayant pas subi l'EdM, nous avons observé des pertes neuronales importantes au niveau de CA1 et du hile et plus modérées au niveau de CA3. Au niveau du cortex piriforme, la couche III était quasiment détruite tandis que la couche II subissait des dommages importants. Dans le cortex entorhinal, les pertes neuronales sont faibles dans la couche II et les couches III/IV dorsales et plus étendus au niveau des couches III/IV ventrales.

Dans l'hippocampe, le traitement par le CRS permet de protéger l'aire CA1 de l'hippocampe à toutes les doses, induit une légère protection de CA3 et du hile à la dose de 120 mg/kg. Dans le cortex piriforme, la couche III est protégée à partir de la dose de 90 mg/kg tandis qu'une neuroprotection de la couche II n'est observée qu'à 120 mg/kg. Dans le cortex entorhinal, les pertes neuronales sont réduites à partir de 90 mg/kg dans les couches II et III ventrale et dans la couche III dorsale. La couche II dorsale n'est protégée qu'à la dose de 120 mg/kg.

Au niveau du thalamus, les noyaux dorsomédian et ventrolatéral sont protégés dès la dose de 60 mg/kg et les autres noyaux sont protégés à partir de 90 mg/kg à l'exception du noyau médiodorsal central. Au niveau des noyaux amygdaliens, la dose de 60 mg/kg permet de protéger la partie dorsale antérieure du noyau médian tandis qu'une protection n'est atteinte qu'à la dose de 90 mg/kg dans le noyau basolatéral.

2. Epilepsie consécutive à l'EdM

Un allongement de la durée de la phase de latence, mesuré à l'aide d'enregistrements vidéo ou de télémetrie, est observé dès la dose de 60 mg/kg chez 55% des rats. Aux doses plus élevées, on note trois sous-groupes : 1) les rats présentant des latences similaires aux rats DZP, 2) les rats présentant une latence allongée (11 à 36%), 3) les rats ne présentant pas de crises motrices après 5 mois (45%).

De plus, chez les rats qui présentent des crises motrices, la fréquence des crises spontanées est diminuée de 46 à 78% aux doses de 60 à 120 mg/kg.

3. Caractéristiques EEG

Les études EEG ont été réalisées sur 3 sous-groupes appariés en fonction du devenir épileptique des rats : les latences courtes (SL), les latences longues (LL) et les rats sans crises motrices (NE).

3.1 Caractéristiques de la phase aiguë

La phase aiguë présente le décours suivant chez les rats SL et LL: 45 minutes après l'injection de pilocarpine, l'EdM est complètement développé et se caractérise par des bouffées de pointes à haute fréquence. A 3 h d'EdM (2 h après le traitement), l'EEG est de faible amplitude et des décharges polyépileptiformes (PED) à une fréquence de 1 Hz sont présentes.

Chez les rats NE, les caractéristiques EEG de l'EdM à 45 minutes sont les mêmes. A 3 h, on observe un aplatissement de l'EEG et des PED peuvent être observées mais à une fréquence très faible (0.1-0.3Hz). La fréquence de ces PED augmentent ensuite mais n'atteint jamais un niveau similaire aux rats SL ou LL.

Les mêmes caractéristiques sont observées au niveau de l'EEG des cortex pariétal et entorhinal et de l'hippocampe.

3.2 Caractéristiques de la phase de latence

Chez tous les rats quel que soit le groupe, on observe des PED 24 h après l'EdM à une fréquence similaire d'environ 1 Hz. L'EEG revient à l'état de base après environ 4 jours chez les rats SL et LL et après 2 à 3 jours chez les rats NE. Chez les rats SL, des pointes amples isolées apparaissent quelques jours avant la première crise. Chez les rats NE, on observe l'apparition de décharges de pointe-ondes à une fréquence de 6 à 9 Hz. Chez les rats LL, la situation est mixte avec un rythme de pointe-ondes de 6 à 9 Hz et des pointes amples isolées.

3.3 Caractéristiques de la phase chronique

La phase chronique se caractérise chez les rats SL et LL par l'apparition de crises spontanées dont l'expression EEG est similaire dans les deux groupes. La phase intercritique se caractérise par des épisodes de pointes amples isolées. Chez les rats NE, aucune crise spontanée n'est observée, par contre on note une persistance des décharges de pointe-ondes pendant toute la durée d'enregistrement.

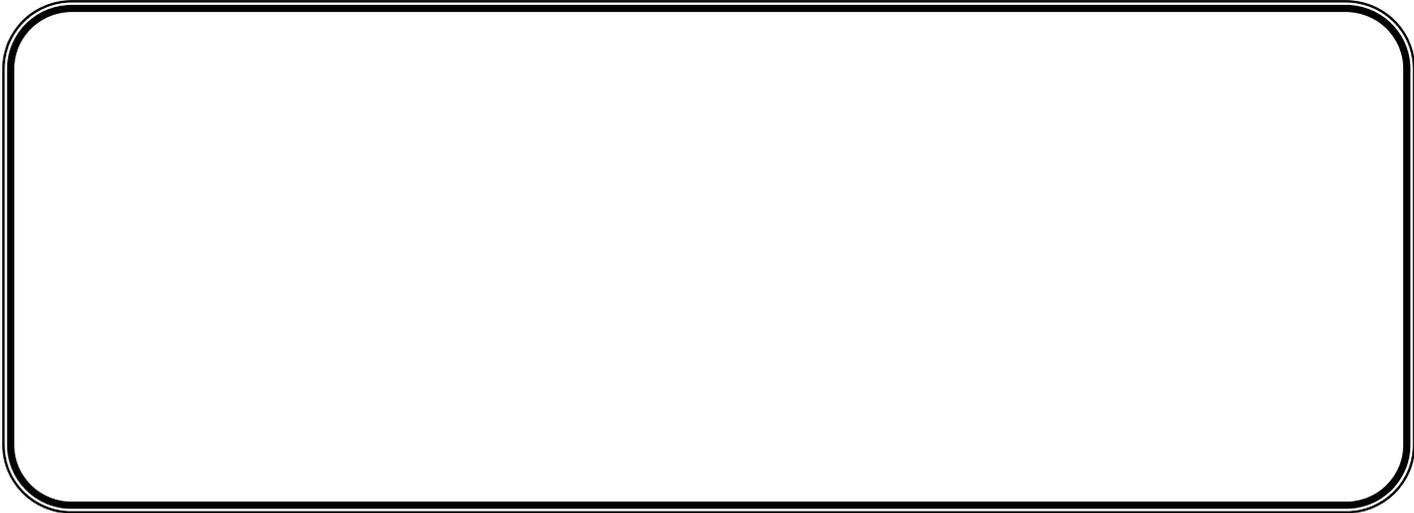
Ces décharges de pointe-ondes présentent un début et une fin abrupte, sont de fréquence constante, sont bilatérales et synchrones et les enregistrements profonds dans l'hippocampe et le cortex entorhinal montrent qu'elles ne sont observées dans aucune de ces deux structures. De plus, elles sont aggravées par la carbamazépine, un antiépileptique typique pour le traitement des crises partielles connus pour aggraver les crises de type absence. Enfin, elles diminuent fortement suite aux injections d'ethosuccimide et de trimétadione, deux traitements caractéristiques des crises d'absence, ainsi que suite à une injection de CRS. L'ensemble de ces données montre que

ces décharges présentent l'ensemble des caractéristiques des décharges de pointe-ondes observées dans l'épilepsie absence.

D. Conclusion

Un traitement par le CRS injecté 1 heure après le début d'un EdM induit par le lithium associé à la pilocarpine permet aux plus fortes doses d'induire une neuroprotection significative de l'ensemble des structures du circuit épileptique. Cette neuroprotection est de plus associée à un retard dans l'apparition voire à une abolition des crises motrices spontanées chez certains rats. Chez les rats ne présentant pas de crise motrice, on note la présence de décharges EEG caractéristiques de l'épilepsie absence suggérant la transformation d'une épilepsie pharmacorésistante en une épilepsie moins sévère et répondant aux traitements pharmacologiques classiques.

Enfin, nos résultats suggèrent que l'effet précoce du CRS sur les caractéristiques de l'EdM pourrait jouer un rôle dans les effets neuroprotecteurs et antiépileptogènes observés.



**Carisbamate has powerful disease-modifying effects in the lithium-pilocarpine
model of temporal lobe epilepsy**

Jennifer François, Arielle Ferrandon, Estelle Koning, Astrid Nehlig

Inserm U666; University Louis Pasteur; Strasbourg, France

Address for correspondence: Jennifer François, INSERM U 666, Faculty of Medicine, 11 rue
Humann, 67085 Strasbourg Cedex, France

Tel: (33) 390.24.32.39, Fax: (33) 390.24.32.56

E-mail: j.francois@alsace.u-strasbg.fr

Number of pages: 34

Number of Figures: 11

Number of Tables: 2

Running title: Carisbamate neuroprotection and epilepsy

Abstract

Lithium-pilocarpine, a relevant model of temporal lobe epilepsy, was used to test the neuroprotective and antiepileptogenic effects of a new drug, carisbamate (CBM). Status epilepticus (SE) was induced in rats by lithium and pilocarpine. CBM (30, 60, 90 and 120 mg/kg) was injected at 1 and 9h after SE onset and continued twice daily for 6 additional days. The reference groups received diazepam instead of CBM. The neuroprotective effect was assessed 14 days after SE and after two months of epilepsy or after five months if no motor SRS occurred. Occurrence and frequency of SRS were video-recorded. Cortical and depth recordings were performed during SE, latent and chronic phase. CBM treatment induced strong neuroprotection of hippocampus, ventral cortices, thalamus and amygdala and was able to delay or suppress the occurrence of motor SRS. In conclusion, CBM displays profound neuroprotective properties and reduces the risk of subsequent epilepsy in this model.

Key words: Temporal lobe epilepsy, lithium-pilocarpine model, carisbamate, neuroprotection, epileptogenesis

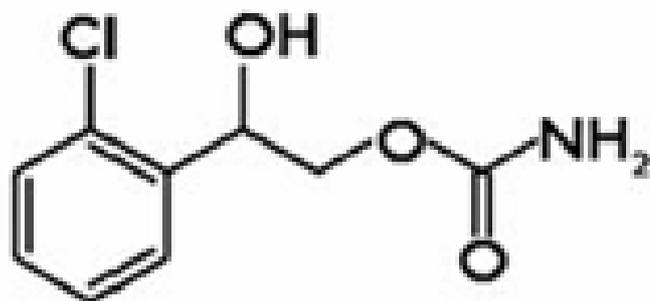


Fig. 1: Molecular structure of carisbamate (S-2-O-carbamoyl-1-O-chlorophenyl-ethanol)

1. Introduction

Patients with temporal lobe epilepsy (TLE) often have a clinical history including an initial precipitating injury, followed by a latent period before the emergence of seizures. TLE is frequently associated with hippocampal sclerosis (HS) (Engel, 1996); however, the entorhinal cortex, amygdala and limbic thalamus are also often injured (Jutila et al., 2001). The respective role of these different structures in the genesis of epilepsy remains unknown.

In adult rats, the injection of pilocarpine alone or associated with lithium leads to partial seizures and status epilepticus (SE) followed by a latent seizure-free phase preceding the expression of spontaneous recurrent seizures (SRS), occurring until death (Cavalheiro, 1995; Dube et al., 2001; Rigoulot et al., 2004). As in humans, HS and neuronal loss in extrahippocampal structures such as entorhinal and piriform cortices, thalamic and amygdalar nuclei are observed (Andre et al., 2000, 2000, 2001; Dube et al., 2001; Dube et al., 2001; Roch et al., 2002; Andre et al., 2003).

Because of its relevance to human pathology, the lithium-pilocarpine model can be used to test the effects of drugs. Carisbamate (RWJ 333369; S-2-O-carbamoyl-1-o-chlorophenylethanol; Fig.1) is a novel molecule under development for the treatment of epilepsy. Carisbamate (CBM) has demonstrated efficacy and tolerability in a phase II clinical trial and is currently undergoing phase III clinical trials for adjunctive use in partial onset seizures (Novak et al., 2007). In animal models, CBM has a wide spectrum of anticonvulsant activity, with ED₅₀ values of 5-60 mg/kg (White HS and SJ, 2006; Novak et al., 2007). In mice, CBM is effective in the maximal electroshock, pentylenetetrazol, bicuculline, picrotoxin and audiogenic seizure models. In rats, CBM is active against maximal electroshock seizures, reduces seizure severity in corneal, hippocampal and amygdala kindling. In the lithium-pilocarpine model, CBM prevented the occurrence of or interrupted SE when administered i.p. prior to or i.v. after pilocarpine (White HS and SJ, 2006). In the rat kainate model, CBM, administered after SRS onset, significantly reduced their occurrence (Grabenstatter HL, 2004). Finally, CBM suppressed the occurrence of spike-and-wave discharges (SWDs) in Genetic Absence Epileptic Rats from Strasbourg (GAERS) (Francois et al., 2007). The molecular mechanisms of action of CBM underlying its broad-spectrum activity are unknown.

Despite the development of novel substances, clinical management of SE and subsequent epileptogenesis still represent a critical challenge in neurology. Current treatment focuses on the suppression of seizures but most TLE cases remain pharmacoresistant. One goal would be to act on epileptogenesis to reduce the severity of the chronic epilepsy, suppress pharmacoresistance or cognitive decline. We propose here to test the potential effects of CBM on neuronal loss and subsequent epileptogenesis induced by lithium-pilocarpine SE. We also explored CBM effects on electrographic recordings during the acute, latent and chronic phase and their potential relations with epileptic outcome.

2. Materials and methods

2.1. Animals

Adult male Sprague-Dawley rats provided by Charles River Breeding Center (L'Arbresle, France) were housed under controlled, uncrowded conditions at 20-22°C (light/dark cycle, 7.00 a.m.-7.00 p.m. lights on), with food and water *ad libitum*. All experimentation was performed in accordance with the rules of the European Communities Council Directive of November 24, 1986 (86/609/EEC) and the French Department of Agriculture (License N° 67-97). The protocol was agreed by the ethical Animal Research Committee Board of Louis Pasteur University (CREMEAS #AL/01/04/03/07). All efforts were made to minimize animal suffering.

fold. Cells were counted twice on each side of three adjacent sections for each region by a single observer unaware of the animal's treatment, and averaged. Neurons touching the inferior and right edges of the grid were not counted. Counts involved only neurons with cell bodies larger than 10 μm , smaller ones considered as glial cells were not counted. This technique of cell counting was chosen for two reasons. First, it allowed direct comparison with the results obtained in our previous studies, particularly the one from Rigoulot et al. (2004) with topiramate that used the same experimental design. Second, Xu et al. (Xu et al., 2004) compared the unbiased cell counting technique (stereology) to the present one in the kainate model of epilepsy and demonstrated that the unbiased estimates of the total neuron number in the hilus were highly correlated with the biased estimates confirming that the biased cell-counting technique is a simple and reliable method to estimate the number of neurons.

2.5. Differences between epileptic and non-epileptic rats at a given age

To study whether there was a significant difference between the number of neurons in rats displaying motor SRS or not, we run an additional group of 16 rats treated with 90 mg/kg CBM (Fig. 2, experiment 2). This dose was chosen because it induced significant neuroprotection, a delay in the development of motor SRS in 50% of rats and low mortality. Rats were subjected to SE and video-recorded for the occurrence of the first motor SRS. All rats were sacrificed at two months after SE whether or not they had experienced motor SRS, brains were cut, sections stained with thionine and neurons were counted as described above.

2.6. EEG studies during the acute, latent and chronic phase

2.6.1 Cortical telemetry recordings

For insertion of the telemetry probes (Datascience international (DSI), St Paul, MN, USA) animals were anesthetized by an i.p. injection of 37 mg/kg ketamine (Ketalar; Pfizer, La Jolla, USA) and 5.5 mg/kg xylazine (Rompun, Bayer, Leverkusen, Germany). The transmitter body (TA11CA-F40 7.5 g, 3.5 cm, duration 9 months) was placed inside the abdomen and the two lead wires were tunneled subcutaneously and taken out through an incision in cranium skin. Electrodes were placed over the right frontal and parietal cortex. After surgery, rats were injected i.m. with benzylpenicilline 60,000 units (Meriel, Lyon, France) and s.c. with a non-steroid anti-inflammatory drug, Fynadine (Schering-Plough Veterinary, Levallois-Perret, France). Rats were allowed to recover for at least one week before SE induction. The entire follow-up (acute, latent and chronic periods) was successfully performed on 17 rats (Fig. 2, experiment 3). The EEG recordings were analyzed with the Dataquest Art 4.0 software (DSI).

2.6.2 Cortical and depth recordings

For multi-site recordings, rats were anesthetized as described above and implanted with two single-contact cortical electrodes over the left frontoparietal cortex, two depth bipolar recording electrodes, one aimed at the right hippocampal layer located between CA1 and dentate gyrus (coordinates from bregma: AP -3.5 mm, ML -2.0 mm, DV -3.5 mm) and one at the right entorhinal cortex (coordinates from bregma: AP -8.0 mm, ML -5.0 mm, DV -7.0 mm). Two single-contact reference electrodes were placed over the right and left olfactory bulbs. For electrode implantation, rats were anesthetized as previously, received preventive antibiotherapy, benzylpenicilline 60,000 units and were allowed to recover for one week before SE induction. EEG recordings were performed with a computer-assisted device (Coherence, Deltamed, France) on the entire day of SE, and 2 h daily during the latent and chronic phase. Simultaneously, rats were video-recorded for the rest of the day to control for SRS occurrence (Fig. 2, experiment 4).

2.2. Status epilepticus induction and treatments

All rats received lithium chloride (3 meq/kg, i.p., Sigma, St Louis, Mo, U.S.A.) and about 20 h later, methylscopolamine bromide (1 mg/kg, s.c., Sigma) to limit the peripheral effects of pilocarpine. SE was induced by injecting pilocarpine hydrochloride 25 mg/kg, s.c., Sigma) 30 min later. SE onset was determined by the observation of the behavior and was considered as starting when rats did not react to contact and experienced hypersalivation.

Treatment groups used for this study were as follows:

- The control group received vehicle instead of pilocarpine and CBM.
- The reference group assessing the effects of SE on neuronal death and epileptogenesis received at 1 h after SE onset diazepam (DZP; 2.5 mg/kg), as in all our previous protocols (Andre et al., 2001; Dube et al., 2001a,b; Francois et al., 2006; Roch et al., 2002a). A second injection of 1.25 mg/kg DZP was given 8 h later. These injections reduce mortality via the myorelaxant and anxiolytic properties of DZP.
- The effects of 30, 60, 90 or 120 mg/kg CBM, dissolved in 45% hydroxypropyl-beta-cyclodextrin (Acros Organics, New Jersey, USA) were studied in four groups of rats (CBM30, CBM60, CBM90, CBM120), injected i.p., at 1 h after SE onset and 8 h later. Rats were maintained under a twice daily CBM treatment (s.c.) for six additional days.

The effects of drugs on behavior were quantified two hours after injection of DZP or CBM on a scale ranging from 0 to 4 with 0 = no effect; 1 = reduced seizure severity; 2 = calm with head bobbing; 3 = sedated; 4 = apathetic.

2.3 Epileptogenesis

The occurrence of SRS was assessed by daily video recording of animals for 10 h (Fig. 2 study 1). After the occurrence of the first motor SRS, video recording was pursued for four weeks to count the total number of seizures. Then animals were taken off the system and kept for four additional weeks before sacrifice after a total period of eight weeks of epilepsy. Rats that did not exhibit motor SRS were sacrificed after five months of video recording. The latency to SRS was measured on 14 DZP, 10 CBM30, 11 CBM60, 11 CBM90 and 9 CBM120.

Since the video recording of rats is only lasting for 10 h per day and our device does not permit video-EEG recording on a number of rats as high as the one used in the present study, the video recording study was coupled to telemetry recordings in several other groups of rats. With telemetry probes, we were able to perform a 24 h recording of the electrographic events occurring in the rats from the onset of SE up to the occurrence of motor SRS. In our experience, the latency before the onset of the first motor SRS induced by lithium-pilocarpine SE obtained either by video- or telemetry recording was most often quite similar and did not differ by over 24-72 h (unpublished data).

2.4. Quantification of cell densities: short and long term study

Quantification of cell densities was performed 14 days after SE (short-term study) in 8 DZP, 8 CBM30, 11 CBM60, 10 CBM90, 8 CBM120 and 10 control rats not subjected to SE. The long-term study was performed on the rats monitored for SRS occurrence (Fig. 2, experiment 1). For neuronal cell counting, animals were deeply anesthetized with 1.8 g/kg pentobarbital (Dolethal®, Vétoquinol, Lure, France). Brains were removed and frozen. Serial 20 µm slices were cut in a cryostat and air-dried before thionine staining. Quantification was performed with a 10 x 10 boxes 1 cm² microscopic grid on coronal sections according to stereotaxic coordinates of the rat brain atlas (Paxinos and Watson, 1986). The grid was placed on a defined area of the structure of interest and counting was carried out with a microscopic enlargement of 200- or 400-

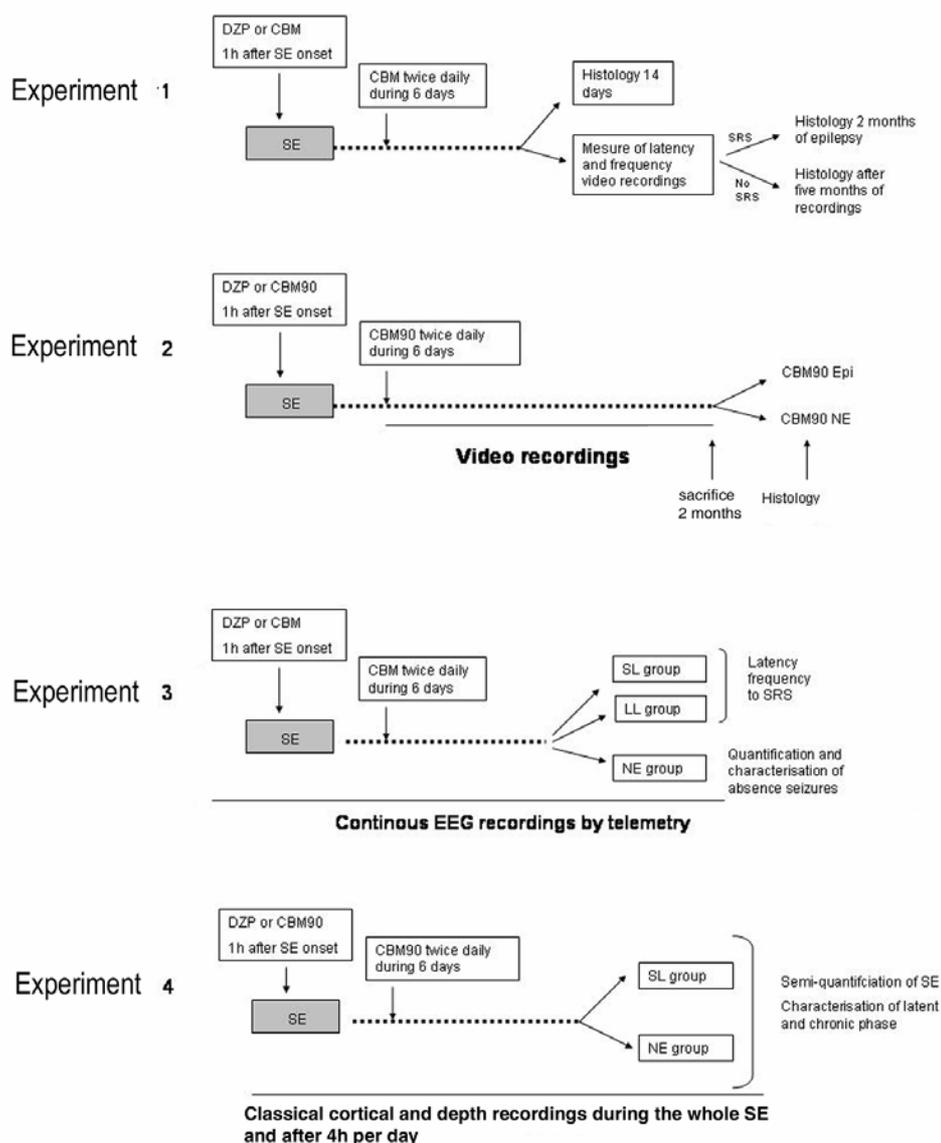


Fig. 2: Study design.

Abbreviations: DZP: diazepam; CBM: carisbamate; CBM90: carisbamate 90mg/kg; SE: status epilepticus; SRS: motor spontaneous recurrent seizures; EPI: rat with chronic SRS; NE: rat with no motor SRS; SL: short latency; LL: long latency.

Two months after SE, rats were sacrificed and sections stained with cresyl violet to verify electrode placement. This experiment was performed on 7 DZP rats and 8 CBM90 rats.

2.7. Characterization of SWDs in rats with no motor SRS

Rats with no motor SRS were implanted both with telemetry probes and five cortical electrodes (2 frontal, 2 parietal and one reference) to characterize whether the SWDs recorded were partial or absence-like seizures (Fig. 2, experiment 3). The effect of characteristic antiabsence drugs, i.e. ethosuximide (ESM; 100 mg/kg, i.p.), trimethadione (TMD; 200 mg/kg, i.p.) (Danober et al., 1998) and CBM (60 mg/kg i.p., Francois et al., 2007) were quantified on the number and duration of SWDs in 6 rats that received the CBM90 treatment. Likewise, we assessed the effect of carbamazepine (CBZ; 80 mg/kg i.p.), which suppresses simple and complex partial seizures, but exacerbates typical and atypical absence seizures (Danober et al., 1998). SWDs were quantified with telemetry during 3 h before and 3 h after the drug or vehicle injection. All drugs were administered at the same phase of the light/dark cycle (9-10 p.m.) when SWDs occurred most frequently. The different injections were separated by at least one week and a basal recording was performed on the day before each new treatment to verify that drugs did not have any long-term effect on the number or duration of SWDs. Simultaneously, the rats from the same experiment that were subjected to lithium-pilocarpine SE but experienced motor SRS and were paired for age to rats with no motor SRS were also recorded continuously with telemetry in order to verify whether these rats developed or not SWDs.

Another feature of SWDs is that they are synchronous and bilateral. Therefore, the same rats were also recorded by the computer-assisted EEG recording system since it was the only way to record simultaneously the signal from the left and right frontoparietal cortex.

2.8. Data analysis

Significant differences in mortality rates following SE were evaluated by a χ^2 test and odds ratios. For neuronal death and epileptogenesis, the analysis between groups was performed by means of a one-way analysis of variance (ANOVA) followed by a post-hoc Scheffe's, or a Kruskal-Wallis ANOVA followed by multiple comparison of the average ranks if the distribution was not normal. For correlations between the extent of neuronal death and epileptic outcome, the Spearman correlation coefficient was calculated. The computer EEG recordings were quantified using the system-included automatic detection for spikes and spikes were counted at critical time points. For telemetry recordings, we used the DSI analysis 4.0 software. For EEG recordings and drugs effects, analyses were performed by a t-test for paired samples. All these tests were performed with the Statistica software (Statsoft, France) and the level of significance was set at $p < 0.05$.

3. Results

3.1 Behavioral characteristics of SE

The clinical consequences of pilocarpine injection were similar in all groups up to the end of the first hour of SE which corresponds to the onset of any type of treatment. Within 5 min after pilocarpine, rats developed diarrhea, piloerection and other signs of cholinergic stimulation. During the following 10-20 min, rats exhibited head bobbing, scratching, chewing and exploratory behavior. Recurrent seizures, that associated episodes of head and bilateral forelimb myoclonus with rearing and falling, began around 10-30 min after pilocarpine and progressed to

Quantification of neuronal damage 14 days after SE

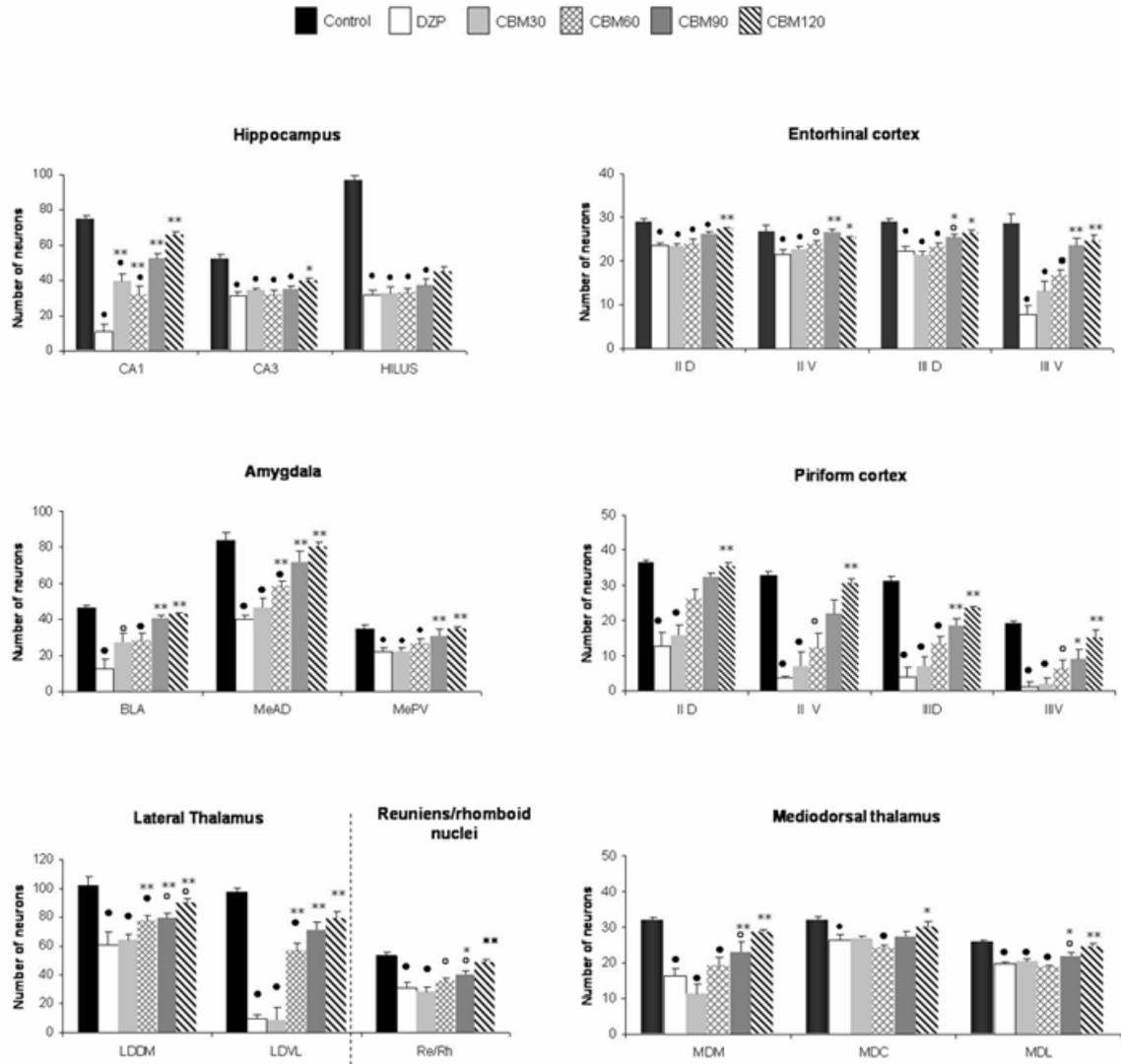


Fig. 3: Effect of increasing doses of carisbamate (CBM) on the number of neurons in structures of the epileptic circuit at 14 days after lithium-pilocarpine SE. Values are expressed as the mean number of cell bodies in each area of interest \pm S.E.M.

Abbreviations: CA1, CA3: pyramidal layer of the CA1 and CA3 area of the hippocampus; IID, IIV: layer II dorsal and ventral part; IIID, IIIV: layer III dorsal and ventral part; MDM, MDC, MDL: median, central, and lateral part of the median thalamus; LDDM, LDVL: dorsomedian and ventrolateral part of the lateral thalamus; Re/Rh: reuniens/rhomboid thalamic nuclei; MeAD, MePV: anterodorsal and posteroventral part of the median nucleus of the amygdala; BLA: basolateral nucleus of the amygdala

* $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, statistically significant differences from DZP-treated group

• $p < 0,05$, ° $p < 0,01$, statistically significant differences from the control group

SE at 40-60 min, as described previously (Dube et al., 2000; Dube et al., 2001; Rigoulot et al., 2004). Treatment was started one hour after SE onset, and behavior was assessed in 6 rats of each group 2 h after drug injection. DZP, CBM30 and CBM60 rats had a mean behavioral score of 1.5, 1.8 and 1.7, respectively. Conversely, several CBM90 and CBM120 rats (50 and 83%, respectively) showed almost no seizures, were sedated or completely apathetic (mean behavioral score between 3 and 3.5) while others had a mean behavioral score of 1.6-2. Mortality rates varied with the treatment: 15% (4/22) for DZP, 25% (6/24) for CBM30, 4% (1/23) for CBM60, 4% (1/22) for CBM90 and 15% (3/20) for CBM120. The differences with the DZP group never reached significance in any treated group.

3.2 Carisbamate is able to protect all structures injured in lithium-pilocarpine rats

3.2.1 Neuronal loss induced by SE

In DZP-treated rats compared to controls not subjected to SE, the number of neurons counted at 14 days after SE massively decreased in CA1 and hilus of the dentate gyrus (85% and 67%, respectively) while CA3 was less damaged (40%). The CA2, granule cell layer of the dentate gyrus and subiculum did not experience neuronal loss (Fig. 3).

The piriform cortex experienced massive loss which reached 87 and 93% in dorsal and ventral layer III, 65% in dorsal layer II and 89% in ventral layer II. Damage in entorhinal cortex was less extensive and mostly observed in ventral layers III/IV (74%) while neuronal loss was lighter in dorsal and ventral layer II (19%) and dorsal layers III/IV (24%).

In thalamus, neuronal loss was moderate in lateral and central mediodorsal nuclei (24 and 17%) and more marked in the median part (48%). The dorsolateral thalamus was also damaged particularly the ventrolateral part (90% neuronal loss). No neuronal loss occurred in the central nucleus. In amygdala, the basolateral nucleus and the anteromedian part of median nucleus were severely damaged (72% and 52%) while the posteroventral part experienced milder neuronal loss (38%).

In the long-term, after two months of epilepsy, the location and extent of neuronal loss were similar to the short-term data (data not shown).

3.2.2 Neuroprotection induced by carisbamate

Neuroprotection induced by CBM and assessed at 14 days post SE was dose-dependent. In hippocampus, all doses protected CA1, markedly in CBM30, 60 and 90 rats (29-47% neuronal loss) and prominently in CBM120 rats (12% neuronal loss). In CA3, slight neuroprotection was observed only at 120 mg/kg. In the hilus, neuronal loss was similar in DZP and CBM30, 60, and 90 rats (61-66%) and slightly reduced in CBM120 rats (53%).

In ventral cortices, the treatment with 30 and 60 mg/kg CBM was not protective. In layer III of the piriform cortex, significant neuroprotection occurred with 90 and 120 mg/kg CBM and 59-75 and 47-78% neurons survived in the dorsal and ventral part. In layer II, significant neuroprotection was only observed at 120 mg/kg. In ventral entorhinal cortex, neuronal loss was significantly reduced by 90 and 120 mg/kg CBM (0-6% and 14-17% in layer II and III). In the dorsal part, a slight neuroprotection occurred at 90 mg/kg in layer III but only 120 mg/kg allowed to reach a number of neurons similar to control rats.

In thalamus, neuronal loss was similar in DZP and CBM30 groups. The dose of 60 mg/kg reduced neuronal loss only in the dorsomedian and ventrolateral parts of lateral thalamus. Ninety and 120 mg/kg CBM induced significant protection in all thalamic nuclei except the central part of the mediodorsal nucleus. In the amygdala, neuroprotection occurred at 60 mg/kg in the dorsal part of the anteromedian nucleus (69% surviving neurons). The two highest doses were largely neuroprotective (86-99% of the control level) in all amygdala nuclei.

Table 1: Effect of increasing doses of carisbamate (CBM) on the latency to and frequency of SRS.

Treatment	n	Frequency of SRS (per week)	Latency to the first spontaneous seizure (days)		
DZP	14	6.1 ± 2.2	15.5 ± 2.3		
CBM30	8	10.0 ± 3.5	11.6 ± 2.5		
CBM60	10	3.3 ± 0.9 †	2 groups		
			Short latency (n=7)	Long latency (n=3)	
			17.4 ± 5.4	76.7 ± 15.6 ** °°	
CBM90	11	2.4 ± 1.3 †	3 groups		
			Short latency (n=4)	Long latency (n=2)	No convulsive seizures (n=5)
			14.7 ± 5.7	52 ± 1* °	150** °°
CBM120	9	1.7 ± 0.9 †	3 groups		
			Short latency (n=1)	Long latency (n=4)	No convulsive seizure (n=4)
			13	84.5 ± 16.7 ** °°	150** °°

Values are expressed as mean number of or mean latency to SRS ± S.E.M.

Rats were included in the short latency group if they experienced SRS after latent phase duration similar to the one of DZP-treated rats. They were considered in the long latency group if the latent phase duration was over 40 days (maximal duration obtained for DZP-treated rats).

Latency to SRS:

* p<0.05, ** p<0.01, statistically significant differences from the DZP-treated group

° p<0.05, °° p<0.01, statistically significant differences from the short latency group at a given dose

Frequency of SRS: † p< 0.05, statistically significant difference between CBM- and DZP-treated rats

Correlation between neuronal damage and epileptic outcome

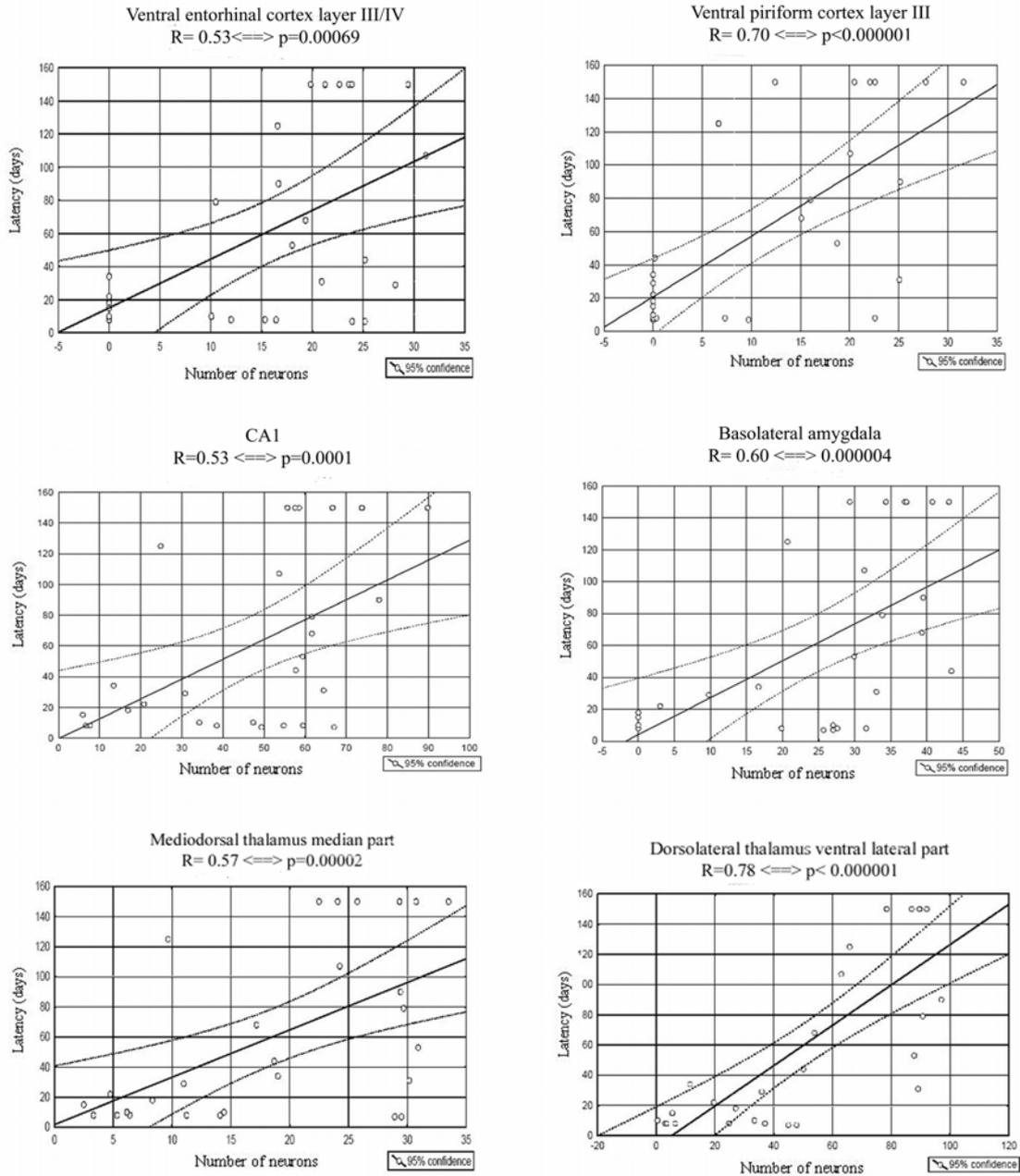


Fig. 4: Correlation between neuronal damage observed in the hippocampus, amygdala, temporal cortices and thalamus and the latency to the first SRS. R corresponding to the Spearman correlation coefficient observed is followed by the corresponding p value. The correlation was considered statistically significant if R was larger than 0.5.

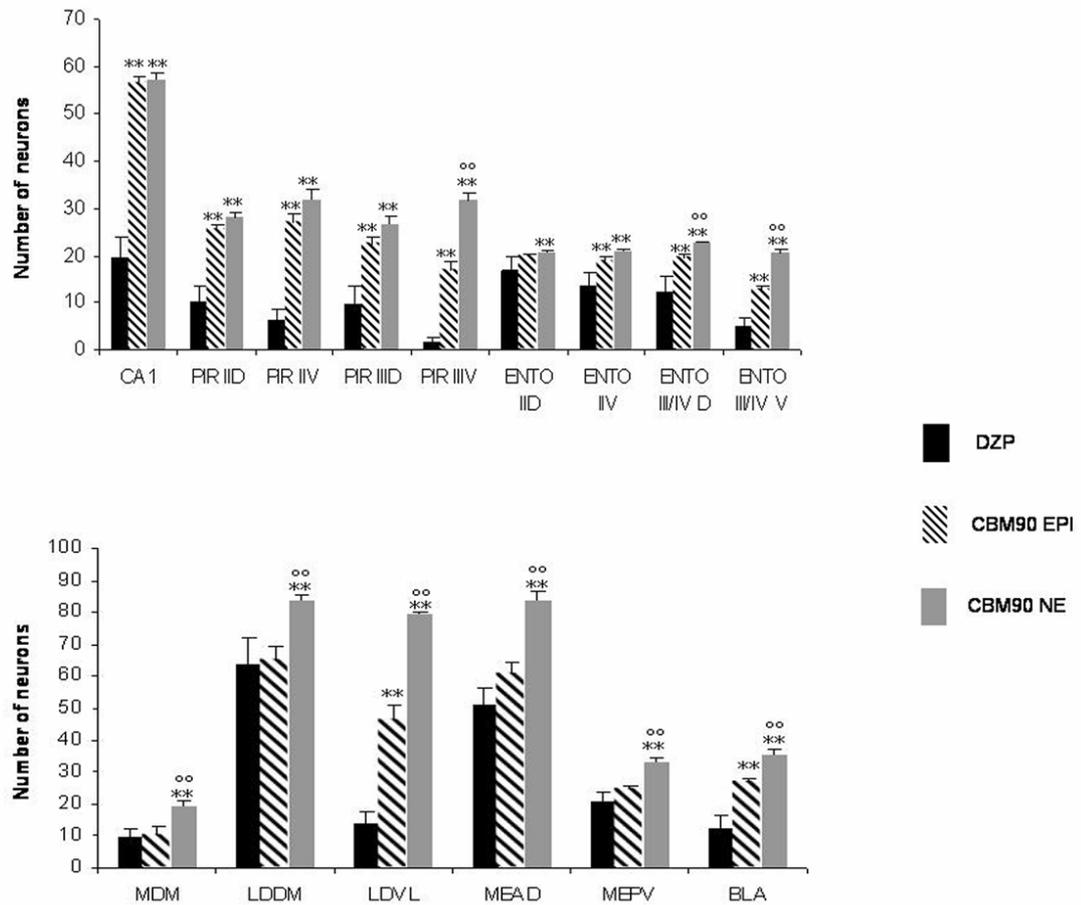


Fig. 5: Comparison of neuronal damage observed in CBM90-treated rats according to the epileptic outcome. Rats were sacrificed at 2 months after SE whether they had experienced SRS (EPI) or not (NE). Quantification of neuronal loss was performed in the hippocampus, temporal cortices and amygdala in each group (EPI or NE) and was compared to the DZP group.

Abbreviations: CA1: pyramidal layer of the CA1; PIRI IID, IIV : layer II of the piriform cortex dorsal and ventral part; PIRI IIID, IIIV: layer III of the piriform cortex dorsal and ventral part; ENTO IID, IIV: layer II of the entorhinal cortex dorsal and ventral part; ENTO IIID, IIIV: layer III/IV of the entorhinal cortex dorsal and ventral part; MDM: median part of the median thalamus; LDDM, LDVL: dorsomedian and ventrolateral part of the lateral thalamus; MeAD, MePV: anterodorsal and posteroventral part of the median nucleus of the amygdala; BLA: basolateral nucleus of the amygdala

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, statistically significant differences from DZP-treated group

° $p < 0.05$, °° $p < 0.01$, statistically significant differences between the EPI and NE group

In the long-term, after two months of epilepsy, the location and extent of neuronal loss were similar to the short-term data (data not shown).

3.3 Carisbamate delays the occurrence of SRS and has a disease-modifying effect

The latency to the first SRS reached a mean value of 15.5 days in DZP rats and 11.6 days in CBM30 rats. At higher concentrations, animals could be divided in subgroups with short or long latencies; a short latency was any duration shorter than the longest latency observed for DZP rats in the present study (40 days). At 60 mg/kg CBM, 55% of rats had long latencies (mean value of 62 days) while at 90 and 120 mg/kg this percentage reached 36 and 11%, respectively (mean duration 52-84 days). Finally one subgroup of CBM90 and CBM120 rats (45%) did not develop any motor SRS over a duration of 150 days after SE (Table 1). The severity of SRS (proportion of stages 3-5) was similar whatever the treatment whereas the total number of seizures and their mean weekly frequency were significantly reduced by 46-78% by 60-120 mg/kg CBM (Table 1).

3.4 The epileptic outcome of CBM treated rats correlates with the degree of neuroprotection in limbic structures

The correlations between the epileptic outcome and degree of neuroprotection assessed in individual rats were considered only when the Spearman correlation coefficient (R) was over 0.5. This correlation was significant in CA1, layer II and ventral layer III of piriform cortex, layers III/IV of ventral entorhinal cortex, median part of mediodorsal thalamus, dorsolateral thalamus and all amygdala nuclei (Fig 4). Although these correlations were significant they could be influenced by the delay between SE and sacrifice 2 or 5 months post SE) and the CBM dose.

Therefore, an additional group of rats was treated with 90 mg/kg CBM and sacrificed two months after SE whether rats experienced motor SRS or not. In these rats 50% (7/14) became epileptic with a mean latency of 12.4 ± 2.5 days (CBM90 EPI) while the others did not develop motor SRS (CBM90 NE) at two months post SE. More extensive neuroprotection was observed in CBM90 NE than in CBM EPI rats. CBM NE rats showed a significantly higher number of neurons in ventral entorhinal cortex, ventral layer III of piriform cortex, lateral and median thalamus and amygdala nuclei (Fig. 5). In these areas, the correlation between neuroprotection and duration of the latency phase was significant (data not shown), as in rats sacrificed at different times after SE.

3.5 The EEG pattern can predict the epileptic outcome after lithium-pilocarpine SE

3.5.1 EEG characteristics of the acute phase

In all rats, at 5 min after pilocarpine injection, the amplitude of the cortical EEG decreased. Between 13 and 38 min after pilocarpine, the first seizure was recorded and SE started between 38 and 62 min after pilocarpine. SE was characterized by continuous trains of high voltage spikes and polyspikes with a mean frequency of 11.4 ± 0.4 Hz in parietal cortex, 13.1 ± 1.1 Hz in hippocampus and 12.1 ± 0.8 Hz in entorhinal cortex. These continuous trains lasted until the administration of DZP or any dose of CBM. The first seizure and SE onset could be recorded simultaneously in the three structures.

3.5.1.1. Telemetry

Telemetry recordings were successfully performed during SE, latent and chronic phase in 17 rats (3 DZP rats, 2 CBM30 rats, 3 CBM60 rats, 5 CBM90 rats and 4 CBM120 rats). The subgroup with short latencies (SL, 5.9 ± 0.6 days) was composed of 3 DZP rats, 2 CBM30 rats, 3 CBM60 rats, 1 CBM 90 rat, 2 CBM120 rats. The subgroup with long latencies (LL, 101.9 ± 37.1 days) was composed of 2 CBM60 rats and 1 CBM120 rat. The third subgroup comprised 4 CBM90 rats and 3 CBM120 rats that did not express motor SRS during 5 months of recordings (NE).

The characteristic features of SE were homogeneous inside each subgroup (SL, LL and NE) whatever the treatment or dose considered. Therefore, SE features were compared between these three groups without considering the dose of CBM used.

During the 15 min before treatment, all rats whatever the group presented an EEG characterized by long trains of high-amplitude and high-frequency discharges (HAFD; Table 2). The treatment induced no changes of HAFD cumulative duration in the SL and LL groups 26.7 and 26.2 s/30 s, respectively compared to 28.1 and 27.2 s/30 s before the injection). At 3 and 5 h of SE (i.e. 2 and 4 h after treatment) cortical EEG was characterized in 7/8 rats of the SL group by low background activity and frequent periodic epileptiform discharges (PEDs) at a mean frequency of 0.74 Hz while 1/8 rats had a low background EEG with few PEDs. In the LL group, all rats (n=3) presented PEDs with a frequency similar to SL rats. At 6 and 8 h post-treatment, the PED frequency tended to increase in both SL and LL rats. At 24h after SE, the background EEG was still of low amplitude and PEDs were still observed but at a lower frequency (0.5 Hz). EEG returned to baseline level only after 3 to 4 days after SE.

Conversely, in the NE group, a slight decrease of the cumulative duration of HAFDs was observed during the 15 min following the injection 22.3 s/30s compared to 27.9s/30s before the injection). This decrease was due to a reduction of the mean duration of each train of HAFD since the number of these events increased (4.2 events before and 10.1 events after the injection). At 2 h after treatment, all NE rats had a low intensity background EEG with few PEDs (n=7; 4 CBM90 and 3 CBM120, PED mean frequency 0.16 ± 0.01 Hz). At 4 h post-treatment, the PED frequency increased by 2-4 fold but never reached a frequency as high as the SL group (Table 2). At 24 h after SE, the EEG pattern was similar to the SL group with a low background and PEDs at a frequency of 0.5 Hz. However, the return to baseline EEG occurred earlier in these rats (48 h post-SE compared to 3-4 days in the SL and LL groups).

3.5.1.2 Classical cortical and depth recordings

Simultaneous recordings were performed in parietal, entorhinal cortices and hippocampus. Electrodes were implanted in 32 rats subjected to SE. Twenty rats were treated with DZP and 12 received 90 mg/kg CBM. Post-mortem control showed that electrodes were correctly placed in 7 DZP rats and 7 CBM90 rats. The epileptic outcome was as follows: 7/7 DZP rats and 5/7 CBM90 rats developed SRS after a short latency (13.5 ± 2.3 days) and 2/7 CBM90 rats showed no motor SRS until sacrifice at two months after SE.

Among the 12 rats that developed chronic epilepsy (7 DZP and 5 CBM90) after a short latency, 92% exhibited, at 2 h after CBM or DZP an EEG pattern with frequent PEDs in parietal cortex (0.83 ± 0.09 Hz), hippocampus (0.70 ± 0.11 Hz) and entorhinal cortex (0.75 ± 0.09 Hz). The frequency of PEDs increased progressively during SE and reached a mean value of 1.04 ± 0.14 Hz in parietal cortex, 1.00 ± 0.15 Hz in the hippocampus and 1.00 ± 0.13 Hz in entorhinal cortex eight hours after DZP or CBM. During the whole course of SE, PEDs were synchronous in the three locations (Fig 6).

Only two CBM90 rats showed no SRS after 2 months. These two rats, as observed in the previous group of NE rats, had a low background EEG with little PEDs in parietal cortex (0.1 ± 0 Hz), hippocampus (0.1 ± 0 Hz) and entorhinal cortex (0.1 ± 0 Hz) at two hours after CBM injection. The frequency of PEDs increased progressively during SE and reached a mean value of 0.6 ± 0.1 Hz in parietal cortex, 0.47 ± 0.22 Hz in hippocampus and 0.5 ± 0.0 Hz in entorhinal cortex by 6-8 h of SE. In spite of this increase, the frequency of PEDs was about twice lower than in SL rats (Fig 6).

Table 2: Quantification of the critical electrographic features of SE between the short latency (SL), long latency (LL) and non epileptic groups (NE)

Electrographic features of SE	SL group	LL group	NE group
Frequency of spikes at 45 min of SE	10.14 ± 0.30 Hz	10.32 ± 0.50 Hz	9.89 ± 0.24 Hz
15 min before treatment injection Number of HAFD/30s Cumulative duration of HAFD/30s	3.7 ± 0.3 28.1 ± 0.3 s	5.0 ± 0.1 27.2 ± 0.2 s	4.2 ± 0.2 27.9 ± 0.2 s
15 min after treatment injection Number of HAFD/30s Cumulative duration of HAFD/30s	4.8 ± 0.5 26.7 ± 0.3 s	6.3 ± 0.2 26.2 ± 0.3 s	10.1 ± 1.1 22.3 ± 1.3 s
Frequency of PEDs 2h after treatment 4h after treatment 6h after treatment 8h after treatment	0.73 ± 0.14 Hz 0.78 ± 0.11 Hz 0.91 ± 0.12 Hz 0.90 ± 0.12 Hz	0.62 ± 0.23 Hz 0.69 ± 0.12 Hz 0.83 ± 0.21 Hz 1.10 ± 0.15 Hz	0.17 ± 0.02 Hz 0.33 ± 0.07 Hz 0.37 ± 0.03 Hz 0.36 ± 0.04 Hz
EEG at 24h	Low background amplitude PED frequency 0.5 Hz	Low background amplitude PED frequency 0.5 Hz	Low background amplitude PED frequency 0.5 Hz
EEG return to baseline	3-4 days after SE	3-4 days after SE	2 days after SE

HAFD: high-amplitude high-frequency discharges

3.5.2 EEG characteristics of the latent phase: telemetry recordings

As during the acute phase, differences in EEGs varied with the epileptic outcome. In SL rats, large isolated spikes and high frequency burst of spikes occurred a few days before the first motor SRS (Fig 7A). In NE rats, a 6-9 Hz SWD rhythm with abrupt end and onset started at about one month after SE and lasted until death (Fig 7C). This SWD rhythm was observed in all NE rats and never recorded in SL rats. In LL rats, the situation was mixed. Large isolated spikes and high frequency bursts of spikes appeared around two weeks after SE and were followed two weeks later by a 6-9 Hz SWD rhythm. Then, the two patterns could be recorded simultaneously. In LL rats, these two EEG patterns persisted until the occurrence of the first SRS, at which time SWDs disappeared (Fig 7B).

3.5.3 EEG characteristics of the chronic phase: telemetry recordings

In SL and LL groups, typical chronic phase recordings were characterized by motor SRS, large isolated spikes and high frequency bursts of spikes during the interictal period (Fig 8A-B). Continuous telemetry EEG recordings allowed studying the exact frequency of motor SRS which reached 6.5 ± 2.0 per week in SL and LL rats during the four weeks following the first SRS.

In the NE group, the chronic phase was characterized by the persistence of the 6-9 Hz SWD rhythm lasting until death (Fig 8C). No spikes resembling those observed in DZP, SL or LL rats, could be recorded at any time in this group.

3.6. Rats with no spontaneous motor seizures experienced absence-like seizures

Absence seizures are characterized by loss of consciousness associated with bursts of bilateral synchronous SWDs (frequency 7-11 Hz in rats), with abrupt onset and end. SWDs are recorded in sensorimotor and frontoparietal cortices, and posterolateral thalamus but never in limbic structures (Danover et al., 1998). SWDs were recorded only in NE rats but never observed in the EEG trace of their paired chronically epileptic rats with motor SRS. To verify that the EEG pattern observed in NE rats corresponded to absence-like seizures, we used our computer-assisted EEG recording device and two controls were performed. For the first one, unilateral multisite recordings were performed. In NE rats, SWDs were recorded in frontoparietal cortex but never in hippocampal or entorhinal recordings (Fig. 9A). For the second control, we implanted rats with four electrodes, two over the right and two over the left frontoparietal cortex and could observe that SWDs recorded in NE rats were bilateral and synchronous (Fig. 9B).

Using telemetry, SWDs were quantified (number and duration) during 20 weeks in 4 rats (2 CBM90 and 2 CBM120 rats). This quantification was performed during four periods, two during the night (10-12 p.m. and 5-7 a.m.) and two during the day (10-12 a.m and 2-4 p.m). SWDs started one month after SE and lasted until death. The first week after SWDs onset, the frequency was quite low (0.8-2.6 seizures per 2 h) but increased gradually to 20-48 events per 2 h after 20 weeks (Fig 10A). Likewise, the total duration over 2 h ranged from 4 to 12.6 s the first week and reached 211-756 s after 20 weeks (Fig 10B). The mean duration of each SWD increased from 2.2-3.3 s during the first week to 10-17 s after 20 weeks (Fig 10C). All rats exhibited more SWDs during the night (Fig 10D).

To verify if SWDs were absence-like or partial seizures, we tested antiabsence drugs (ESM, TMD and CBM) and CBZ, a drug known to aggravate absence and suppress partial seizures. Drugs were injected between 9 and 10 p.m. when rats showed the highest frequency of SWDs. This study was performed on 6 rats treated with 90 mg/kg CBM during SE. All antiabsence drugs dramatically reduced the mean number of SWDs (Fig 11). ESM significantly reduced by 77% the number and total duration of SWDs recorded without affecting their mean duration. TMD had the same effect. On the contrary, CBZ significantly increased the number and total duration of SWDs by 81% and 135%, respectively, but did not affect their mean duration

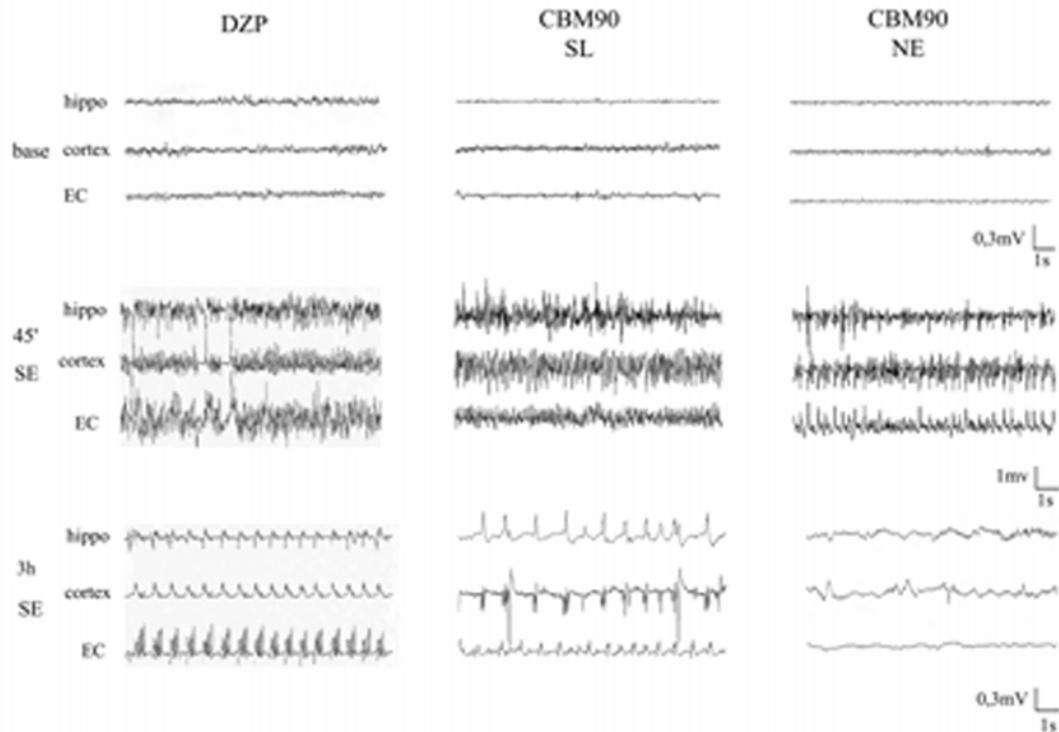
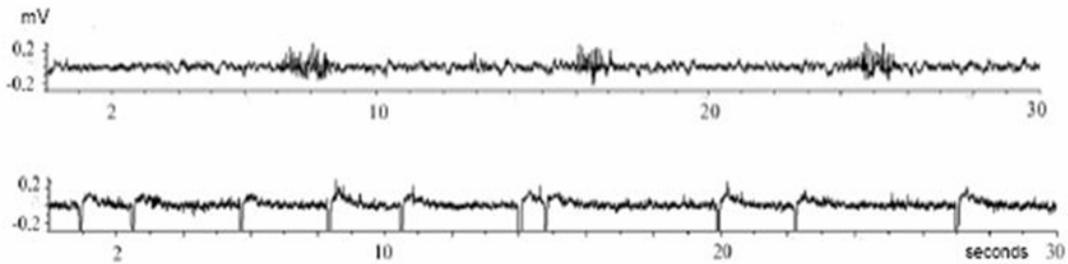


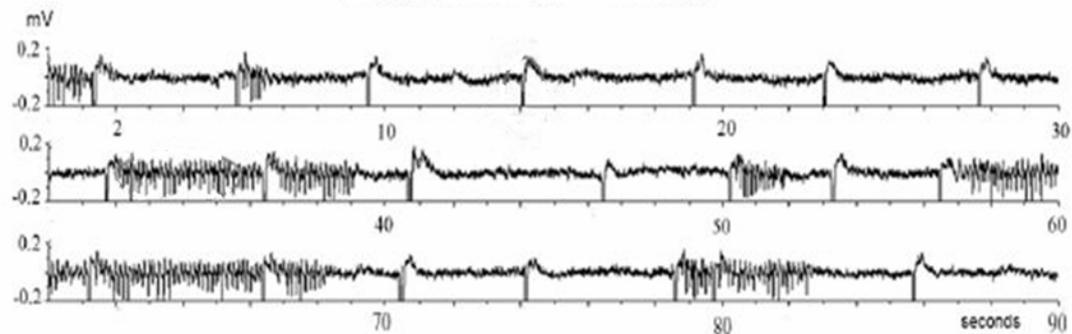
Fig. 6: Typical EEG traces recorded in the cortex, hippocampus (hippo) and entorhinal cortex during the acute phase. Three times are reported: before SE (baseline), 45 min after SE onset when SE has completely developed (SE 45') and 2 h after treatment (SE 3 h). The figure shows typical recordings for DZP-treated rats (DZP), CBM-treated rats at the dose of 90 mg/kg that developed SRS after a short latency (CBM90 SL) and CBM-treated rats that had not developed SRS after 5 months (CBM90 NE).

Latent phase

A: Rats with a short latency to SRS



B: Rats with a long latency to SRS



C: Rats with no motor SRS

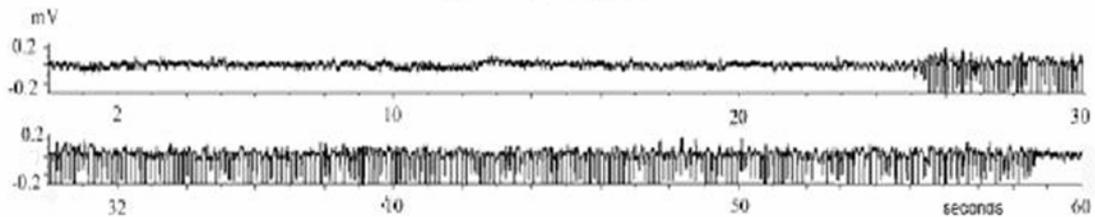


Fig. 7: Typical EEG trace recording by telemetry during the latent phase. (A) Large isolated spikes and high frequency burst of spikes observed in the rats with a short latency to SRS. (B) Large isolated spikes mixed with 6-9 Hz SWDs observed in rats with a long latency to SRS. (C) 6-9 Hz SWDs observed in rats with no motor SRS.

(Fig 9). Moreover, 60 mg/kg CBM that suppress absence seizures in GAERS (Francois et al., 2007), also decreased by 89% the number of SWDs. All these results clearly attested that SWDs observed in rats with no motor SRS share the features of absence-like seizures responsive to therapy.

4. Discussion

Using a relevant animal model of TLE, we report here that a drug injected after SE onset significantly modified epileptogenesis and subsequent chronic epilepsy. CBM displayed large neuroprotective properties in all structures of the epileptic circuit, delayed or prevented the occurrence of motor SRS, and reduced their number and frequency at most doses. Moreover, at higher doses, CBM was able to transform the temporal lobe epilepsy symptoms induced by SE into milder, drug-responsive absence-like epilepsy. Finally, EEG recordings during SE and the latent phase could be predictive of the epileptic outcome.

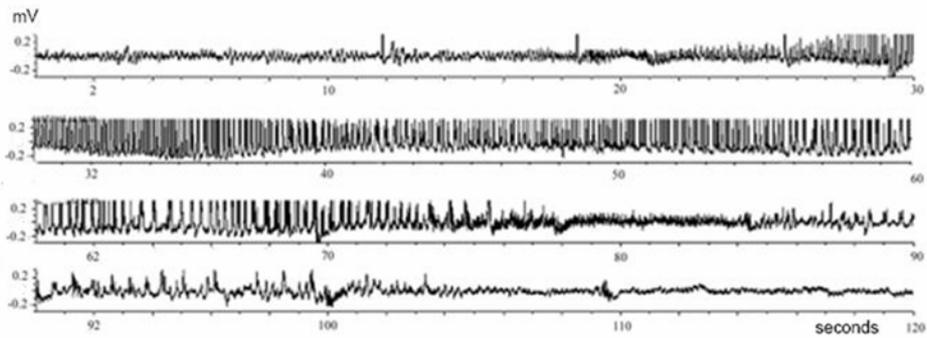
4.1 Clinical relevance of CBM treatment

Current epilepsy treatment is focused on suppressing seizures, i.e. the end result of the disease process. In TLE, about 30% of patients have pharmaco-resistant seizures (Regesta and Tanganelli, 1999). As reviewed by Temkin (Temkin, 2001), no current AED is able to reduce the risk for later development of epilepsy in humans. Here, we report that CBM could be that kind of new compound. Indeed, the percentage of animals that developed epilepsy as fast as untreated rats diminished dose-dependently. Simultaneously, 18-55% of CBM60, 90 or 120 rats developed epilepsy after a latency 4-6.5 times longer than DZP rats. Finally, rats with no motor SRS experienced absence-like seizures which responded to classical treatments, i.e. ESM and TMD. SWDs were bilateral, synchronous, with an abrupt onset and end and could only be recorded in cortex but not in hippocampus and entorhinal cortex, which are characteristic features of absence seizures (Danover et al., 1998). These data suggest that CBM was able to transform a pharmaco-resistant epilepsy with harmful motor SRS into a milder absence-like epilepsy responsive to classical AEDs. This is of particular relevance given that CBM was administered one hour after SE onset and 30-40 min SE is considered long enough to cause neuronal death and induce epileptogenesis in rats and humans (Mello et al., 1993). This suggests that CBM could be useful in clinical practice for the management of SE.

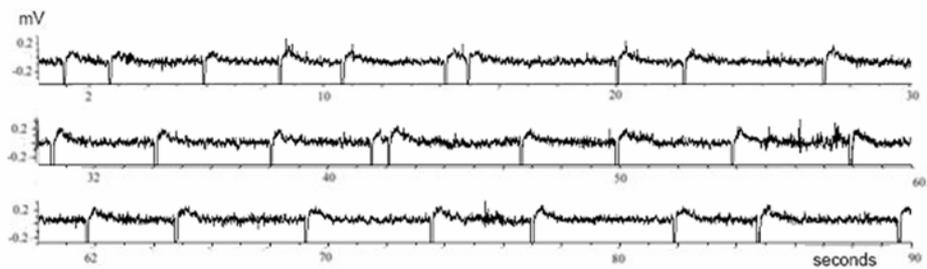
Effective doses for neuroprotection and antiepileptogenesis ranged from 60 to 120 mg/kg and were below neurotoxic doses. The maximum tolerated single dose in rats, 360-600 mg/kg, produces decreased activity, ataxia, sedation and prostration. The single-dose oral TD50 for motor impairment was ≥ 137 mg/kg. No significant organ toxicity was observed in repeated-dose oral toxicity studies in adult rats up to 6 months (Novak et al., 2007). In patients with partial onset seizures, CBM was efficacious in the 300-1600 mg/day dosing range with common adverse events, i.e. headache, dizziness, somnolence and nausea, encountered mainly at daily doses of 1000 mg or over (Novak et al., 2007). All these data argue in favor of CBM as a promising neuroprotective and antiepileptogenic drug for the treatment of consequences of an initial brain injury compatible with clinical practice.

Chronic phase

A: typical SRS



B: interictal spikes



C: 6-9Hz SWDs

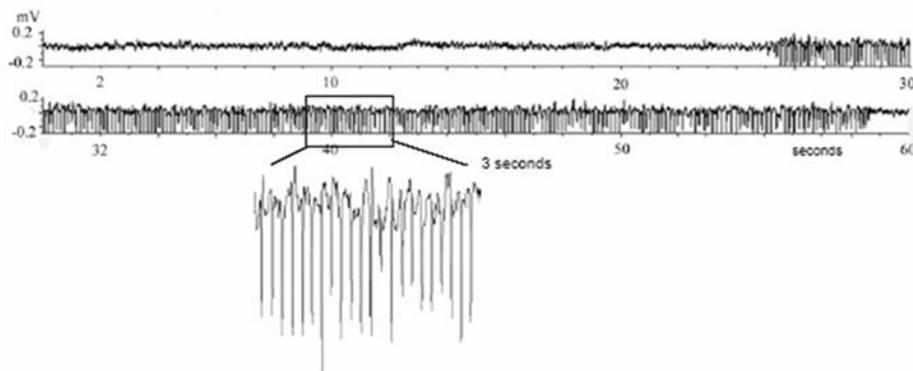


Fig. 8: Typical EEG recordings by telemetry during the chronic phase. (A) Typical spontaneous motor seizure and (B) interictal spikes recorded between the seizures in chronically epileptic rats. (C) 6-9 Hz SWDs recorded only in rats with no motor SRS.

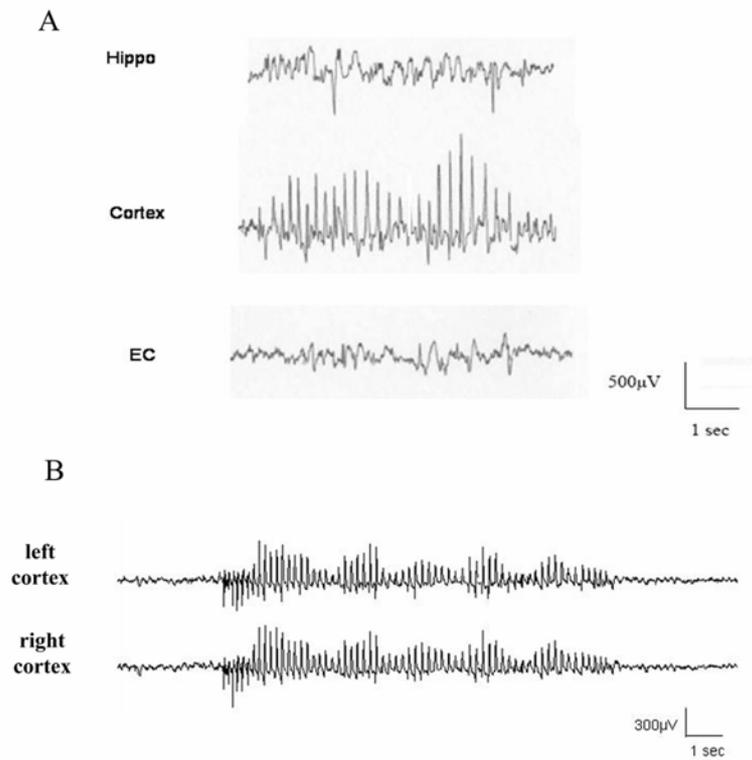


Fig. 9: Computer-assisted EEG recordings of absence-like seizures observed in rats with no motor SRS. (A) Depth recordings in the hippocampus (hippo), frontoparietal cortex (cortex) and entorhinal cortex (EC) showing that SWDs were recorded only in the frontoparietal cortex and not in limbic structures. (B) Recordings of the left and right frontoparietal cortex showing that SWDs were bilateral and synchronous.

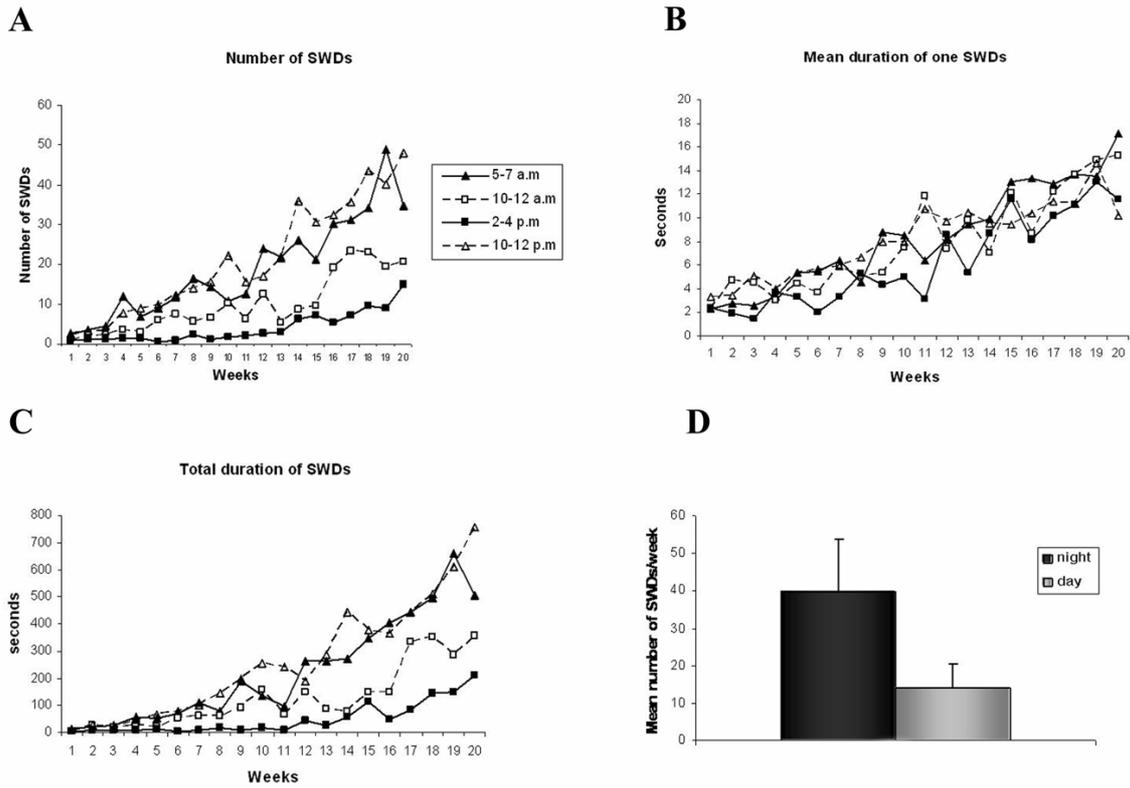


Fig. 10: Quantification of SWDs observed in rats with no motor SRS. Recordings were performed with telemetry probes during 20 weeks following the first SWDs recorded. Analysis was performed during four different periods of 2 h, two during the night (5-7 a.m. and 10-12 p.m.) and two during the day (10-12 a.m. and 2-4 p.m.). Quantification included the number of SWDs (A), the mean duration of one SWD (B) and the total duration of SWDs in the two hours of recording (C) for each week. (D) Mean number of SWDs per week during night and day.

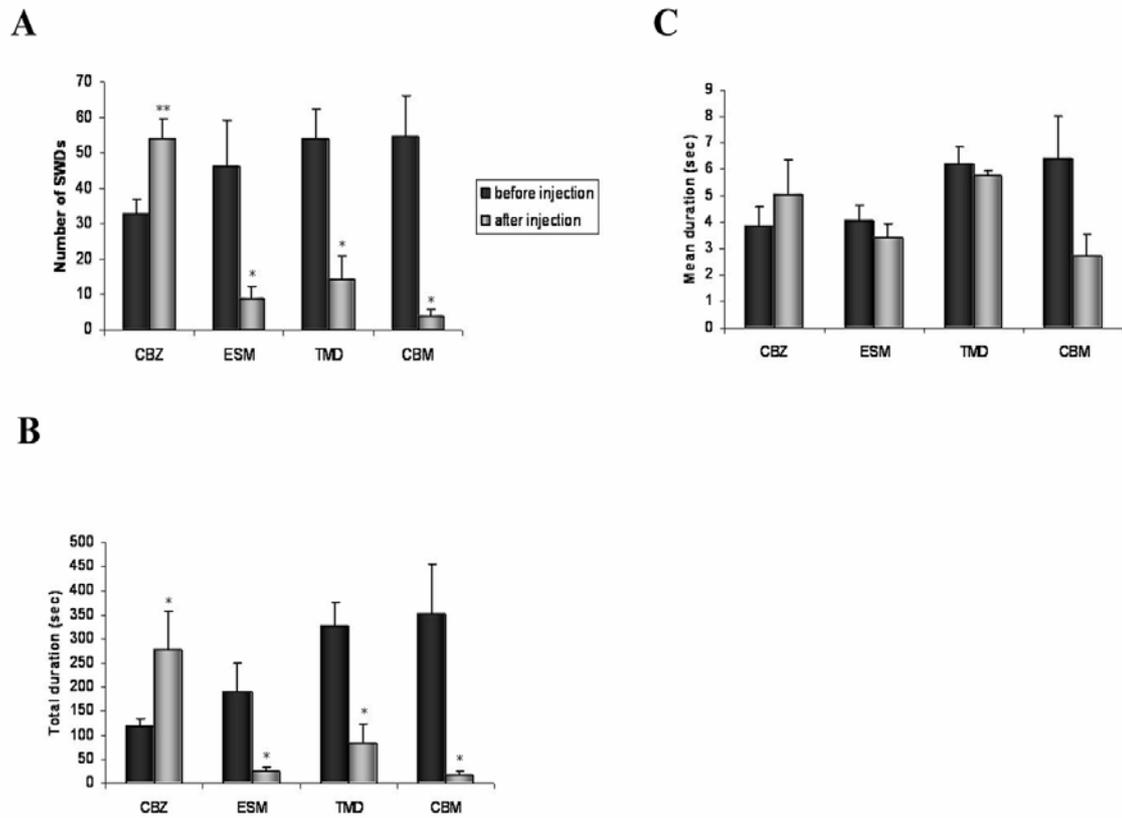


Fig. 11: Pharmacological characterization of absence-like seizures. Drugs were injected during the dark phase of the cycle (between 9 and 10 p.m.) and SWDs were quantified during 3 h before and after drug injection. We tested typical antiabsence drugs: ethosuximide (ESM 100mg/kg), trimethadione (TMD 100mg/kg) and carisbamate (CBM 60mg/kg) and carbamazepine (CBZ 80mg/kg), a drug known to aggravate absence seizures. The effects of these drugs were tested on the number of SWDs (A), the total duration of SWDs (B) and the mean duration of one SWD (C). Statistical analysis was performed by a t-test for paired samples.

* $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, statistically significant differences compared to the pretreatment period

4.2 Neuroprotective properties of CBM

The present data showed that CBM treatment displays large neuroprotective properties in the whole epileptic circuit damaged after SE. Thirty mg/kg CBM induced no neuroprotection except in CA1. At 60 mg/kg, the median nucleus of amygdala and lateral thalamus were also protected. At 90 and 120 mg/kg, almost all areas were efficiently protected except CA3 and hilus. The latter region undergoes rapid and massive neuronal loss (Andre et al., 2001; Roch et al., 2002a) and was never protected in previous studies performed in our laboratory (Andre et al., 2001, 2002; Rigoulot et al., 2003, 2004).

The mechanism of action of CBM is currently unknown. In entorhinal and piriform cortices, amygdala and thalamus that are injured early after SE onset, a MRI hypersignal is detected as soon as 2-6 h after SE onset (Roch et al., 2002a) reflecting their marked vulnerability. CBM prevented neuronal damage in these areas, suggesting that this drug rapidly crosses the blood-brain barrier, enters the brain and reaches concentrations high enough to prevent either part of or all the deleterious consequences in brain areas undergoing very rapid neuronal loss.

4.3 The antiepileptogenic effect of CBM is related with neuroprotection

From the dose of 60 mg/kg, CBM delayed the occurrence of the first motor SRS in some rats. At 90 and 120 mg/kg, SRS were either delayed or prevented (45% of rats did not display any motor SRS after 5 months). This delay in motor SRS occurrence in rats treated with high doses of CBM correlates with the number of neurons protected in the CA1, deep layers of piriform and entorhinal cortices, basolateral amygdala, mediodorsal and lateral thalamus, all key structures of the limbic epileptic circuit. Moreover, in CBM90 rats sacrificed two months after SE, less neurons survived in deep layers of entorhinal and piriform cortices, amygdala nuclei, mediodorsal and lateral thalamus in rats with than in rats without motor SRS. These data reinforce the correlation between extent of neuronal damage in these regions and the epileptic outcome of animals treated with CBM.

The data obtained here are in line with previous ones from our group using other neuroprotective strategies. In the CBM30 group where only CA1 was protected, there was no effect on latency to the first motor SRS. This suggests that neuronal loss in CA1 is not critical in the epileptogenic process. Indeed, the partial or total neuroprotection of CA1 area obtained with vigabatrin (Andre et al., 2001), topiramate (Rigoulot et al., 2004) or caffeine (Rigoulot et al., 2003) did not delay the latency to the first SRS. Thus, CA1 seems to act more as a relay in the entorhinal-hippocampal loop than as an area promoting epilepsy in spite of the network reorganization occurring in this structure (Lehmann et al., 2001).

With 60 mg/kg CBM, 42% of rats exhibited a delay in SRS occurrence. At that dose, neuroprotection concerned also the median nucleus of amygdala and lateral thalamus suggesting a role of these two structures in epileptogenesis. MRI studies showed that these two regions are activated as early as temporal cortices (Roch et al., 2002a) and are often damaged in TLE patients (Pitkanen et al., 1998; Jutila et al., 2001; Natsume et al., 2003). At 90 and 120 mg/kg CBM, the entorhinal and piriform cortices were also protected and 45% of rats did not develop motor SRS. This confirms that the protection of basal cortices is a key factor for disease-modifying effects in the lithium-pilocarpine model, as suggested in previous studies by our group. Indeed, a pregabalin treatment induced neuroprotection only in piriform and entorhinal cortices and delayed the occurrence of SRS (Andre et al., 2003). These two cortices are injured as early as 2-6 h after SE onset (Roch et al., 2002a) and this injury is predictive of later epilepsy in 21 day-old rats subjected to SE (Roch et al., 2002).

Altogether these data suggest that TLE should be viewed as a disorder of the limbic system as a whole rather than a syndrome involving one structure such as hippocampus. It

appears necessary to largely protect the complete circuit to obtain a real antiepileptogenic or disease-modifying effect. Here, only the hilus was not efficiently protected by CBM. However, despite quite marked neuronal loss in hilus at all CBM doses, epileptogenesis could be prevented in some animals.

4.4 Alleviation of SE: relationship with antiepileptogenic and neuroprotective properties of CBM

At the doses of 60-120 mg/kg, CBM delayed the occurrence of the first motor SRS and reduced the frequency and number of motor SRS by 46-78% in some rats. This reduction in the severity of the epilepsy occurred in the absence of any change in the electrographic or clinical features of SE. A similar reduction in spontaneous seizure severity but without any change in the number of rats affected was also reported with atipamezole, a selective α_2 -adrenoreceptor agonist, whose treatment was started one week after electrically-induced amygdala SE (Pitkanen et al., 2004), by means of an unknown mechanism, in the rat subgroups with motor SRS, CBM did not prevent but modified the epileptogenesis. Moreover, at the doses of 90 and 120 mg/kg CBM, motor SRS occurrence was prevented in 45% of rats. The latter rats experienced a decrease in polyspike bursting as soon as 15 min after the injection of CBM, i.e. at about 1h15 min of SE. Later, at about 2 h after CBM treatment (3 h SE), they also experienced a striking decrease in EEG amplitude and a transient disappearance of PEDs. Flattening of EEG and disappearance of PEDs were not observed in rats with motor SRS whatever the latency, short or long. This suggests that the two highest doses of CBM modify some electrographic features of SE and hence the severity of the initial insult and critical features of epileptogenesis. Thus, our data show that CBM rendered the epilepsy milder in the absence of electrographic changes during SE and was able to modify the nature of the epilepsy from a temporal lobe to an absence-like type if electrographic changes (reduction of polyspikes bursting and transient disappearance of PEDs) occurred.

Previous studies reported also the disease-modifying effects of some drugs. Thus, phenobarbital or MK-801 are effective in suppressing electrographic SE when administered early after SE onset (1-2 h) and are able to reduce the number of rats that became epileptic (Prasad et al., 2002) as does DZP at high doses, about 10 times higher than those used here in our control group (Pitkanen et al., 2005). In these two studies, SE was either completely stopped or alleviated for almost 8 h. In the present study, SE was never completely stopped and PEDs and seizures reappeared 4-5 h after CBM injection. However, these data suggest that alleviation of SE induced by CBM most likely contribute partly to the antiepileptogenic properties observed in this model.

Here we also studied the difference between neuroprotection induced by 90 mg/kg CBM in rats that did or did not develop SRS by months after SE. The absence of motor SRS is accompanied by a larger protection in deep layers of ventral piriform cortex, ventral and dorsal entorhinal cortex and all thalamic and amygdalar nuclei. Thus, it appears that the protection of all or part of these areas is necessary to change the nature of the resulting epilepsy, from the temporal lobe to the absence-like type. Interestingly, the neuroprotection in the hippocampus is similar in rats with or without motor SRS, confirming again a less critical role of this region in the process of epileptogenesis, as we previously reported (Andre et al., 2001; Rigoulot et al., 2003). Studies from other groups reported that anesthetics such as halothane, etomidate or propofol tested in animal models of epilepsy stopped the electrographic signs of SE but induced only limited neuroprotection in CA1 and CA3 (Walker et al., 1999; Lee et al., 2000); Ahuja and Germano, 1998). High doses of DZP were able to prevent the development of chronic epilepsy after SE and to protect hippocampus (Pitkanen et al., 2005). Valproate injected starting at 4 h after the onset of SE induced by the electrical stimulation of the amygdala did not reduce seizure frequency or severity but protected entirely the hippocampal formation, including the dentate hilus (Brandt et al., 2006). This study further confirms that the sole protection of hippocampus is

not sufficient to prevent epileptogenesis (Andre et al., 2001; Rigoulot et al., 2003; Rigoulot et al., 2004). However, in all studies cited above, regions other than the hippocampus were not taken into consideration.

Altogether, our data show that CBM has powerful neuroprotective and disease-modifying effects. CBM protects a large number of the structures involved in the epileptic circuit, including hippocampus, parahippocampal cortices, amygdala and thalamus. In the absence of electrographic changes, the epilepsy is milder and the alleviation of SE clearly contributes to the neuroprotective and antiepileptogenic properties of CBM but may not be enough to explain entirely the effect of the drug.

5. Conclusion

In conclusion, CBM displays large and efficient neuroprotective and promising antiepileptogenic properties. Indeed, CBM is able to modify pharmacoresistant epilepsy into a milder one responsive to classical treatment; with this effect probably due to a combination between the capability of CBM to decrease SE severity and duration and to prevent neuronal death in the epileptic circuitry. CBM is therefore a promising molecule that is able to prevent deleterious consequences of SE and offers new hopes for the clinical management of SE. Knowledge on its mechanisms of action could help identifying new mechanisms involved in epileptogenesis and hence new therapeutic targets.

5. Acknowledgments

This work was supported by the French National Institute for Medical Research (INSERM U 666) and by a grant from Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development, LLC, Raritan, NJ, USA. CBM was a gift from Johnson & Johnson Pharmaceutical Research & Development.

6. Disclosure of conflicts of interest

Astrid Nehlig acknowledges that she has served as a paid consultant to Johnson & Johnson R&D

References

- Ahuja S., Germano I.M., 1998. Anticonvulsant and neonatal protective effects of propofol on experimental status epilepticus. *J. Epilepsy* 11, 168-176.
- Andre V., Ferrandon A., Marescaux C., Nehlig A., 2001. Vigabatrin protects against hippocampal damage but is not antiepileptogenic in the lithium-pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 47:99-117.
- Andre V., Rigoulot M.A., Koning E., Ferrandon A., Nehlig A., 2003. Long-term pregabalin treatment protects basal cortices and delays the occurrence of spontaneous seizures in the lithium-pilocarpine model in the rat. *Epilepsia* 44:893-903.
- Cavalheiro E.A., 1995 The pilocarpine model of epilepsy. *Ital J Neurol Sci* 16:33-37.
- 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.
- Dube C., Marescaux C., Nehlig A., 2000. A metabolic and neuropathological approach to the understanding of plastic changes that occur in the immature and adult rat brain during lithium-pilocarpine-induced epileptogenesis. *Epilepsia* 41 Suppl 6:S36-43.
- Dube C., da Silva Fernandes M.J., Nehlig A., 2001. Age-dependent consequences of seizures and the development of temporal lobe epilepsy in the rat. *Dev Neurosci* 23:219-223.
- Dube C., Boyet S., Marescaux C., Nehlig A., 2001. Relationship between neuronal loss and interictal glucose metabolism during the chronic phase of the lithium-pilocarpine model of epilepsy in the immature and adult rat. *Exp Neurol* 167:227-241.
- Engel J, Jr., 1996. Introduction to temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 26:141-150.
- Francois J., Boehrer A., Nehlig A., 2008. Effects of Carisbamate (RWJ-333369) in Two Models of Genetically Determined Generalized Epilepsy, the GAERS and the Audiogenic Wistar AS. *Epilepsia*.
- Francois J., Koning E., Ferrandon A., Nehlig A., 2006. The combination of topiramate and diazepam is partially neuroprotective in the hippocampus but not antiepileptogenic in the lithium-pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 72:147-163.
- Grabenstatter H.L., 2004. The use of chronic models in antiepileptic drug discovery: the effect of RWJ-333369 on spontaneous motor seizures in rats with kainate-induced epilepsy. *Epilepsia* 45:197.
- Jutila L., Ylinen A., Partanen K., Alafuzoff I., Mervaala E., Partanen J., Vapalahti M., Vainio P., Pitkanen A., 2001. MR volumetry of the entorhinal, perirhinal, and temporopolar cortices in drug-refractory temporal lobe epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol* 22:1490-1501.
- Lee J., Kim D., Hong H., Han S., Kim J., 2000. Protective effect of etomidate on kainic acid-induced neurotoxicity in rat hippocampus. *Neurosci Lett* 286:179-182.
- Lehmann T.N., Gabriel S., Eilers A., Njunting M., Kovacs R., Schulze K., Lanksch W.R., Heinemann U., 2001. Fluorescent tracer in pilocarpine-treated rats shows widespread aberrant hippocampal neuronal connectivity. *Eur J Neurosci* 14:83-95.
- Mello L.E., Cavalheiro E.A., Tan A.M., Kupfer W.R., Pretorius J.K., Babb T.L., Finch D.M. 1993. Circuit mechanisms of seizures in the pilocarpine model of chronic epilepsy: cell loss and mossy fiber sprouting. *Epilepsia* 34:985-995.

- Natsume J., Bernasconi N., Andermann F., Bernasconi A., 2003. MRI volumetry of the thalamus in temporal, extratemporal, and idiopathic generalized epilepsy. *Neurology* 60:1296-1300.
- Novak G.P., Kelley M., Zannikos P., Klein B., 2007. Carisbamate (RWJ-333369). *Neurotherapeutics* 4:106-109.
- Pitkanen A., Tuunanen J., Kalviainen R., Partanen K., Salmenpera T., 1998 Amygdala damage in experimental and human temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 32:233-253.
- Pitkanen A., Narkilahti S., Bezvenyuk Z., Haapalinna A., Nissinen J., 2004. Atipamezole, an alpha2)-adrenoceptor antagonist, has disease modifying effects on epileptogenesis in rats. *Epilepsy Res* 61:119-140.
- Pitkanen A., Kharatishvili I., Narkilahti S., Lukasiuk K., Nissinen J., 2005. Administration of diazepam during status epilepticus reduces development and severity of epilepsy in rat. *Epilepsy Res* 63:27-42.
- Prasad A., Williamson J.M., Bertram E.H., 2002 Phenobarbital and MK-801, but not phenytoin, improve the long-term outcome of status epilepticus. *Ann Neurol* 51:175-181.
- Regesta G., Tanganelli P. (1999) Clinical aspects and biological bases of drug-resistant epilepsies. *Epilepsy Res* 34:109-122.
- Rigoulot M.A., Koning E., Ferrandon A., Nehlig A., 2004. Neuroprotective properties of topiramate in the lithium-pilocarpine model of epilepsy. *J Pharmacol Exp Ther* 308:787-795.
- Rigoulot M.A., Leroy C., Koning E., Ferrandon A., Nehlig A., 2003. Prolonged low-dose caffeine exposure protects against hippocampal damage but not against the occurrence of epilepsy in the lithium-pilocarpine model in the rat. *Epilepsia* 44:529-535.
- Roch C., Leroy C., Nehlig A., Namer I.J., 2002a. Predictive value of cortical injury for the development of temporal lobe epilepsy in 21-day-old rats: an MRI approach using the lithium-pilocarpine model. *Epilepsia* 43:1129-1136.
- Roch C., Leroy C., Nehlig A., Namer I.J., 2002b. Magnetic resonance imaging in the study of the lithium-pilocarpine model of temporal lobe epilepsy in adult rats. *Epilepsia* 43:325-335.
- Temkin N.R. 2001. Antiepileptogenesis and seizure prevention trials with antiepileptic drugs: meta-analysis of controlled trials. *Epilepsia* 42:515-524.
- Walker M.C., Perry H., Scaravilli F., Patsalos P.N., Shorvon S.D., Jefferys J.G., 1999. Halothane as a neuroprotectant during constant stimulation of the perforant path. *Epilepsia* 40:359-364.
- White H.S. , Klein B., Zhao B., Choi Y.M., Gordon R., 2006. The novel investigational neuromodulator RWJ 333369 displays a broad-spectrum anticonvulsant profile in rodent seizure and epilepsy models. *Epilepsia* 47:2006
- Xu B., McIntyre D.C., Fahnestock M., Racine R.J., 2004. Strain differences affect the induction of status epilepticus and seizure-induced morphological changes. *Eur J Neurosci* 20:403-418.

CHAPITRE IV : Discussion

L'épilepsie est l'une des plus vieilles pathologies neurologiques connues. Malgré les nombreuses recherches réalisées sur cette pathologie et les nombreuses stratégies thérapeutiques existantes, près de 30% des patients présentent encore des crises peu ou mal contrôlées. Il est donc nécessaire de développer de nouvelles stratégies thérapeutiques capables d'influencer, voire même d'abolir, les processus d'épileptogenèse mis en jeu suite à une agression cérébrale initiale. Premièrement, nous discuterons de la pertinence de l'utilisation des stratégies de neuroprotection pour modifier les processus d'épileptogenèse et de leur utilité dans la compréhension des structures et des mécanismes impliqués dans ces processus. Deuxièmement, nous nous intéresserons à l'importance de la nature et de la durée de l'agression initiale pour l'épileptogenèse. Enfin nous considérerons les applications cliniques des stratégies de neuroprotection.

I. Neuroprotection et épileptogenèse

De nombreuses études se sont intéressées à la mort neuronale et aux stratégies de neuroprotection suite à une agression initiale. Les études utilisant ces stratégies ont principalement utilisé des antiépileptiques commercialisés ou en voie de développement. Néanmoins, d'autres thérapies existent et utilisent notamment le régime cétoène, les antioxydants ou encore des hormones.

A. Antiépileptiques et neuroprotection

Les antiépileptiques (AED) anciens et nouveaux présentent des mécanismes d'action nombreux et variés. Ces différents mécanismes d'action, qui confèrent à la molécule ses propriétés anticonvulsivantes, peuvent également être reliés au processus de mort neuronale par excitotoxicité. En effet, les AED modulent principalement la neurotransmission GABAergique, glutamatergique et les canaux ioniques voltage-dépendants suggérant ainsi des propriétés potentiellement neuroprotectrices. La plupart de ces molécules ont été testées dans les modèles

animaux en particulier ceux induisant un EdM ou une ischémie cérébrale (Acharya et al., 2008; Pitkanen and Kubova, 2004; Pitkanen et al., 2002; Stepien et al., 2005).

1. Les antiépileptiques anciens

1.1 Les benzodiazépines

Les benzodiazépines sont des molécules qui agissent en augmentant la neurotransmission GABA via la modulation du récepteur GABA_A (McNamara, 2006). Parmi elles, le diazepam et le clonazepam sont des anticonvulsivants connus. Les propriétés du clonazepam ont été testées dans le modèle d'occlusion bilatérale de la carotide chez la gerbille et un effet neuroprotecteur des cellules de CA1 a été mis en évidence (Marciani et al., 1993). En revanche, le clonazepam ne semble pas être neuroprotecteur à la suite d'un EdM (MacGregor et al., 1997). Les propriétés neuroprotectrices du diazepam ont été suggérées dans plusieurs modèles d'épilepsie notamment induite par le soman (Bhagat et al., 2005) ou par stimulation électrique de l'amygdale (Pitkanen et al., 2005). En plus de ces effets sur la mort neuronale, une étude récente suggère également une action du diazepam sur la neurogénèse et la migration ectopique des neurones au niveau du gyrus denté à la suite d'un EdM induit par une injection systémique de kainate (Dhanushkodi et Shetty, 2007) ainsi que sur le bourgeonnement des fibres moussues suite à une stimulation de l'amygdale (Pitkanen et al., 2005).

Nos études sur le modèle lithium-pilocarpine utilisent également le DZP afin d'améliorer la survie des rats en raison des propriétés myorelaxantes et anxiolytiques de cette molécule. Ce traitement est généralement utilisé comme groupe de référence pour les lésions et l'épileptogénèse, il est donc nécessaire de préciser que le DZP est utilisé à des doses faibles (2 à 10 fois inférieures aux études précédemment citées) et ne permet pas à ces doses d'induire de neuroprotection.

1.2 Le phénobarbital (PHB)

Le phénobarbital présente plusieurs mécanismes d'action et agit notamment en augmentant la neurotransmission GABA via le récepteur GABA_A et inhibe la neurotransmission glutamatergique via le blocage des canaux sodium (McNamara, 2006). Les propriétés neuroprotectrices d'un traitement par le PHB pendant 5 jours ont été suggérées dans l'étude de Sutula et collaborateurs (1992) montrant une diminution des dommages au niveau du gyrus denté suite à un EdM induit par le kainate. En revanche, aucune neuroprotection n'a été observée dans les aires CA1 et CA3 (Bolanos et al., 1998; Sutula et al., 1992). Lorsque le PHB est administré avant l'injection de kainate, une neuroprotection de l'hippocampe est suggérée par une amélioration des performances dans des tests de mémoire spatiale (Brown-Croyts et al., 2000).

1.3 Le valproate

Le valproate est un AED à spectre large très utilisé pour le traitement des épilepsies généralisées et des crises partielles (McNamara, 2006). Il inhibe les canaux sodium voltage-dépendants ainsi que les canaux calcium de type T et augmente la transmission GABAergique (Deckers et al., 2000). Ces propriétés neuroprotectrices ont été mises en évidence suite à un EdM induit par le kainate ou par stimulation de l'amygdale basolatérale (Bolanos et al., 1998; Brandt et al., 2006). Dans les deux cas, un traitement au long cours (28 ou 40 jours après l'EdM) permet de protéger les aires CA1 et CA3 de l'hippocampe ainsi que le hile du gyrus denté (Bolanos et al., 1998; Brandt et al., 2006).

2. Les antiépileptiques récents

2.1 Le vigabatrin

Le vigabatrin (VGB) est un inhibiteur de l'enzyme qui dégrade le GABA, la GABA transaminase et permet ainsi d'augmenter la neurotransmission GABAergique. Plusieurs études suggèrent les propriétés neuroprotectrices de cette molécule. En effet, un traitement à l'aide de minipompes osmotiques pendant 2 mois permet de réduire les pertes neuronales dans l'hippocampe suite à un EdM induit par le kainate (Jolkkonen et al., 1996). De même, le VGB diminue les pertes neuronales dans l'hippocampe suite à un EdM par le li-pilo (Andre et al., 2001a). Néanmoins, cette neuroprotection semble dépendre des modèles et du moment auquel le traitement est démarré. En effet, un traitement démarré une heure après l'injection de kainate n'induit pas de neuroprotection (Pitkanen et al., 1999).

2.2 Le prégabaline

Le prégabaline (PGB) présente de nombreux mécanismes d'action qui agissent principalement sur les canaux calcium voltage-dépendants et la neurotransmission GABAergique (Andre et al., 2003). Le PGB a été testé uniquement dans le modèle li-pilo et permet, suite à un traitement administré 20 minutes après l'injection de pilocarpine et jusqu'à la mort de l'animal, de diminuer la mort neuronale dans les cortex entorhinal et piriforme mais pas au niveau de l'hippocampe (Andre et al., 2003).

2.3. La Lamotrigine

La lamotrigine (LTG) est un bloqueur des canaux sodium voltage-dépendants et inhibe la libération de glutamate (Rogawski and Loscher, 2004). La LTG administrée avant l'induction de l'EdM par le kainate permet de protéger les aires CA1 et CA3 de l'hippocampe (Maj et al., 1998). De même Halonen (2001) a mis en évidence une réduction des dommages neuronaux au niveau de l'hippocampe suite à un traitement démarré 1h après stimulation de la voie perforante et maintenu pendant 2 semaines.

2.4. La tiagabine

La tiagabine est un agoniste GABAergique qui prolonge la durée d'action du GABA en inhibant le transporteur gat-1 présent au niveau des terminaisons présynaptiques et des cellules gliales (Reijs et al., 2004). A nouveau, des propriétés neuroprotectrices de cette molécule ont été mises en évidence dans le modèle de stimulation électrique de la voie perforante. En effet, un traitement chronique par la tiagabine permet de diminuer les pertes neuronales au niveau de CA1 et de CA3 (Halonen et al., 1996).

2.5. Le topiramate

Le topiramate (TPM) présente de multiples sites d'action incluant des modulations des neurotransmissions GABAergique et glutamatergique et de certains canaux voltage-dépendants (McNamara, 2006). Les propriétés neuroprotectrices du TPM sont mises en évidence dans plusieurs modèles et permettent seulement une protection limitée à l'hippocampe (Niebauer and Gruenthal, 1999; Rigoulot et al., 2004; Suchomelova et al., 2006). Dans cette thèse, nous avons tenté d'utiliser cet AE en bithérapie avec le DZP espérant ainsi tester l'effet neuroprotecteur et antiépileptogène d'un traitement agissant à la fois sur la neurotransmission glutamatergique (TPM) et GABAergique (DZP). La réduction de la mort neuronale était significative uniquement au niveau de l'hippocampe bien qu'une tendance soit observée au niveau du hile du gyrus denté et du cortex entorhinal chez certains rats (Francois et al., 2006). Bien que les résultats de cette association soient encourageants, puisqu'elle permet notamment de protéger le hile du gyrus denté, une structure rarement préservée quelle que soit la stratégie adoptée, elle ne semble pas être la meilleure étant donné qu'elle n'induit aucune modification de l'épileptogénèse. Ainsi, la bithérapie représente une stratégie de neuroprotection intéressante mais d'autres associations doivent être testées.

2.6. Le carisbamate

Le carisbamate (CRS) est un AED en voie de développement, efficace lors d'essai clinique de phase II pour le traitement d'appoint des crises partielles, dont le mécanisme d'action est inconnu. Il présente des propriétés neuroprotectrices démontrées *in vitro* sur des cultures de neurones hippocampiques (Deshpande et al., 2008). L'étude réalisée lors de cette thèse est la première à tester les propriétés neuroprotectrices de cette molécule dans un modèle animal d'EmLT. Un traitement par le CRS, 1h après le début de l'EdM induit par l'injection de li-pilo et pendant 7 jours, permet de diminuer les dommages neuronaux dans l'ensemble des structures du circuit épileptique incluant CA1, les cortex entorhinal et piriforme, l'amygdale et le thalamus. Aux deux plus fortes doses de testées (90 et 120 mg/kg), le nombre de neurones dans les structures précitées est quasiment équivalent à celui des rats témoins. Parmi toutes les molécules précitées, le CRS est le seul à présenter de telles propriétés neuroprotectrices mais malheureusement son mécanisme d'action est complètement inconnu à ce jour.

L'ensemble de ces données montre d'une part qu'il est difficile de prévoir le degré de neuroprotection obtenu avec un AED en fonction de son mécanisme d'action. En effet, nombre d'entre eux présentent plusieurs mécanismes et on peut noter qu'une protection de l'hippocampe peut aussi bien être obtenue par la modulation de la neurotransmission glutamatergique (ex : lamotrigine) que GABAergique (ex : vigabatrin). De plus, des AED augmentant tous deux la neurotransmission GABAergique permettent de protéger soit l'hippocampe (vigabatrin), soit les cortex ventraux (prégabalin).

D'autre part, les données obtenues par ces stratégies de neuroprotection sont souvent difficiles à interpréter. En effet, il semble que les résultats obtenus dépendent étroitement du modèle utilisé mais également du moment où le traitement est démarré et peut être aussi de sa durée.

B. Autres stratégies de neuroprotection

1. Le régime cétogène

Empiriquement, il a été constaté une diminution du nombre de crises chez des patients lors de jeûnes. De ce fait, le régime cétogène, un régime riche en lipides et pauvre en protéines et en glucides a commencé à être développé comme thérapie de l'épilepsie. Son efficacité a pu être mise en évidence chez les adultes (Sirven et al., 1999) mais également chez l'enfant et l'adolescent (Freeman et al., 2007; Mady et al., 2003). Sans distinction du type d'épilepsie, le régime cétogène permet de réduire de 50% la fréquence des crises chez près de la moitié des patients traités (Freeman et al., 1998). Les propriétés anticonvulsivantes de ce régime sont également mises en évidence *in vitro* (Stafstrom et al., 1999) et chez l'animal où une augmentation des seuils de crises induites par le pentylènetétrazole est rapportée (Bough and Eagles, 1999; Raffo et al., 2008) de même qu'une réduction des crises spontanées dans le modèle kainate (Muller-Schwarze et al., 1999).

En ce qui concerne les propriétés neuroprotectrices de ce régime, elles sont suggérées par des études sur des modèles animaux d'ischémie et d'EdM. En effet, un prétraitement par du régime cétogène permet de réduire de 70% le volume de la zone lésée suite à une occlusion réversible de l'artère cérébrale moyenne (Puchowicz et al., 2008) et permet de diminuer les pertes neuronales induites par un EdM li-pilo dans les aires CA1 et CA3 et dans le hile du gyrus denté (Raffo et al., en préparation), les mêmes résultats étant observés suite à un EdM induit par le kainate (Noh et al., 2006b). Le mécanisme permettant cette neuroprotection n'est pas élucidé, néanmoins, une augmentation de la fonction GABA (Cheng et al., 2004) ainsi qu'une action sur la cascade excitotoxique (Noh et al., 2006b; Noh et al., 2006a) ont pu être mises en évidence chez les rats nourris avec le régime cétogène.

2. Les antioxydants

La libération excessive de radicaux libres est un des éléments du processus d'excitotoxicité et contribue probablement à l'initiation et à la progression de l'épilepsie après une agression initiale. Les antioxydants semblent donc être de bons candidats pour la mise en place de stratégies de neuroprotection permettant de diminuer les lésions et d'agir sur la mise en place de la maladie (Costello and Delanty, 2004).

Les propriétés neuroprotectrices d'un traitement par un antioxydant ont été testées sur les modèles animaux d'épilepsie. Un pré-traitement par le resveratrol, un antioxydant faisant partie de la famille des polyphénols et contenu dans le vin rouge, permet de diminuer la mort neuronale au

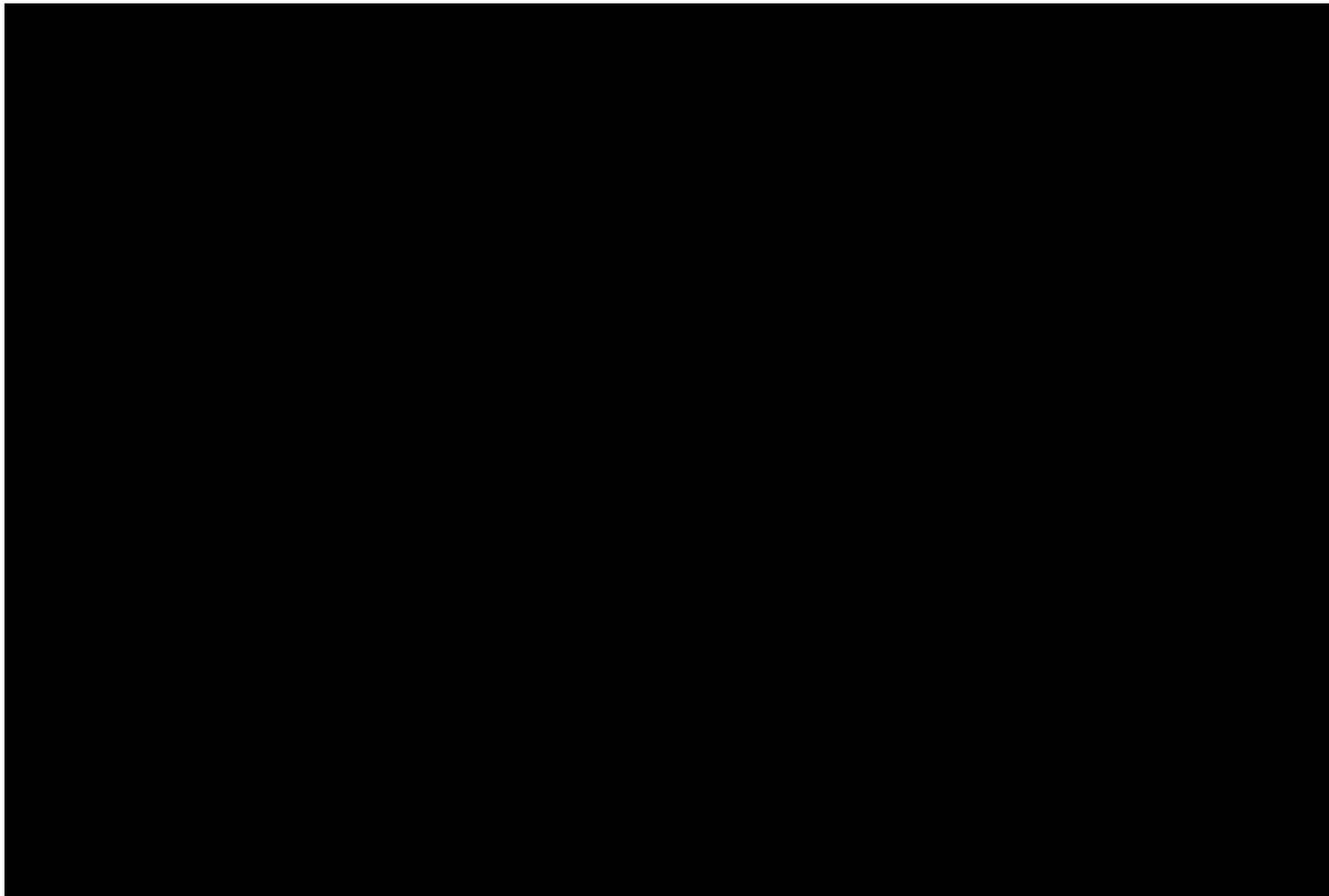
niveau de l'hippocampe suite à EdM induit par le kainate (Virgili and Contestabile, 2000; Wang et al., 2004). De même, dans le modèle li-pilo, l'utilisation de chélateurs de radicaux libres, administrés 5 minutes après le début de l'EdM, induit une neuroprotection significative des cortex piriforme et périrhinal ainsi que de l'amygdale latérale. En revanche, aucune protection de l'hippocampe n'est observée (Peterson et al., 2005). Un effet neuroprotecteur de ces chélateurs est également observé dans les modèles d'ischémie (Cao and Phillis, 1994).

3. Les hormones

L'utilisation d'hormones en tant que traitement pour l'épilepsie est apparue en raison d'une observation suggérant que chez les femmes épileptiques, la susceptibilité aux crises ne serait pas la même en fonction de la période du cycle menstruel (Reddy, 2004). Ceci a amené à s'intéresser en premier lieu aux propriétés des oestrogènes et quelques études suggèrent un rôle protecteur de ces hormones sur la mort neuronale dans l'hippocampe (Reibel et al., 2000; Veliskova et al., 2000). Ces résultats restent pourtant controversés puisque les œstrogènes possèdent des propriétés proconvulsivantes impliquant notamment l'inhibition de la recapture du glutamate (Scharfman and MacLusky, 2006) et l'inhibition de la transmission GABA (Rudick and Woolley, 2001).

Une autre hormone présente en revanche des résultats plus clairs, l'érythropoïétine. Cette hormone est produite lors d'hypoxie, de dépolarisation neuronale excessive ou de production excessive de radicaux libre (Chikuma et al., 2000) et pourrait donc constituer un mécanisme de neuroprotection intrinsèque. Les propriétés neuroprotectrices de cette hormone ont été démontrées dans les modèles d'EdM et d'ischémie. Dans le modèle lithium-pilocarpine, un traitement par l'érythropoïétine après le début de l'EdM permet de diminuer la mort neuronale au niveau de l'hippocampe (Nadam et al., 2007) et une diminution du volume de l'atteinte ischémique suite à un traitement par l'érythropoïétine a également été mise en évidence dans les modèles d'ischémie focale (Brines et al., 2000).

Ces stratégies de neuroprotection n'utilisant pas des AED semblent prometteuses mais sont encore à un stade précoce. En effet, bien que leurs effets sur la mort neuronale semblent encourageants, aucune donnée n'est disponible quant aux conséquences de cette neuroprotection sur les processus d'épileptogenèse, c'est pourquoi ces données ne seront pas utilisées dans la suite de la discussion.



D. Apports de ces stratégies pour la compréhension des mécanismes d'épileptogenèse

L'ensemble des stratégies de neuroprotection décrit précédemment montre que la mort neuronale, l'un des éléments majeur des processus mis en place après une agression cérébrale initiale, peut être modulée par différentes stratégies. La question se pose alors de savoir quelles sont les conséquences de cette modulation sur le développement et la sévérité de l'épilepsie chronique. Pour évaluer l'effet des stratégies de neuroprotection sur le développement de la maladie, nous devons partir du postulat que la durée de la phase de latence reflète les processus d'épileptogenèse et qu'une modification de celle-ci reflète donc une modification de ces processus. Pour évaluer l'effet sur la sévérité de la maladie, la fréquence et la sévérité des crises sont mesurées.

1. Implication et rôle des cortex entorhinal et piriforme dans l'épileptogénèse

Comme nous l'avons décrit précédemment, la plupart des études utilisant des stratégies de neuroprotection se limitent à l'effet de ces stratégies sur la mort neuronale observée au niveau de l'hippocampe et la protection au niveau des cortex entorhinal et piriforme est peu étudiée. Néanmoins, quelques études suggèrent un rôle important de ces deux cortex dans les processus d'épileptogénèse. En effet, le prégabalin, qui protège uniquement ces deux cortex induit un allongement significatif de la phase de latence (Andre et al., 2003). De plus, le suivi IRM des lésions montre une activation précoce de ces cortex chez des rats soumis à un EdM li-pilo à l'âge adulte (Roch et al., 2002a). Chez des rats soumis à un EdM à 21 jours post-natals, cette activation précoce est prédictive du devenir épileptique (Roch et al., 2002b). L'implication de ces cortex est également confirmée par des données métaboliques montrant que le cortex entorhinal est la structure la plus hypermétabolique pendant l'EdM chez les rats adultes qui deviendront épileptiques. Par contre, les cortex parahippocampiques sont les moins activés chez les rats de 10 jours qui ne deviendront pas épileptiques (Fernandes et al., 1999). De plus, des électrochocs auriculaires appliqués avant l'induction d'un EdM li-pilo, qui entraînent la destruction complète et rapide du cortex entorhinal, en quelque sorte sa résection, permettent d'empêcher les crises chez 80% des animaux et allongent considérablement la phase de latence chez les 20% restants (Andre et al., 2000b).

Le cortex entorhinal représente la principale structure d'entrée et de sortie de l'hippocampe. Ainsi, toute modification au niveau de ce cortex peut avoir des conséquences critiques au niveau de l'hippocampe. Des études électrophysiologiques réalisées sur des tranches de cortex entorhinal et d'hippocampe, montrent que le cortex entorhinal joue un rôle capital dans la genèse d'activités épileptiformes (Bragin et al., 1997; D'Arcangelo et al., 2001; Pare et al., 1992). En effet, la dernière étude met en évidence une activité épileptiforme originaire du cortex entorhinal, visible plus tardivement au niveau de l'hippocampe. De plus, cette étude montre que la coupure de la voie perforante abolit cette activité au niveau de l'hippocampe mais pas au niveau du cortex entorhinal (D'Arcangelo et al., 2001). L'ensemble de ces données suggère un rôle du cortex entorhinal en tant que générateur des crises, rôle également postulé par les études réalisées chez les patients atteints d'EmLT (Bernasconi et al., 2003a; Spencer and Spencer, 1994).

Le rôle du cortex piriforme dans les processus d'épileptogénèse n'est pas élucidé. Néanmoins, il représente de par ses nombreuses connexions avec les structures limbiques et extralimbiques, une structure relais de propagation de l'information particulièrement sensible à la genèse d'activités épileptiques (Loscher and Ebert, 1996). Dans le modèle d'embrasement de l'amygdale, la lésion bilatérale du cortex piriforme central retarde l'apparition des crises généralisées (Schwabe et al., 2000). De même, une désinhibition focale du cortex piriforme du cobaye induite par la bicuculline entraîne une augmentation de l'excitabilité des neurones dans ce cortex induisant le développement d'activités épileptiformes au niveau de sites distincts du site

d'injection dans le cortex piriforme et par la suite au niveau du cortex entorhinal et de l'hippocampe (Forti et al., 1997). L'ensemble de ces données et de nombreuses études réalisées sur le modèle de l'embrasement de l'amygdale ont mis en évidence le rôle du cortex piriforme dans l'initiation, l'amplification et la propagation des décharges épileptiques (Forti et al., 1997; Kelly et al., 2002; Loscher and Ebert, 1996).

Bien que ces deux cortex semblent jouer un rôle critique dans l'initiation et la propagation des activités épileptiques, l'abolition des dommages dans ces seules structures ne semble pas suffisante. En effet, cette protection obtenue avec le prégabaline permet seulement de retarder l'apparition des crises mais n'abolit pas l'apparition de la maladie et n'en diminue pas la sévérité. Il apparaît donc nécessaire de s'intéresser également aux autres structures subissant des lésions incluant évidemment l'hippocampe mais également le thalamus et l'amygdale.

2. Implication et rôle de l'hippocampe dans l'épileptogénèse

La plupart des études s'intéressant à l'hippocampe, de nombreuses données sont disponibles concernant à l'effet d'une protection de cette structure sur l'épileptogénèse.

Dans le modèle d'embrasement électrique de l'amygdale, une diminution des dommages neuronaux dans l'hippocampe a pu être observée suite à un traitement par l'atipamezol (Pitkanen et al., 2004), le diazepam (Pitkanen et al., 2005) et le valproate (Brandt et al., 2006). Les traitements par l'atipamezol et le diazepam permettent de réduire la sévérité de l'épilepsie en diminuant la fréquence des crises et/ou le pourcentage de rats qui deviennent épileptiques. En revanche, le traitement par le valproate n'induit pas de modifications du développement ou de la sévérité de l'épilepsie chronique. Néanmoins, il est difficile, à partir de ces données de raisonner sur le rôle propre de l'hippocampe. En effet, les autres structures du circuit épileptique n'ont pas été étudiées et il est donc impossible de définir le rôle exact des neuroprotections observées dans ces études.

Les études réalisées sur le modèle li-pilo laissent à penser que la protection partielle ou totale de l'aire CA1 de l'hippocampe, qu'elle soit obtenue par le vigabatrin (Andre et al., 2001a), le TPM en monothérapie (Rigoulot et al., 2004) ou associé au DZP (Francois et al., 2006), la caféine (Rigoulot et al., 2003) ou le régime cétogène (Raffo et al., en préparation) ne modifie pas la durée de la phase de latence ni la sévérité de l'épilepsie chronique suggérant ainsi que cette aire ne joue pas un rôle critique dans les processus de mise en place de l'épilepsie. Néanmoins, nous sommes dans ces études dans une situation où seules les aires CA1 et CA3 sont protégées, les dommages au niveau du hile du gyrus denté restant toujours importants. Le hile et le gyrus denté sont les premières voies d'entrée hippocampique du cortex entorhinal et représenteraient donc les premières cibles de l'hyperexcitabilité du cortex entorhinal. Il a été montré que la lésion minimale permettant l'apparition de l'épilepsie est la lésion des cellules du hile du GD. En effet, chez les rats

de 21 jours présentant des crises récurrentes spontanées, la seule structure dans laquelle les dommages sont importants est le hile du GD (Dube et al., 2001a). De plus, les pertes cellulaires sont massives dans cette structure et sont établies très tôt après l'EdM (environ 24 heures après). Bien que le rôle exact du hile ne soit pas élucidé, plusieurs hypothèses peuvent être émises sur sa contribution à l'hyperexcitabilité du circuit :

1) La première hypothèse dite des interneurons dormants est directement liée à la mort des cellules moussues. En effet, celles-ci sont normalement excitées par les cellules granulaires du GD et innervent à leur tour les interneurons du hile. Ces interneurons inhibent ensuite les cellules granulaires du GD. Ainsi, la mort des cellules moussues provoque une perte d'inhibition par les interneurons GABAergiques contribuant ainsi à l'hyperexcitabilité du circuit (Sloviter, 1991).

2) La deuxième hypothèse est liée à la mort précoce des interneurons GABAergiques (Andre et al., 2001b) qui innervent les cellules granulaires du GD. Ces interneurons interviennent dans le contrôle des afférences provenant du cortex entorhinal. En effet, une étude montre que les contacts entre les interneurons et les cellules granulaires du GD se font symétriquement aux sites de contact des cellules de projection du cortex entorhinal avec les cellules granulaires du GD (Buckmaster et al., 2002). Dans ce cas, l'hyperexcitabilité serait due à la perte du contrôle des afférences provenant du cortex entorhinal suite à la mort des interneurons GABAergiques du hile du GD.

3) La troisième hypothèse est liée au bourgeonnement des fibres moussues qui entraînerait l'apparition de synapses excitatrices supplémentaires contribuant également à l'hyperexcitabilité du circuit (Scharfman et al., 2003a).

4) Enfin, les cellules moussues et les cellules granulaires présentent des altérations fonctionnelles de leurs propriétés synaptiques ou intrinsèques pouvant contribuer à l'hyperexcitabilité (Cohen et al., 2003; Ratzliff et al., 2002).

En conclusion, il semble que la protection unique de la corne d'Ammon ne permette pas d'influencer les processus d'épileptogénèse. Néanmoins, la protection complète de l'hippocampe n'a jamais été obtenue dans ces études et les conséquences de cette protection sur l'épileptogénèse ne sont donc pas connues. Au vu des résultats obtenus avec le traitement par le CRS, il ne semble pourtant pas nécessaire d'obtenir cette protection pour agir sur les processus d'épileptogénèse. En effet, le hile du gyrus denté est l'une des seules structures à ne pas être protégée quelle que soit la dose de CRS injectée. Pourtant, près de 50% des animaux traités aux plus fortes doses de CRS ne présentent pas de crises motrices 5 mois après l'induction de l'EdM. De plus, la variabilité inter-individuelle de réponse au traitement ne semble pas être liée à l'hippocampe. En effet, la comparaison entre des rats traités par la dose de 90 mg/kg de CRS devenus épileptiques et ceux ne présentant pas de crises motrices montrent une corrélation entre

la mort neuronale observée dans les cortex, le thalamus et l'amygdale et le devenir épileptique mais aucune corrélation avec la mort neuronale observée dans l'hippocampe.

Il semble donc que la protection conjointe de CA1, des cortex entorhinal et piriforme de l'amygdale et du thalamus par le CRS permettent de modifier l'épileptogenèse de telle manière a ce que certains rats ne présentent plus de crises motrices pharmacorésistantes mais des crises moins sévères répondant au traitement pharmacologiques classiques.

3. Implication et rôle potentiel du thalamus et de l'amygdale dans l'épileptogenèse

Chez les animaux traités par le CRS à la dose de 60mg/kg, le noyau median de l'amygdale ainsi que le noyau latéral du thalamus sont protégés et une diminution des pertes est observée dans le thalamus médian bien que celle-ci soit non significative. Le retard observé dans l'épileptogenèse à cette dose pourrait donc être la conséquence de la protection de l'amygdale et du thalamus. Bien que l'implication du thalamus et de l'amygdale soit suggérée, peu d'éléments sont disponibles dans la littérature concernant le rôle exact de ces deux structures dans l'épileptogenèse.

L'hypothèse du rôle de l'amygdale dans l'épileptogenèse provient des nombreuses interactions qu'elle entretient avec l'ensemble de la circuiterie limbique (Pitkanen et al., 2000) et des dommages cellulaires massifs observés dès 24 heures après l'EdM li-pilo. Néanmoins, le rôle précis de cette structure n'est pas encore déterminé. Certaines études montrent une forte activation métabolique du noyau basal pendant l'EdM (White and Price, 1993) ainsi que des altérations dans les propriétés électrophysiologiques des cellules de ce noyau indiquant dans un rôle potentiel de cette structure dans l'initiation et le maintien des crises (Niittykoski et al., 2004).

L'implication du thalamus est également montrée quand l'EdM li-pilo est induit chez des rats de 12 jours. En effet, la plupart de ces rats présentent des neurones en souffrance dans le thalamus médiodorsal et latéral (Kubova et al., 2001) et une étude en vidéo-EEG montre qu'à cet âge, un quart de ces animaux présentent des crises spontanées mais dont les signes moteurs sont limités à des mâchonnements, ou un arrêt comportemental (Kubova et al., 2004). De plus, dans le modèle de stimulation de l'hippocampe le thalamus mediodorsal est la seule aire constamment lésée chez tous les animaux (Bertram et al., 2001). Son rôle dans l'épileptogenèse est également suggéré dans le modèle d'injection intracérébrale de kainate où la lésion du noyau médiodorsal empêche l'épileptogenèse si elle est réalisée durant la phase de latence et supprime les activités épileptiques dans l'hippocampe si elle est réalisée pendant la phase chronique (Riban, 2001). Les connexions entre le thalamus, l'amygdale, le cortex entorhinal et l'hippocampe ont amenés à émettre l'hypothèse de son rôle dans la synchronisation des activités épileptiques (Bertram et al., 1998). En effet, la stimulation du thalamus median provoque une réponse excitatrice monosynaptique dans l'aire CA1, l'amygdale et le cortex entorhinal (Zhang and Bertram, 2002;

Zhang and Bertram, 2003). De plus, chez l'homme, certaines crises peuvent impliquer directement plusieurs aires cérébrales suggérant ainsi la présence d'une structure responsable de cette synchronisation (King et al., 1997; Park et al., 1996).

En conclusion, les études de neuroprotection nous permettent d'émettre les hypothèses suivantes :

- 1) La protection seule de l'hippocampe ne permet pas d'influencer l'épileptogénèse**
- 2) Nos études de permettent pas d'établir un lien causal entre la neuroprotection et les modifications de l'épileptogénèse. Toutefois :**
 - a- La protection des cortex entorhinal et piriforme est toujours observée quand la mise en place de l'épilepsie est modifiée mais n'est pas nécessairement seule associée à l'abolition du développement de la maladie.**
 - b- La protection conjointe des deux côtés de la boucle enthorino-hippocampique et des aires sous-corticales associées est observée chez les animaux qui ne développent pas de crises motrices spontanées.**
- 3) La lésion du hile peut rester significative même chez les animaux qui ne développent pas de SRS.**
- 4) Un traitement injecté une heure après le début d'un EdM est capable de modifier une épilepsie pharmacorésistante en une épilepsie moins sévère répondant bien aux traitements pharmacologiques existants.**

II. Sévérité de l'agression initiale et épiléptogénèse

Comme nous l'avons décrit précédemment, le CRS possède des propriétés neuroprotectrices importantes dans l'ensemble de la circuiterie épileptique à l'exception du hile du gyrus denté. Cette neuroprotection est associée avec un retard voire une abolition de l'apparition des crises motrices spontanées. Cette molécule semble donc présenter des propriétés antiépileptogènes dans le modèle li-pilo. Néanmoins, pour étudier les propriétés antiépileptogènes d'une molécule, il est nécessaire de considérer son effet sur la sévérité de l'agression initiale. En d'autres termes, si une modification de la sévérité de l'agression initiale existe, est-elle suffisante pour empêcher la mort neuronale et donc modifier l'épileptogénèse ?

A. Effet du CRS sur l'état de mal

Dans notre étude, le CRS injecté 1 heure après le début d'un état de mal induit par la pilocarpine entraîne un retard dans l'apparition des crises motrices spontanées chez 54% des rats à la dose de 60 mg/kg. Aux doses plus élevées, 90 et 120 mg/kg, le CRS permet d'abolir l'apparition des crises motrices spontanées chez 45% des rats. Chez ces rats ne présentant pas de crises motrices, on observe l'apparition de décharges de pointe-ondes dont les caractéristiques sont similaires à celles observées dans les modèles d'épilepsie absence. De plus, aux trois doses précitées, la fréquence des crises motrices spontanées chez les rats qui en présentent est diminuée comparativement aux rats témoins traités par le DZP.

A la dose de 60 mg/kg, le CRS n'induit aucune modification de la sévérité de l'EdM. En revanche, aux deux doses plus élevées et chez les rats ne présentant pas de crises motrices, un aplatissement de l'EEG et une disparition quasi-totale des décharges polyépileptiformes (PEDs) sont observés 2 heures après l'injection de CRS. Du point de vue comportemental, les rats ne présentent plus de crises et sont apathiques. Cette atténuation de l'EdM n'est que transitoire puisque les PEDs réapparaissent 4 à 5 heures après l'injection de CRS. Ces données suggèrent que le CRS modifie transitoirement la sévérité de l'agression initiale et que cette modification pourrait être la cause, tout au moins en partie, de l'effet de cette molécule. Néanmoins, elles montrent également que le CRS est capable d'induire une modification des processus d'épileptogénèse et une diminution de la sévérité de la maladie sans modifier la sévérité de l'agression initiale, un retard dans l'apparition des crises motrices spontanées et une diminution de la fréquence de celles-ci étant observés à la dose de 60 mg/kg pour laquelle la sévérité de l'EdM n'est pas modifiée.

B. Sévérité d'un état de mal et conséquences sur l'épileptogénèse

De nombreuses études se sont intéressées à la relation existant entre la durée de l'EdM et le développement de l'épilepsie. Lemos et Cavalheiro (Lemos and Cavalheiro, 1995) ont tenté de répondre à cette question dans le modèle pilocarpine en étudiant les conséquences d'un arrêt de l'EdM après 30 minutes, 1, 2 ou 6 heures sur l'apparition des crises récurrentes spontanées. Ils montrèrent ainsi qu'un EdM de 30 minutes n'est pas suffisant pour provoquer de lésions dans l'hippocampe et induire le développement d'une épilepsie chronique. De plus, la sévérité des lésions, la durée de la phase de latence et la fréquence des crises spontanées est proportionnelle à la durée de l'EdM. En effet, pour un EdM de 6h, la latence d'apparition et la fréquence des crises spontanées sont similaires aux rats chez lesquels l'EM n'est pas arrêté et il en va de même pour les lésions. En revanche, si l'EdM est plus court (1 ou 2h) la latence d'apparition des crises est augmentée, leur fréquence diminuée et les dommages neuronaux au niveau de l'hippocampe sont moindres. Une autre étude s'intéressant à cette question a mis en évidence qu'un EdM de 45 minutes était suffisant pour induire des morts neuronales (Fujikawa, 1996; Mello et al., 1993). Ces mêmes résultats ont été obtenus dans d'autres modèles puisque récemment, Brandt et collaborateurs (Brandt et al., 2003) ont montré qu'un arrêt de l'EdM induit par stimulation de l'amygdale par le DZP après 90 minutes, mais pas après 180 ni 240 minutes, permet d'empêcher le développement de l'épilepsie chez 100% des rats. De même, un traitement par le MK-801 permet de diminuer le nombre de rats épileptiques lorsque celui-ci est administré entre 1 et 2 h après l'induction de l'EdM (Prasad et al., 2002), tout comme l'administration d'atipamézole dans le modèle de stimulation de l'amygdale (Pitkanen et al., 2004) ou le DZP à haute dose (Pitkanen et al., 2005).

Il apparaît donc clairement de ces études que la durée de l'EdM est un point clé pour le développement de l'épilepsie chronique. Il ressort également qu'il existe une fenêtre thérapeutique pendant laquelle il est possible d'agir sur les conséquences à long terme de l'EdM et qu'une fois cette fenêtre de temps dépassée, un effet sur le développement de l'épilepsie ne puisse plus être obtenu. En effet, la plupart des études précédemment citées montrent bien qu'une diminution de la sévérité de l'EdM entre 1 et 2 heures après son induction permet de modifier le pourcentage de rats devenant épileptiques, ce qui n'est plus observée si le traitement est administré plus tard (Brandt et al., 2003; Lemos and Cavalheiro, 1995; Pitkanen et al., 2005; Prasad et al., 2002).

Concernant nos résultats obtenus avec le CRS, il semble donc au vu de ces études que l'atténuation du SE observée à 3 heures d'EdM soit responsable de l'augmentation de la latence d'apparition de l'épilepsie voire de son abolition et de propriétés neuroprotectrices de cette molécule. Néanmoins, cette atténuation ne semble pas être le seul mécanisme mis en jeu. En

effet, à la dose de 60 mg/kg, aucun des rats étudiés ne présentent d'atténuation de l'EdM, pourtant 54% de ces rats présentent un délai significatif dans l'apparition de l'épilepsie chronique et une fréquence de crises diminuée. De plus, dans les études de Prasad (Prasad et al., 2002), Pitkanen (Pitkanen et al., 2005) et Lemos (Lemos and Cavalheiro, 1995), l'EdM était complètement stoppé ou au minimum atténué pendant 8 heures. Dans notre cas cette atténuation n'est observée qu'après 3 h d'EdM et les PEDs réapparaissent dès 4 à 5 heures après l'injection. De plus, l'EEG à 24h est similaire à celui des traités par le DZP à faible dose. Enfin, concernant la neuroprotection, les études précitées s'intéressaient uniquement à l'hippocampe et n'ont pas étudié les pertes neuronales au niveau des cortex, il est donc impossible de conclure quant à l'effet de l'atténuation de l'EdM sur la neuroprotection obtenue au niveau de ces cortex. De plus, les études s'intéressant à la neuroprotection induite par un arrêt de l'EdM à l'aide d'anesthésiques tels que le propofol, l'halothane ou l'étomidate, montre uniquement une protection limitée des aires CA1 et CA3 de l'hippocampe (Ahuja, 1998; Lee et al., 2000; Walker et al., 1999).

En conclusion, il est certain que la durée et la sévérité de l'agression initiale sont des éléments clé pour la mise en œuvre des processus d'épileptogénèse et le développement de l'épilepsie chronique. Il est clair également qu'il est nécessaire de considérer ces deux paramètres dans toutes les études s'intéressant aux propriétés neuroprotectrices et antiépileptogènes d'un traitement. En ce qui concerne les effets du carisbamate dans notre modèle, l'hypothèse la plus probable est que l'atténuation de l'EdM induite par cette molécule n'est pas suffisante pour expliquer l'ensemble des effets obtenus et qu'un effet synergique de cette atténuation et des propriétés neuroprotectrices de la molécule soit impliqué

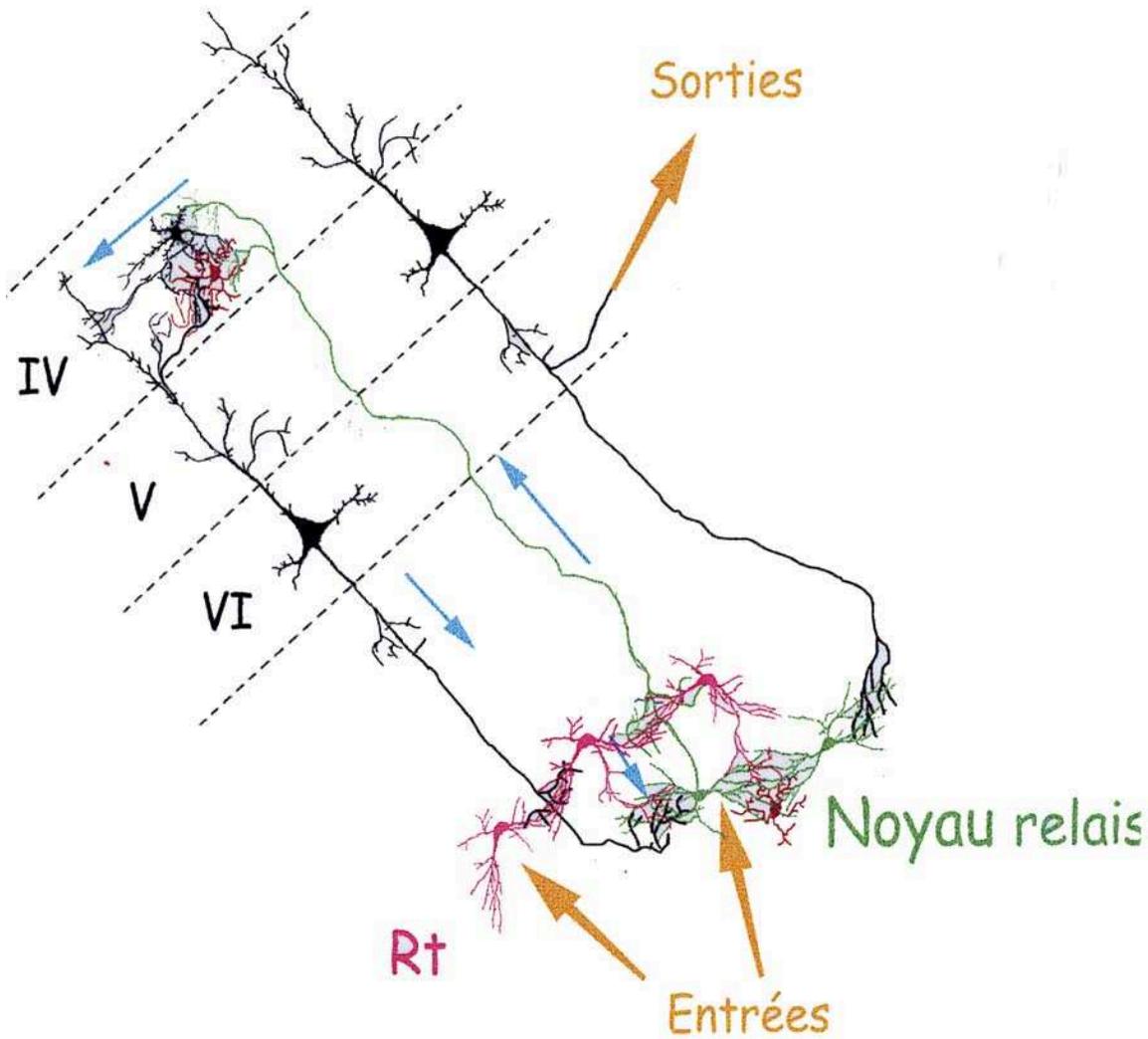


Figure 25 : Représentation schématique de l'organisation anatomique de la boucle thalamo-corticale.

La boucle thalamo-corticale est constituée par les noyaux relais du thalamus (vert) qui envoient leurs axones vers la couche IV du cortex cérébral qui contient les dendrites apicales des neurones pyramidaux de la couche VI. Ces neurones de la couche VI se projettent sur les noyaux relais du thalamus fermant ainsi la boucle. Les neurones cortico-thalamiques et thalamo-corticaux (noir) traversent également le noyau réticulaire (rose) et y laissent des collatérales.

III. Epilepsie temporelle et epilepsie absence : un lien entre le systeme thalamo-cortical et le systeme limbique ?

Dans notre etude sur les proprietes neuroprotectrices et antiépileptogènes du CRS dans le modele lithium-pilocarpine, nous avons montre que l'injection de CRS une heure apres le debut de l'EdM permet d'abolir l'apparition des crises motrices spontanées chez une partie des rats traités. Chez ces rats ne présentant pas de crises motrices, des décharges de pointe-ondes présentant toutes les caractéristiques des décharges observées dans les modèles animaux d'épilepsie absence sont enregistrées. De plus, ces décharges répondent aux traitements classiquement utilisés dans l'épilepsie absence. Ainsi, nos résultats suggèrent qu'un traitement par le CRS démarré une heure après le début de l'EdM est capable de transformer une épilepsie pharmacorésistante en une épilepsie moins sévère qui répond aux traitements pharmacologiques classiques. Les crises temporelles prennent leur origine dans les structures appartenant au systeme limbique, en revanche, les absences impliquent le systeme thalamo-cortical. Il peut donc paraître surprenant qu'un traitement précoce de l'EdM induise une transformation d'une épilepsie limbique en une épilepsie absence, les deux systemes impliqués étant complètement différents. Néanmoins, les interconnexions entre ces deux systemes de même que des études récentes chez l'homme et chez l'animal suggèrent un lien entre ces deux systemes.

A. Lien anatomique entre la boucle thalamo-corticale et le systeme limbique

Les crises de type absence sont caractérisées par des décharges de pointe-ondes corticales bilatérales et synchrones dont l'origine est supposée être liée à une activité oscillatoire anormale de la boucle thalamo-corticale (Danover et al., 1998; Snead et al., 1999).

La boucle thalamo-corticale est constituée par les noyaux relais du thalamus qui envoient leurs axones vers la couche IV du cortex cérébral qui contient les dendrites apicaux des neurones pyramidaux de la couche VI. Ces neurones de la couche VI se projettent sur les noyaux relais du thalamus fermant ainsi la boucle. Les neurones cortico-thalamiques et thalamo-corticaux traversent également le noyau réticulaire et y laissent des collatérales (Figure 25). Les propriétés intrinsèques des neurones de cette boucle et leurs interactions synaptiques confèrent des propriétés oscillantes à ce circuit impliqué notamment dans les phases de transition veille sommeil.

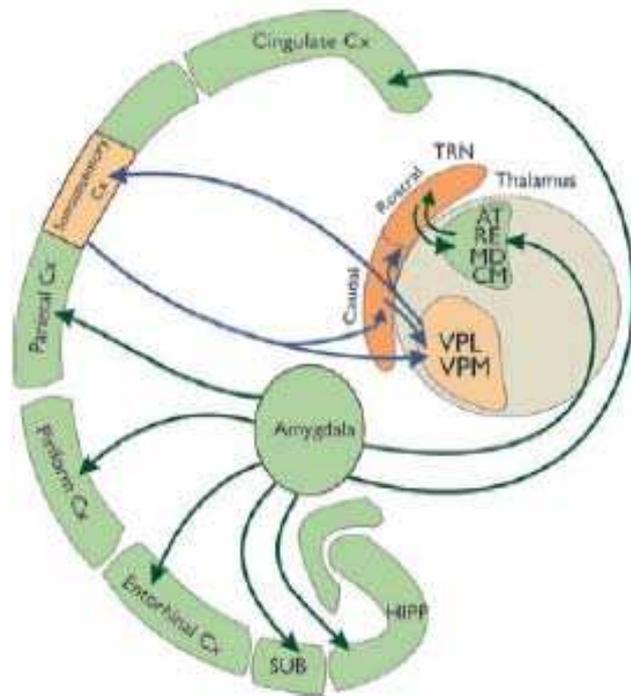


Figure 26: Représentation schématique des connexions entre la boucle thalamo-corticale (orange) et le système limbique (vert)

SUB : subiculum, HIPP : hippocampe, VPL : noyau ventropostéro-latéral, VPM : noyau ventroposteromédian, TRN : noyau réticulaire, AT : noyau antérieur, RE : noyau reuniens, MD : noyau mediodorsal, CM : noyau centromédian (Carcak et al., 2008)

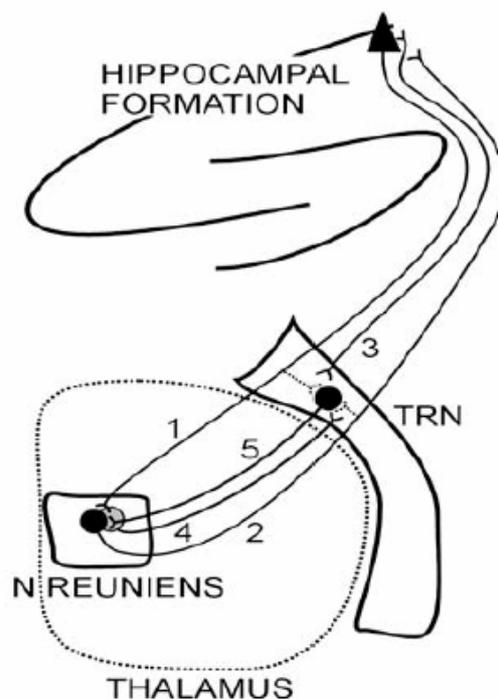


Figure 27: Représentation schématique de l'organisation des connexions entre la formation hippocampique, le noyau reuniens et le noyau réticulaire du thalamus (TRN). (Cavdar et al., 2008)

Plusieurs études neuronanatomiques suggèrent un lien entre les structures du système limbique et la boucle thalamo-corticale. En effet, il est clairement démontré que les noyaux de la ligne médiane, incluant les noyaux mediodorsal, centromedian et antérieur du thalamus, présentent des connexions anatomiques réciproques avec de nombreux sites limbiques notamment l'hippocampe, l'amygdale et le cortex entorhinal (Zhang and Bertram, 2002), Figure 26). De plus, un circuit thalamo-hippocampique a pu être mis en évidence. Ce circuit implique des connexions entre le noyau reuniens et le subiculum (Vertes et al., 2006; Vertes et al., 2007) et entre le noyau reuniens et le noyau réticulaire (Vertes et al., 2006). Enfin, une étude récente montre que les connexions entre la formation hippocampique, le noyau réticulaire et le noyau reuniens seraient organisées d'une manière similaire à celle de la boucle thalamo-corticale (Cavdar et al., 2008) (Figure 27).

B. Lien fonctionnel entre la boucle thalamo-corticale et le système limbique

Un lien fonctionnel entre la boucle thalamo-corticale et le système limbique a tout d'abord été suggéré chez l'homme par deux rapports mettant en évidence la coexistence possible d'une épilepsie temporelle symptomatique avec une épilepsie généralisée idiopathique (Koutroumanidis et al., 1999). Cette étude a amené à émettre l'hypothèse d'un rôle de l'interaction de ces deux systèmes en particulier dans l'épilepsie absence. En effet, des études d'embrasement électrique (kindling) réalisées dans le modèle du rat GAERS (Genetic Absence Epileptic Rat from Strasbourg) montre que ces rats sont incapables d'atteindre des crises généralisées de stade 3, 4 ou 5 et restent à des crises de stade 2 même après le nombre maximal de stimulations (Eskazan et al., 2002; Onat et al., 2007). De plus, un embrasement de l'amygdale réalisé chez les rats WAG/Rij, un autre modèle génétique d'épilepsie absence, montre que certains rats sont résistants à cet embrasement et ne développent à nouveau que des crises de stade 2 (Aker et al., 2006). Enfin, des mesures du débit sanguin cérébral chez des rats GAERS soumis à un embrasement de l'amygdale montre que les régions limbiques sont très fortement activées chez les rats pour lesquels l'embrasement ne se généralise pas suggérant ainsi un rôle de ces structures dans la prévention contre la généralisation de l'hyperactivité neuronale (Carcak et al., 2008).

L'ensemble de ces données suggère clairement un lien fonctionnel entre les systèmes thalamo-cortical et limbique mais n'explique néanmoins pas comment pourrait fonctionner cette interaction.

C. Hypothèse d'une inhibition réciproque

Les études chez l'homme ont amené à considérer le lien entre le système thalamo-cortical et le système limbique mais également à émettre la première hypothèse concernant la relation entre ces deux systèmes. En effet, nous avons décrit précédemment que chez les patients, l'épilepsie temporale symptomatique pouvait coexister avec des épilepsies idiopathiques généralisées. Bien que cette association ait pu être observée chez plusieurs patients, elle reste néanmoins extrêmement rare (0.57%)(Koutroumanidis et al., 1999). Ceci a donc amené à suggérer une inhibition mutuelle entre ces deux systèmes. Cette hypothèse semble cohérente si l'on s'intéresse aux résultats obtenus dans les études de kindling sur les rats GAERS et WAG/Rij. En effet, il est montré que plus la durée des décharges de pointe-ondes est importante, moins le stade de kindling atteint sera important (Onat et al., 2007) suggérant ainsi qu'une plus grande activité de la boucle thalamo-corticale inhibe l'hyperactivité et la généralisation des crises limbiques. De même, chez le rat GAERS, l'EdM induit par une injection intra-amygdalienne de kainate est retardé comparé aux rats contrôle (Gurbanova et al., 2008). L'ensemble de ces données suggère conformément à l'hypothèse précédemment énoncée un rôle inhibiteur du système thalamo-cortical sur le développement des crises limbiques. Réciproquement, un rôle inhibiteur du système limbique sur les absences est également suggéré. En effet, suite à l'injection intra-amygdalienne de kainate, l'hyperactivité limbique augmente et on note une disparition des décharges de pointe-ondes chez les rats GAERS (Gurbanova et al., 2008). De même, l'induction d'un EdM par le li-pilo chez des rats GAERS induit une disparition des décharges de pointe-ondes au cours de l'EdM, ces décharges ne réapparaissant que plusieurs jours plus tard (Hanaya et al., 2008).

Suite au traitement par le carisbamate certains des rats traités aient développé une hyperactivité de la boucle thalamo-corticale, mise en évidence par l'apparition de décharges de pointe-ondes. Il n'est pas exclu que cette hyperactivité de l'activité thalamo-corticale ait pu contrôlé l'hyperactivité limbique et empêché l'expression de crises motrices spontanées mais cette hypothèse nécessite d'être vérifiée

En conclusion nos données obtenues avec le carisbamate donne des arguments en faveur d'une interaction entre la boucle thalamo-corticale et le système limbique, interaction se faisant dans le sens d'une inhibition réciproque entre ces deux systèmes. Le mécanisme de cette inhibition n'est actuellement pas connu mais pourrait mettre en jeu le noyau réticulaire thalamique. En effet, l'organisation topographique des connexions anatomiques de ce noyau le place à l'interface entre les deux systèmes concernés. De plus, la stimulation de ce noyau réalisée en même temps que le kindling de l'hippocampe induit une diminution de la durée des convulsions généralisées (Nanobashvili et al., 2003). Enfin, nos résultats suggèrent que le carisbamate pourrait entraîner une hyperactivation de la boucle thalamo-corticale.

IV. Perspectives cliniques

Ces 15 dernières années, 13 nouveaux médicaments antiépileptiques ont été mis sur le marché, la plupart d'entre eux présentant des avantages en terme de pharmacocinétique, de tolérance ou d'interactions médicamenteuses. Malgré ce développement thérapeutique, 30% des patients épileptiques présentent encore des crises peu ou mal contrôlées parmi lesquelles près de 50% correspondent à des ELT avec sclérose de l'hippocampe. C'est pourquoi il est important de développer des molécules pouvant agir avant le développement de la pathologie chronique afin d'en diminuer la sévérité, la progression voire idéalement d'abolir sa mise en place.

Dans ce cadre, nos données obtenues avec le carisbamate sont prometteuses en terme de retombées cliniques puisque cette molécule représente peut être la première génération de molécules pouvant agir sur les conséquences à long terme d'une agression cérébrale. Ainsi, il serait envisageable à terme d'utiliser cette molécule pour traiter les patients ayant subi une agression cérébrale initiale et à risque de développer une épilepsie.

A. Traitement par le CRS de l'agression initiale

1. Traitement de l'état de mal

Le protocole de prise en charge de l'EdM varie suivant les patients et les institutions. Il ressort des études publiées que le traitement de première intention est généralement constitué de lorazepam, de phénobarbital ou de diazepam. Suite à ce traitement, l'EdM est généralement maîtrisé pour 65 à 80% des patients. Il reste donc 20 à 35% des patients chez lesquels le traitement initial échoue et pour lesquels un traitement de seconde intention, généralement de la phénytoïne ou de la fosphénytoïne, doit être administré. Si à la suite de ces deux traitements, aucune amélioration n'est obtenue, l'EdM est considéré comme réfractaire et dans ce cas, l'utilisation d'anesthésiques tels que le pentobarbital, le phenobarbital, le propofol ou le midazolam est recommandée (Faught, 2006).

Ces traitements permettent chez la majorité des patients de bien contrôler l'EdM et il reste évident que la première thérapie de choix pour empêcher les conséquences à long terme de l'EdM est d'éliminer rapidement les crises électroencéphalographiques comme cela a été montré dans les études chez l'animal qui suggèrent une fenêtre thérapeutique idéale entre 1 et 2h après le début de l'EdM (Pitkanen et al., 2005; Prasad et al., 2002). Néanmoins, il semblerait pertinent d'ajouter à ces molécules permettant d'arrêter l'EdM un traitement présentant des propriétés neuroprotectrices permettant ainsi d'éviter le développement des lésions cérébrales et ainsi altérer

la formation du circuit hyperexcitable et donc la mise en place de l'épilepsie chronique. C'est dans ce cadre, que le carisbamate, dont les propriétés neurprotectrices sont clairement montrées dans notre étude sur le modèle li-pilo, pourrait s'avérer utile chez l'homme. En effet, le carisbamate est actuellement la seule molécule testée qui présente des propriétés neuroprotectrices dans l'ensemble de la circuiterie épileptique incluant l'hippocampe mais également les cortex entorhinal et piriforme, l'amygdale et le thalamus. D'autres molécules telles que le DZP à haute dose et l'atipamézole ont été testées dans des modèles d'EdM et permettent de modifier la sévérité de l'épilepsie chronique (Pitkanen et al., 2005; Pitkanen et al., 2004). Néanmoins, seule la protection de l'hippocampe est évaluée dans ces études et aucune donnée n'est disponible quant à l'effet de ces molécules sur les morts neuronales observées dans les structures extrahippocampiques. De plus, un traitement par le valproate, dont l'efficacité dans le traitement de l'EdM chez l'homme est suggéré (Sinha and Naritoku, 2000; Wheless, 1998), permet de diminuer la mort neuronale dans l'hippocampe chez l'animal mais n'induit pas de changement de la sévérité de la maladie chronique (Brandt et al., 2006).

Ainsi, le carisbamate semble être un traitement de choix pouvant être utilisé comme adjuvant aux thérapeutiques classiques utilisées pour contrôler l'EdM.

2. Traitement du traumatisme crânien

Les conséquences délétères des traumatismes crâniens sont liées à deux causes : les dommages cérébraux primaires et secondaires. Les dommages cérébraux primaires résultent des forces mécaniques appliquées sur le crâne au moment de l'impact et peuvent induire des lésions cérébrales focales. Les dommages neuronaux secondaires induits par une hypoperfusion ou une hypoxie cérébrale induisent une cascade moléculaire et cellulaire incluant des processus de mort neuronale par excitotoxicité, d'inflammation et de stress oxydatif aboutissant à des lésions cérébrales plus étendues et évolutives. La prise en charge médicale actuelle consiste à éviter l'hypoxie et l'hypoperfusion cérébrale en stabilisant les fonctions cardiorespiratoires du patient ainsi que la pression intracrânienne, évitant ainsi la mise en œuvre des mécanismes de mort neuronale secondaire pouvant aggraver l'étendue des lésions. Actuellement, aucune thérapie pharmacologique n'est disponible pour prévenir le développement des dommages neuronaux secondaires (Beauchamp et al., 2008). Les mécanismes de mort neuronale secondaire observée dans les traumatismes crâniens consécutifs à une hypoxie sont similaires à ceux observés lors d'un état de mal, on peut donc émettre l'hypothèse que le carisbamate, de par ses propriétés neuroprotectrices importantes dans notre modèle d'état de mal, puisse agir sur ces mécanismes de mort neuronale secondaire. Le carisbamate a été testé dans un modèle expérimental de traumatisme crânien et a permis de diminuer le volume de l'œdème post-traumatique observé dans ce modèle. En revanche, aucun effet de cette réduction n'a pu être observé sur les lésions cérébrales à long terme ou sur les déficits moteurs ou cognitifs (Keck et al., 2007). Néanmoins, il

est important de noter que dans cette étude une seule dose de carisbamate a été testée (60 mg/kg), et peut donc être insuffisante pour induire une neuroprotection dans ce type d'agression. D'autres études seront donc nécessaires afin d'évaluer les propriétés de ce composé dans ce type d'agression en utilisant d'autres modèles et/ou des doses plus élevées.

3. Traitement des convulsions fébriles complexes

La thérapeutique des convulsions fébriles complexes présente deux enjeux majeurs, un enjeu à court terme ayant pour but d'éviter la récurrence des convulsions et un enjeu à long terme, celui d'éviter le développement d'une épilepsie chronique.

Le taux de récurrence des convulsions est généralement de 30 à 40% et est variable d'un enfant à un autre en fonction de facteurs génétiques et environnementaux. Dans ce cadre, le traitement préconisé est un traitement d'urgence par le DZP par voie intrarectale au moment de la crise ou une prophylaxie intermittente au moment des fièvres utilisant généralement le valproate ou le DZP (Knudsen, 2000). Le traitement des conséquences à long terme, telles que le développement d'une épilepsie chronique est moins considéré, en effet une seule étude a été réalisée et montre qu'aucun des traitements utilisés à ce jour ne permet d'influencer le développement de l'épilepsie (Knudsen et al., 1996). Il pourrait donc être également intéressant de tester le carisbamate dans des modèles animaux de ce type de convulsions afin d'évaluer les conséquences d'un traitement prophylactique par cette molécule sur le développement de l'épilepsie, ainsi que les conséquences d'un tel traitement sur le cerveau immature.

Ainsi, les propriétés neuroprotectrices puissantes du carisbamate ainsi que son effet sur le développement de l'épilepsie chronique à la suite de l'état de mal en font un bon candidat pour la prise en charge des conséquences délétères à long terme de l'état de mal. Les mécanismes de mort neuronale, similaires à la suite d'un EdM et d'un traumatisme crânien, font du carisbamate un bon candidat pour le traitement des dommages neuronaux secondaires liés à l'hypoxie. En ce qui concerne les convulsions fébriles complexes, les résultats sont moins clairs, en effet, la mort neuronale consécutive à un épisode de convulsions fébriles complexes est encore controversée de même que son implication, si elle existe, dans la mise en place des épilepsies temporales (Dube et al., 2007). Quelle que soit l'agression initiale considérée, une importante limitation de l'utilisation du carisbamate ou d'un autre médicament pour empêcher le développement de l'épilepsie réside dans le faible pourcentage de patients chez lesquels cette épilepsie se développe. En effet, s'il est vrai que près de 90% des patients épileptiques temporaires présentent une agression initiale au cours de la petite enfance, le plus souvent constituée de convulsions fébriles complexes, seulement 4% des enfants présentant ces épisodes de convulsions fébriles

complexes développeront une épilepsie (Hesdorffer and Hauser, 2002). Un traitement de l'ensemble des enfants subissant ces troubles n'étant pas envisageable, il semble nécessaire d'identifier des marqueurs précoces du développement de l'épilepsie suite à une agression initiale afin d'identifier les populations à risque.

B. Identification des patients à risque

L'un des premiers moyens simples d'identifier la population de patients à risque de développer une épilepsie temporale est tout simplement de considérer la sévérité de cette agression. L'exemple d'études rétrospectives de patients ayant subi des crises fébriles durant la petite enfance illustre bien ce point. En effet, une étude britannique sur des cohortes d'enfants ayant subi des crises fébriles montre que le risque de développer une épilepsie temporale est de 1% pour des crises fébrile simples, 4% pour des crises multiples, 6% pour des crises fébriles prolongées et 29% après des crises fébriles à caractère focal (Verity et al., 1992). De même, dans l'étude de Rochester, la proportion d'épilepsie développée atteint 29% dans des cas de convulsions prolongées, répétées et focales (Annegers et al., 1987). Ainsi, un meilleur ciblage de la population à risque peut être obtenu à l'aide des critères suivants :

- 1) La répétition et la durée des convulsions
- 2) Le caractère focal des convulsions
- 3) La mise en évidence d'une prédisposition génétique (présence d'épisode de convulsions chez les parents de 1^{er} degré)
- 4) L'âge de survenue de ces convulsions (risque majeur avant l'âge de 1 an)

Comme nous l'avons vu précédemment, seul un faible pourcentage des patients ayant subi une agression cérébrale initiale va développer une épilepsie temporale. Cela amène à donc à poser la question suivante :

Existe-il un facteur de fragilisation du cerveau chez la population qui présente une agression cérébrale initiale, en particulier un épisode de convulsions fébriles complexes, et qui développent une EmLT ? Et si oui lequel ?

En effet, certaines études chez l'homme suggèrent que les convulsions fébriles pourraient s'exprimer chez l'enfant en raison de la présence d'une sclérose congénitale de l'hippocampe (Lewis, 1999; VanLandingham et al., 1998), d'autres anomalies neurologiques telles que les microdysgénésies (Levesque et al., 1991). Les études sur les modèles animaux confirment ce

point puisqu'il est montré que l'injection de MAM à une femelle gestante, induit chez le fœtus des désordres de migration neuronale et que les petits présentent une diminution du seuil de développement des crises à la suite d'une hyperthermie (Germano et al., 1996) d'une injection de kainate (Germano and Sperber, 1998a) ou d'un embrasement (Germano et al., 1998b).

Une seconde question importante est de savoir s'il est possible d'identifier un marqueur facilement mesurable du développement futur d'une épilepsie à la suite d'une agression cérébrale initiale. Les études s'intéressant à ce type de marqueur sont difficiles à réaliser chez l'homme car elles nécessitent le suivi d'une population initiale importante et sur un grand nombre d'année mais peuvent être réalisées à l'aide de modèles animaux. Il a par exemple été montré qu'un EdM induit par le li-pilo chez des rats de 21 jours post-natals induit le développement d'une épilepsie chronique chez 25% de rats l'ayant subi et que cette population pouvait être identifiée par l'hypersignal observée sur les images pondérées en T2 au niveau des cortex entorhinal et piriforme (Roch et al., 2002b). L'étude de marqueurs d'imagerie complémentaires est poursuivie actuellement par l'équipe de Lado et Moshé à New York en collaboration avec notre unité et l'étude de marqueurs tel que le N-acetyl-aspartate et la créatine mesuré par des techniques de spectroscopie du proton est actuellement en cours (Lado, 2006), abstract du congrès de la société américaine d'épilepsie).

A ce jour, aucun de ces marqueurs de susceptibilité ou du futur développement d'une épilepsie n'est clairement identifié et directement utilisable chez l'humain et de nombreuses études sont encore nécessaires dans ce domaine.

V. Conclusion

L'ensemble des expériences réalisées lors de cette partie de la thèse nous amène à émettre les conclusions suivantes :

1. Nos études apportent une preuve claire qu'il est possible de modifier le développement et/ou la sévérité de l'épilepsie. Le lien entre neuroprotection et développement de la maladie chronique reste à établir.

2. Ces modifications du développement de l'épilepsie peuvent être obtenues en agissant après l'agression initiale suggérant ainsi que ces approches puissent être utilisées en clinique.

3. Au vu de nos résultats, il semble que la meilleure manière d'empêcher les conséquences délétères à long terme d'une agression cérébrale soit de maîtriser et d'arrêter le plus tôt possible cette agression. L'étude s'intéressant au TPM suggère que l'utilisation d'une bithérapie pourrait présenter des avantages en particulier en terme de neuroprotection, il semble néanmoins que l'association avec le DZP ne soit pas la combinaison de choix et que la combinaison entre une molécule permettant d'arrêter l'EdM et une molécule possédant des propriétés neuroprotectrices importantes, telles que celles observées pour le carisbamate, soit la meilleure stratégie thérapeutique pour la prise en charge des agressions cérébrales pouvant aboutir au développement d'une épilepsie.

4. En ce qui concerne le rôle des différentes structures temporales dans l'épileptogénèse, nos approches en plus de celles réalisées auparavant au laboratoire nous amène à considérer l'épilepsie temporale non plus comme une pathologie liée à l'hippocampe mais comme une pathologie liée à un circuit anormal impliquant l'hippocampe mais également les autres structures temporales et extratemporales. Parmi ces structures, le cortex entorhinal et piriforme semble jouer un rôle particulièrement important dans l'initiation des activités de crises, tandis que le thalamus serait particulièrement impliqué dans la synchronisation et la propagation de ces activités.

5. L'étude sur le carisbamate donne également des arguments en faveur d'une interaction croisée entre les structures de la boucle thalamo-corticale et les structures du système limbique responsable des crises temporales via un mécanisme d'inhibition réciproque.

L'approche utilisée dans cette partie de la thèse présente plusieurs avantages. Premièrement, nos études s'intéressent à des crises spontanées mises en place spontanément chez l'animal *in vivo* à la suite d'une agression initiale et représente donc, comparativement au modèle du kindling par exemple, une étude directe de l'épileptogénèse et de l'épilepsie. Deuxièmement, contrairement à de nombreuses études réalisées dans ce domaine, nos études

sur la neuroprotection s'intéressent à l'ensemble du circuit épileptique et pas uniquement à l'hippocampe apportant ainsi une vision globale sur l'implication des différentes structures de ce circuit. Troisièmement, plusieurs enregistrements EEG corticaux ou hippocampique ont été réalisés permettant ainsi de prendre en compte les crises généralisées convulsives mais également les crises infracliniques fréquentes dans ce modèle.

Néanmoins plusieurs critiques peuvent également être apportées. Premièrement, nous sommes ici en présence d'un modèle pour lequel l'agression initiale est induite chez l'adulte. Or dans l'épilepsie humaine, les agressions cérébrales ont lieu majoritairement chez l'enfant ce qui ne permet pas d'extrapoler directement les données à l'homme. Néanmoins, le carisbamate pourrait être développé dans un premier temps pour traiter les conséquences d'un EdM survenu à l'âge adulte avant de mettre en place d'autres études permettant d'évaluer ces effets sur des agressions cérébrales induites sur le cerveau immature. Deuxièmement, notre étude s'intéresse uniquement à la mort neuronale et il est clair que d'autres processus faisant intervenir des réorganisations synaptiques, les cellules gliales et l'inflammation sont mis en jeu. Troisièmement, les comptages neuronaux réalisés permettent uniquement d'avoir une vision globale de la mort neuronale et ne donne aucune indication sur les populations neuronales qui meurent ou qui sont protégées.

PARTIE II

LA SCHIZOPHRENIE

CHAPITRE I : Introduction

I. Rappels historiques

La première classification des désordres psychiatriques fut réalisée par un psychiatre allemand, Emile Kraepelin, à la fin du 19^{ème} siècle. Dans la quatrième édition de son traité de psychiatrie publié en 1893, il décrit pour la première fois un ensemble de troubles bien distincts des troubles maniaco-dépressifs qu'il regroupe sous le terme de *dementia praecox* caractérisé par une apparition de la maladie à l'adolescence suivi d'une détérioration du fonctionnement intellectuel aboutissant à la démence. Dans la sixième édition, Kraepelin divise la démence précoce en trois formes cliniques distinctes : la forme catatonique (associée à une activité motrice anormale), hébéphrénique (ou désorganisée) et paranoïde (associée à des idées délirantes).

E. Kraepelin a ouvert la voie au psychiatre suisse Eugène Bleuler qui, observant que ces troubles n'aboutissent pas forcément à une démence, publie en 1911 un texte capital « *La démence précoce ou groupe des schizophrénies* » dans lequel il crée le terme de **schizophrénie** ; provenant du grec « *skizhein* » signifiant fendre, séparer et « *phrên* » signifiant esprit, pensée ; soulignant ainsi la dissociation des processus psychiques comme un élément majeur de cette pathologie.

SYMPTOMES CARACTERISTIQUES

Au moins 1 des symptômes suivants

- Idées délirantes bizarres
- Hallucinations auditives à la 3ème personne ou commentaire ou voix parlant entre elles

Au moins deux des symptômes suivants

- Idées délirantes
- Hallucinations
- Discours désorganisé
- Comportement désorganisé ou catatonique
- Symptômes négatifs (émoussement affectif, alogie, perte de volonté)

DUREE

- 1 mois de symptômes caractéristiques
- 6 mois de dysfonctionnement social ou des activités (travail, relations interpersonnelles, soins personnels)

CRITERE D'EXCLUSION

- Trouble de l'humeur ou schizoaffectif
- Conséquences de l'utilisation d'une substance ou d'une affection médicale
- Trouble envahissant du développement

SOUS-TYPES :

- Paranoïde
 - Prédominance d'idées délirantes et d'hallucinations auditives.
 - Symptômes associés : anxiété, colère, attitude hautaine, violence, suicide.
 - Relative préservation des fonctions cognitives et des affects
- Désorganisé
 - Discours et comportement désorganisé, affects émoussés ou inappropriés.
 - Symptômes associés : grimaces, maniérismes,...
 - Altération cognitive
- Catatonique
 - Perturbation psychomotrice majeure : immobilité, activité motrice excessive sans but, catalepsie
 - Echolalie, echopraxie
 - Symptômes associés : stéréotypies, maniérisme, imitation

Tableau 1 : Critères du DSM IV permettant le diagnostic d'une schizophrénie

II. Description clinique

A. La schizophrénie en quelques chiffres

La schizophrénie est une pathologie fréquente qui touche environ 0.5 à 1% de la population mondiale quels que soient la culture, le pays, le groupe racial ou le sexe (Jablensky, 2000). L'incidence est d'environ 8 à 40 nouveaux cas par an pour 100.000 personnes dans le monde (Saha et al., 2005), ce qui représente environ 5000 nouvelles personnes atteintes par an en France. C'est une pathologie mentale invalidante qui correspond à la sixième cause de handicap selon l'organisation mondiale de la santé et où le risque de suicide est élevé correspondant à environ 5 à 10% des patients atteints (Palmer et al., 2005). Les symptômes apparaissent chez l'adulte jeune avec une survenue des troubles souvent plus tardive chez les femmes. En effet, on considère généralement que la schizophrénie débute entre 15 et 24 ans chez l'homme et 25 et 34 ans chez la femme (Jablensky, 2000). Du fait de l'apparition précoce des symptômes et de sa chronicité, cette pathologie représente un fort coût en terme de santé publique estimé à 22,7 milliards de dollars aux Etats-Unis en 2002 (Wu et al., 2005) et 2 milliards de livres en Angleterre au cours de l'année 2004 (Mangalore and Knapp, 2007). À l'échelle mondiale, près de 3 % du fardeau total des maladies humaines sont attribuées à la schizophrénie (Murray, 1996).

B. Symptomatologie

La schizophrénie est classiquement décrite comme un syndrome regroupant différents symptômes associés à des troubles cognitifs. Les deux principaux manuels diagnostiques, Diagnostic and Statistic Manual of mental disorders (DSM IV) et la Classification Internationale des Maladies de l'organisation mondiale de la santé (CIM X), regroupent ces symptômes en trois catégories principales : les symptômes positifs, négatifs et la désorganisation (Tableau 1)

Les symptômes positifs ou « productifs » regroupent principalement les hallucinations (pouvant intéresser l'ensemble des modalités sensorielles) et les idées délirantes. Les symptômes négatifs ou « déficitaires » correspondent à un appauvrissement des émotions, de l'anhédonie, de l'alogie, de l'apathie et des déficits d'attention. Enfin, les symptômes dits désorganisés se matérialisent par des troubles du cours de la pensée et du langage (barrages, néologismes,...), des affects inadéquats et un raisonnement pseudo-rationnel (Andreasen, 1995).

L'ensemble de ces symptômes est également associé à des troubles cognitifs qui touchent des fonctions variées allant des plus simples au plus complexes. Ces déficits ne sont pas liés au traitement puisqu'ils peuvent être observés chez des patients sans médication lors du premier

épisode psychotique (Walker et al., 2004). Ces déficits touchent les processus d'intégration sensorielle, les fonctions exécutives, la mémoire, l'attention et le langage (Danion et al., 1996; Kuperberg and Heckers, 2000). Des perturbations de la cognition sociale ont également été observées révélant chez les patients des performances plus faibles dans la compréhension et la résolution de problèmes sociaux (Penn et al., 1997).

Selon le DSM IV, un diagnostic de schizophrénie est posé lorsque au moins un des symptômes suivants : idées délirantes bizarres, hallucinations à la troisième personne ou voix parlant entre elles et au moins deux des symptômes suivants : idées délirantes, hallucinations, discours désorganisé, comportement désorganisé ou catatonique, symptômes négatifs, sont présents pendant une durée d'au moins 1 mois associés à 6 mois de dysfonctionnement social ou des activités. Il est également nécessaire que ces troubles ne puissent pas être expliqués par une autre cause médicale telle qu'un trouble de l'humeur, un trouble schizoaffectif, un trouble envahissant du développement ou la prise d'une substance psychotrope (ex : amphétamines). Le diagnostic s'effectue sur ces bases à l'aide d'échelles de cotation pour les symptômes positifs et négatifs (SANS) et les symptômes désorganisés (TLS).

Le DSM IV classe les schizophrénies en quatre types différents : paranoïde, désorganisé, catatonique et indifférencié. La schizophrénie paranoïde se caractérise par des hallucinations et des idées délirantes fréquentes sans comportement catatonique ou désorganisé. Cette forme est le sous-type avec le meilleur pronostic. La schizophrénie catatonique décrit un syndrome dominé par des mouvements ou une posture anormale, un mutisme ou de l'écholalie. Dans le type désorganisé, les symptômes prédominants sont un comportement et un discours désorganisés et des affects pauvres ou inadéquats. Cette forme est celle qui présente le pire pronostic pour le patient. Enfin le type indifférencié est diagnostiqué si le patient ne correspond à aucun des critères précédents.

C. Décours temporel

Des études réalisées sur des populations à risque de développer une schizophrénie ou des études longitudinales réalisées sur des cohortes de naissances ont permis de mettre en évidence des déficits légers sur les plans social, moteur et cognitif chez les enfants et adolescents qui développeront une schizophrénie suggérant ainsi un début très précoce de la

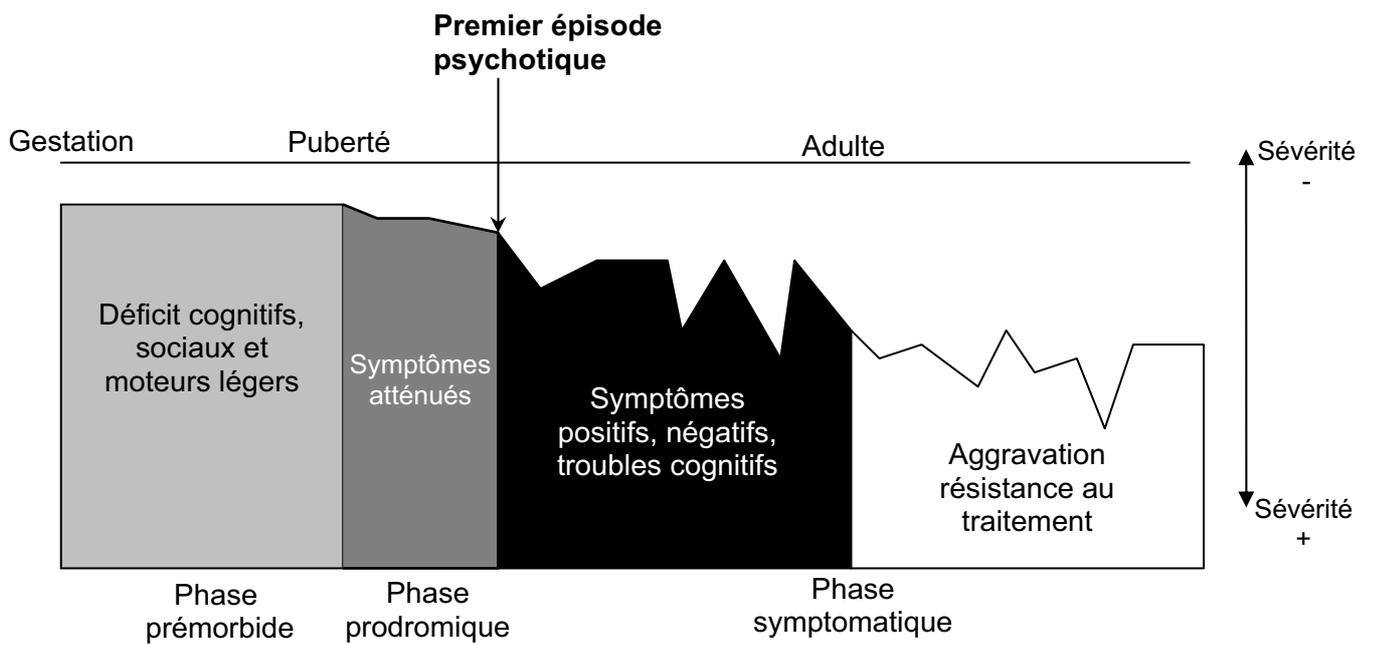


Figure 1 : Décours temporel de la schizophrénie

Différentes phases observées sur des cohortes de patients à risque de schizophrénie.
D'après Lewis et Lieberman, 2000

maladie (Jones, 1997). Ceci a amené à diviser le décours temporel de la schizophrénie en trois phases distinctes : la phase prémorbide, prodromale, symptomatique (Figure 1).

1. Phase prémorbide

La phase prémorbide correspond à la période comprise entre la naissance de l'enfant et l'apparition des premiers signes de la maladie. Durant cette phase des perturbations peuvent être observées à plusieurs niveaux : cognitif, social et moteur.

Sur le plan cognitif, les enfants qui développeront plus tard une schizophrénie tendent à être moins performant dans des tests de développement scolaire (Iowa Tests of Educational Development, Iowa Tests of Basic Skills) et ce dès l'âge de 8 ans (Jones et al., 1994). Ce déficit s'accroît et devient significatif à l'adolescence entre 13 et 16 ans (Fuller et al., 2002). Les enfants « pré-schizophrènes » présentent également des déficits sur le plan social. En effet, des études utilisant des vidéos ou des albums photos personnels de patients ont montré que les enfants manifestaient plus d'émotions faciales négatives que leurs frères et sœurs dès la première année de vie (Walker et al., 1993). Plus tard, ces enfants présentent un déficit dans leur fonctionnement social caractérisé par exemple par des relations sociales plus pauvres ou un désintérêt pour les événements de groupe (Davidson et al., 1999). Enfin, sur le plan moteur, ces enfants montrent une acquisition des fonctions motrices simples, telles que la manipulation à deux mains ou la marche, plus lente que leur frères et sœurs qui ne développeront pas la maladie (Walker et al., 1994).

2. Phase prodromique

Cette phase commence dès l'apparition des premiers signes précurseurs de la maladie et se termine dès l'apparition du premier épisode psychotique.

Les symptômes observés pendant cette phase peuvent inclure des symptômes positifs atténués (superstitions, idées de référence, illusions,...), des troubles de l'humeur (anxiété, irritabilité, anhédonie,...), des troubles cognitifs en particulier des difficultés de concentration, des modifications comportementales (retrait social, impulsivité,...) et des comportements obsessionnels (Lewis and Lieberman, 2000).

Cette phase débute généralement à l'adolescence et se poursuit avec une aggravation progressive des symptômes jusqu'à l'apparition du premier épisode psychotique.

3. Phase symptomatique

Cette phase débute après le premier épisode psychotique et est caractérisée par l'apparition de symptômes positifs et/ou négatifs et/ou désorganisés francs caractéristiques de la pathologie.

4. Evolution de la maladie

Après l'apparition clinique de la maladie, l'évolution et le pronostic sont variables suivant les patients. En effet, seulement 20 à 30% des patients sont capables de vivre indépendamment et de garder un emploi tandis que 20 à 30% continuent à exprimer des symptômes atténués et près de la moitié évoluent vers des formes plus graves et invalidantes (Walker et al., 2004). Le pronostic de la maladie semble dépendant de nombreux facteurs et sera moins bon si le patient est un homme, s'il présente une histoire familiale de schizophrénie et si la maladie s'est déclarée tôt (Gottesman, 1991).

D. Traitements

1. Les neuroleptiques

Les neuroleptiques sont divisés en deux catégories : les neuroleptiques typiques ou « de première génération » et les neuroleptiques atypiques ou « de seconde génération »

Les neuroleptiques typiques ont été introduits dans les années 1950 avec la découverte de la chlorpromazine (Thorazine®) qui fut le premier neuroleptique commercialisé. Une cinquantaine de ces neuroleptiques existent dans le monde dont les plus connus sont l'halopéridol (Haldol®), la ciamemazine (Tercian®) et le pimozide (Orap®). Ces médicaments sont des antagonistes des récepteurs de type D2 de la dopamine. Néanmoins, ces médicaments présentent plusieurs inconvénients. En effet, près de 30% des patients ne sont pas améliorés par ce type de traitement. De plus, ils agissent uniquement sur la symptomatologie positive mais n'ont aucun effet ni sur les symptômes négatifs ou désorganisés, ni sur les troubles cognitifs. Enfin, du fait de leur action via la neurotransmission dopaminergique, ils induisent chez près de 5 à 10% des patients des effets indésirables insupportables tels qu'un syndrome extrapyramidal (tremblement de repos, rigidité, akinésie) ou des dyskinésies tardives (Walker et al., 2004) pour revue, (Miyamoto et al., 2005).

C'est pour ces raisons que de nouvelles molécules ont été testées et ont donné naissance dans les années 80 au groupe des neuroleptiques atypiques. A l'heure actuelle, quatre d'entre eux sont commercialisés en France : la clozapine (Clozaril®), la rispéridone (Risperdal®), l'olanzapine (Zyprexa®) et l'aripiprazol (Abilify®). Ces neuroleptiques de seconde génération présentent

l'avantage d'être efficaces également sur la symptomatologie négative et de ne pas induire de syndrome extrapyramidal. Leur mécanisme d'action n'est pas complètement élucidé bien qu'ils présentent tous une composante dopaminergique D2 associée à un ou plusieurs autres mécanismes d'action en particulier sur d'autres récepteurs de la dopamine (D1 à D4), de la sérotonine (5-HT₂ principalement) ou de l'adénosine (A1, A2) (Miyamoto et al., 2005).

2. Les autres thérapies

Bien qu'étant la première ligne de traitement de la schizophrénie, les neuroleptiques ne sont plus la seule thérapie possible. En effet d'autres techniques en particulier de stimulation cérébrale ou des approches comportementales et cognitives sont également utilisées.

Les thérapies par stimulation cérébrale se font principalement sous deux formes, la thérapie électroconvulsive, essentiellement utilisée pour les schizophrénies pharmacorésistantes (Tharyan and Adams, 2005) et la stimulation magnétique transcrânienne, efficace en particulier sur les hallucinations (Hoffman et al., 2005).

Les approches comportementales et cognitives sont couramment utilisées en complément d'un traitement médicamenteux et leur intérêt principal est de permettre une meilleure réadaptation sociale du patient. Elles se présentent sous plusieurs formes : la psychothérapie individuelle, familiale ou de groupe, l'entraînement aux habiletés sociales et la remédiation cognitive (pour revue voir (Bustillo et al., 2001).

L'ensemble de ces données cliniques montre que la schizophrénie est une pathologie multiforme complexe présentant un grand nombre de symptômes et de troubles cognitifs. De plus, elle semble être variable suivant les individus. En effet, selon les formes décrites de cette maladie, la symptomatologie clinique peut présenter une majorité de symptômes positifs ou négatifs ou une association de deux types avec une intensité variable. De plus, il est montré que la symptomatologie peut évoluer avec l'évolution de la maladie. Enfin, les traitements actuels qu'ils soient pharmacologiques, comportementaux ou liés à des stimulations cérébrales ne permettent pas à l'heure actuelle de traiter l'ensemble des aspects de cette maladie. Il semble donc nécessaire de mieux comprendre la physiopathologie et le développement de cette maladie pour en améliorer la prise en charge.

ANOMALIES MACROSCOPIQUES

Anomalies	Reproductibilité
Elargissement des ventricules	++++
Diminution du volume du cerveau	+++
Diminution du volume de l'hippocampe	++
Diminution du volume du cortex préfrontal	++
Diminution du volume du cortex temporal	+++

ANOMALIES HISTOLOGIQUES

Anomalies	Reproductibilité
Diminution de la taille des corps cellulaires Hippocampe, cortex préfrontal, cortex associatif	++
Diminution du neuropile	++
Mauvais placement de certains neurones Cortex préfrontal	+
Pas de gliose	++

Tableau 2 : Anomalies neuroanatomiques macroscopiques et histologiques retrouvées le plus fréquemment chez les patients schizophrènes.

Echelle de reproductibilité : 0 (peu d'études, résultats controversés) à +++ (plusieurs études indépendantes répliquant les résultats).

(D'après Tandon et al., 1999 ; 2008)

III. Physiopathologie

A. Perturbations neuroanatomiques

De nombreuses études réalisées sur des cerveaux de patients post-mortem ou par différentes techniques d'imagerie suggèrent la présence de perturbations neuroanatomiques, souvent discrètes chez les patients schizophrènes (pour revue, Harrison and Weinberger, 2005; Kasai et al., 2002). Les travaux s'intéressant aux anomalies anatomiques retrouvées chez les patients schizophrènes sont nombreux et nous synthétiserons ici les principales données obtenues sur le plan macroscopique et histologique (Tableau 2).

1. Les anomalies macroscopiques

L'anomalie neuroanatomique la plus fréquemment retrouvée chez les patients schizophrènes, aussi bien en imagerie que dans les études post-mortem, est un élargissement ventriculaire (26 à 44%) associé à une diminution faible du volume global (environ 3%) et du poids global du cerveau (environ 2%) (Harrison et al., 2003; Lawrie and Abukmeil, 1998; Wright et al., 2000) et ce dès le premier épisode psychotique. Des études plus fines en imagerie par résonance magnétique (IRM) ont permis de montrer de légères diminutions du volume de certaines structures cérébrales chez les patients en particulier au niveau de l'hippocampe (Nelson et al., 1998), des cortex préfrontal et temporaux (Davidson and Heinrichs, 2003) et du thalamus (Konick and Friedman, 2001).

Des anomalies ont également été observées pour plusieurs autres paramètres en particulier des diminutions de l'épaisseur corticale (Kuperberg et al., 2003), une perturbation de la gyrification corticale (Vogelely et al., 2000), des perturbations de la forme des hippocampes (Casanova and Rothberg, 2002) ainsi que des asymétries cérébrales anormales (Crow et al., 1989).

2. Les anomalies histologiques

Des anomalies cyto-architecturales ont été mises en évidence dans l'organisation et la morphologie des cellules pyramidales de certaines aires cérébrales telles que l'hippocampe, le gyrus parahippocampique et plusieurs aires corticales. Il semble notamment que la taille des corps cellulaires des neurones pyramidaux soit diminuée chez les patients schizophrènes en particulier au niveau de l'hippocampe (Arnold et al., 1995), du cortex préfrontal (Rajkowska et al., 1998) et du cortex auditif associatif (Sweet et al., 2003). De plus, ces mêmes populations de neurones auraient

une arborisation dendritique diminuée associée à une diminution du nombre d'épines dendritiques (Black et al., 2004). Ainsi, les diminutions de l'épaisseur corticale et du volume des structures cérébrales décrites précédemment pourraient être expliquées par une diminution de la substance grise liée à cette diminution de l'arborisation dendritique des neurones pyramidaux (Selemon and Goldman-Rakic, 1999). En accord avec ces données, une réduction de plusieurs marqueurs présynaptiques a été mise en évidence chez les patients avec notamment une diminution de l'expression des gènes codant pour la synaptophysine, SNAP 25 et la complexine II (Harrison and Eastwood, 2001; Honer and Young, 2004).

Enfin, des marquages histochimiques de la NADPH diaphorase réalisés sur les cerveaux de patients schizophrènes dans le cortex préfrontal ont démontré un excès de ces neurones au niveau des couches profondes au détriment des couches superficielles (Akbarian et al., 1993a; Akbarian et al., 1993b) suggérant ainsi un défaut dans la migration et la mise en place de ces cellules au cours du développement. Ces désordres d'organisation sont également observés au niveau des neurones interstitiels de la substance blanche du cortex préfrontal (Akbarian et al., 1996).

Aucune modification du nombre ou de la densité neuronale n'a été mise en évidence chez les patients au niveau de l'hippocampe et des aires corticales ; seule une légère diminution du nombre de neurones dans le thalamus médiodorsal a été observée (Popken et al., 2000) mais ces résultats restent controversés (Cullen et al., 2003).

Concernant les cellules gliales, peu de perturbations semblent observées chez les patients schizophrènes. En effet, aucune différence dans l'expression de la GFAP n'est observée chez les schizophrènes (Karson et al., 1999) contrairement aux patients présentant une dépression majeure (Fatemi et al., 2004) suggérant ainsi une absence de gliose. Cependant, des études ultrastructurales et par des techniques de micropuces ADN suggèrent une perturbation du nombre et de la fonction des oligodendrocytes (Tkachev et al., 2003).

L'ensemble de ces données neuroanatomiques, que ce soit au niveau macroscopique ou histologique et qu'elles soient obtenues suite à des études post-mortem ou par des techniques d'imagerie, ne saurait constituer un diagnostic de schizophrénie. En effet, les résultats obtenus sont souvent variables et controversés en fonction des études. De plus, ces changements sont souvent discrets et peu spécifiques. En effet, l'élargissement ventriculaire, très fréquemment observé chez les patients schizophrènes est également observé dans d'autres pathologies.

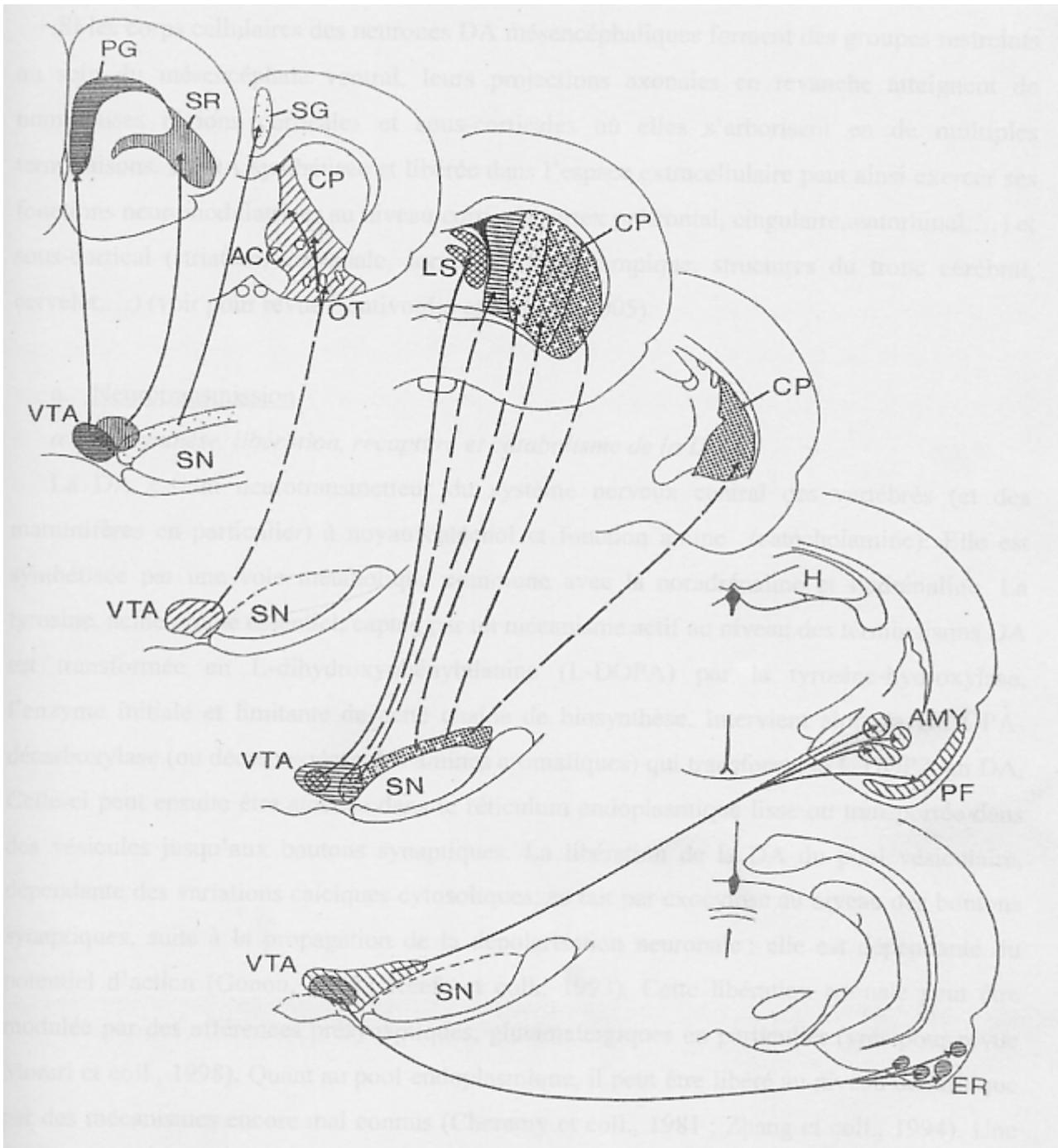


Figure 2 : Organisation des neurones dopaminergiques mésencéphaliques

Principales projection des noyaux dopaminergiques mésencéphaliques vers le cerveau antérieur. La voie nigrostriée prend son origine dans la substance noire tandis que la voie mesocorticolimbique est originaire de l'aire tegmentale ventrale.

Acc : noyau accumbens, AMY : amygdale, ER : cortex entorhinal, H : hippocampe, LS : septum lateral, PF : cortex piriforme, PG : cortex pré-génual, SG : cortex supragénual, SN : substance noire, SR : cortex suprarhinal, TO : tubercules olfactifs, VTA : aire tegmentale ventrale.

(D'après Bjorklund et Lindvall, 1986)

B. Perturbations neurochimiques

1. Hypothèse dopaminergique

La première hypothèse physiopathologique s'intéressant aux systèmes de neurotransmission perturbés dans la schizophrénie fut l'hypothèse d'une hyperactivité dopaminergique. Cette hypothèse a émergé lorsqu'il a été mis en évidence que les effets antipsychotiques des neuroleptiques typiques étaient liés à leur capacité à bloquer les récepteurs post-synaptiques de la dopamine. Preuve supplémentaire, les drogues augmentant la transmission dopaminergique telles que l'amphétamine ou la cocaïne, produisent des symptômes psychotiques chez les sujets sains ou exacerbent les symptômes, notamment positifs, chez les patients schizophrènes (Duncan et al., 1999).

Le système dopaminergique est constitué principalement de deux voies définies en fonction de leurs aires de projection : la voie nigrostriée et la voie mésocorticolimbique (Figure 2). La voie nigrostriée est constituée des neurones dont les corps cellulaires sont situés dans la substance noire compacte et qui innervent via le faisceau median du telencéphale le noyau caudé, le putamen et le globus pallidus et se projettent dans le cortex moteur. Les neurones du système mésocorticolimbique ont leurs corps cellulaires situés dans l'aire tegmentale ventrale et se projettent vers le septum, l'amygdale, l'hippocampe, le noyau accumbens et les régions corticales limbiques, notamment les cortex préfrontal, cingulaire, entorhinal et piriforme. C'est un dysfonctionnement du système mesocorticolimbique qui serait à l'origine de la schizophrénie.

L'hypothèse d'une hyperactivité dopaminergique dans la schizophrénie a été étayée par plusieurs études notamment des études de tomographie par émission de positons (TEP) qui comparent des patients schizophrènes non traités à des sujets sains. Cette étude montre une augmentation des récepteurs D2 au niveau du striatum des patients schizophrènes, une augmentation de la synthèse de dopamine (via une augmentation de l'activité de la DOPA décarboxylase) et une libération plus importante de dopamine en réponse à l'administration d'amphétamines chez les patients schizophrènes (Laruelle et al., 2003).

Au vu de ces études, il est indéniable que la dopamine joue un rôle clé dans la physiopathologie de la schizophrénie. Néanmoins, les neuroleptiques typiques agissant principalement sur les récepteurs D2 de la dopamine ne permettent pas de traiter la totalité des symptômes observés chez les patients et il semble donc évident que d'autres systèmes de neurotransmission soient impliqués.

2. Hypothèse glutamatergique

L'implication du glutamate dans la physiopathologie de la schizophrénie provient de l'observation que la phencyclidine (PCP ou poussière d'ange), un antagoniste non compétitif des récepteurs NMDA du glutamate développé au départ comme un anesthésique, est capable d'induire des psychoses de type schizophrénique chez des individus sains. De plus, la PCP de même que les autres antagonistes non compétitifs tels que la kétamine sont non seulement capable d'induire des symptômes positifs mais également des symptômes négatifs et des troubles cognitifs proches de ceux des patients schizophrènes (Adler et al., 1999; Krystal et al., 1994; Morris et al., 2005). L'ensemble de ces données a amené à émettre l'hypothèse de l'implication d'un hypofonctionnement des récepteurs NMDA du glutamate dans la physiopathologie de la schizophrénie.

Plusieurs études mettent en évidence des perturbations du système glutamatergique chez les patients schizophrènes. En effet, des études post mortem ont identifié une diminution de la densité des récepteurs au glutamate ainsi qu'un changement dans leur composition en sous-unités dans le cortex préfrontal, le thalamus et le lobe temporal des patients schizophrènes (Gao et al., 2000; Ibrahim et al., 2000; Meador-Woodruff and Healy, 2000). Des concentrations plus faibles de glutamate ont également été observées dans le liquide céphalorachidien, le cortex préfrontal et l'hippocampe de patients (Kim et al., 1980; Tsai et al., 1995).

3. Hypothèse sérotoninergique

Outre la dopamine et le glutamate, plusieurs autres systèmes de neurotransmission semblent être perturbés chez les patients schizophrènes. L'un de ces systèmes est particulièrement intéressant du fait de son implication dans le mécanisme d'action des neuroleptiques dit de seconde génération ou atypiques : la sérotonine. En effet, la plupart des neuroleptiques atypiques présentent une action antagoniste vis-à-vis des récepteurs de la sérotonine en particulier de type 5HT_{2A} et améliorent davantage les symptômes en particulier négatifs et des troubles cognitifs (Meltzer and Nash, 1991). De plus, l'un des sites d'action des drogues hallucinogènes telles que le LSD ou la mescaline, induisant des symptômes proches des symptômes positifs de la schizophrénie, se situe au niveau du récepteur 5HT_{2A} (Miyamoto et al., 2003). Enfin, des modifications de la densité des récepteurs de la sérotonine ont été mises en évidence dans le cortex (augmentation du récepteur 5HT_{1A} et diminution du récepteur 5HT_{2A}) suite à des études post-mortem chez les patients schizophrènes (Burnet et al., 1996; Gurevich and Joyce, 1997). L'ensemble de ces données suggère un rôle du système sérotoninergique dans la physiopathologie de la schizophrénie.

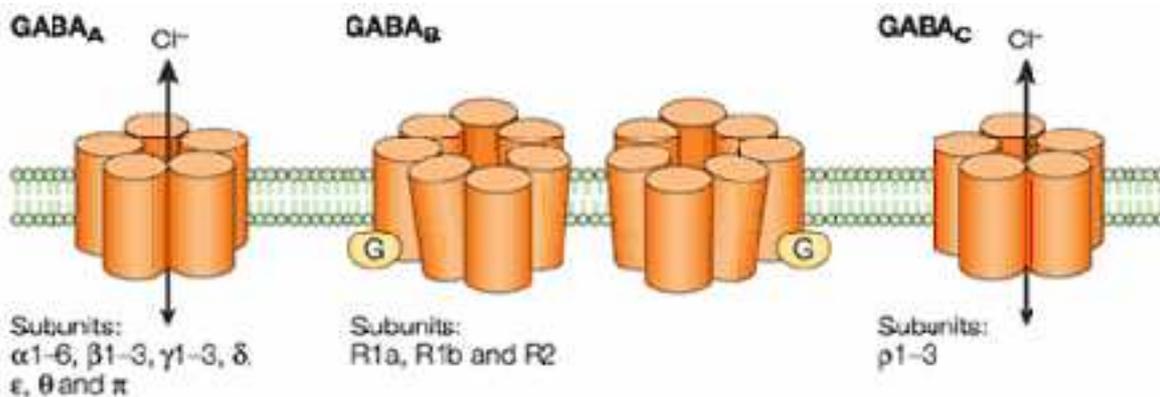
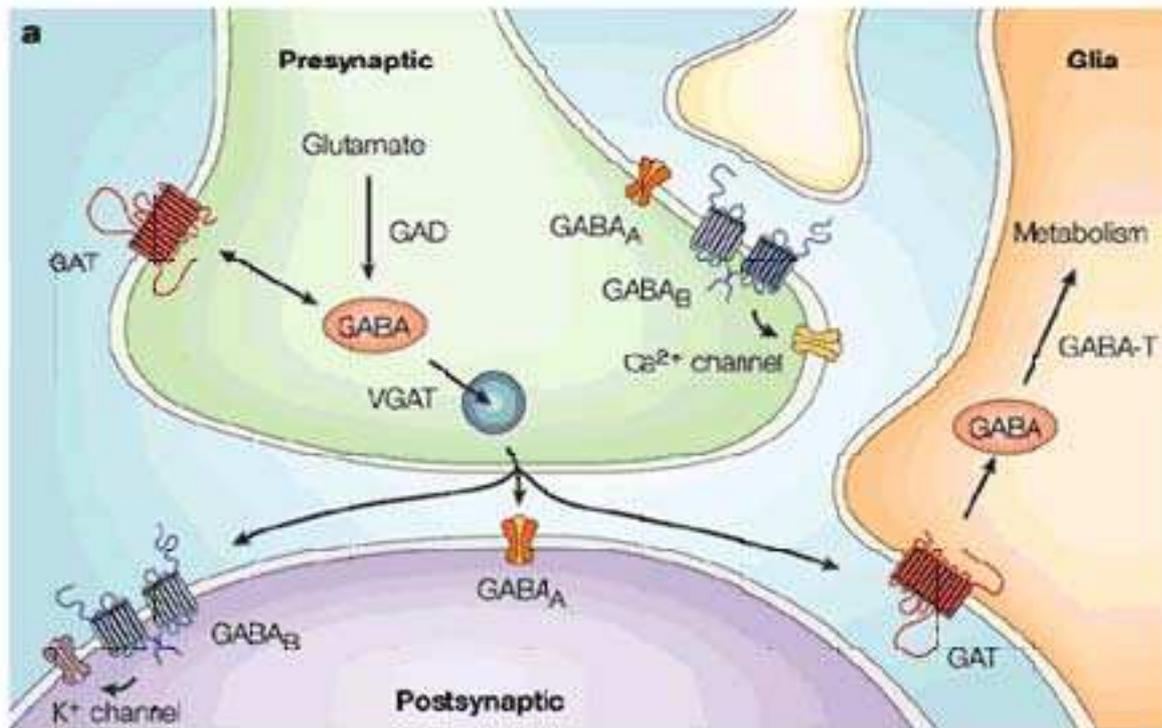


Figure 3 : Schéma représentatif des différents éléments d'une synapse GABAergique

Le GABA est synthétisé à partir du glutamate par la glutamate décarboxylase (GAD), il est libéré dans la fente synaptique via un mécanisme calcium-dépendant, il agit sur les récepteurs pré et post-synaptiques de type GABA_A, GABA_B et GABA_C.

Le GABA peut être recapturé par des transporteurs spécifiques de 4 types (GAT1-4) par le neurone présynaptique ou par les cellules gliales environnantes.

(D'après Owens et al., 2002)

C. Neurotransmission GABAergique et schizophrénie

1. Le GABA : généralités

L'acide gamma-aminobutyrique (GABA) est le principal neurotransmetteur inhibiteur du système nerveux central. Il est synthétisé à partir du L-glutamate par un processus de décarboxylation par l'enzyme glutamate décarboxylase (GAD). Cette enzyme existe sous deux formes distinctes, GAD65 et GAD67, différant par leur séquence en acides aminés, leur poids moléculaire et leur distribution intracellulaire. En effet, la GAD65 est principalement exprimée dans les axones et les dendrites et est impliquée majoritairement dans la synthèse du GABA vésiculaire tandis que la GAD67 est essentiellement exprimée dans les corps cellulaires et entre en jeu dans la synthèse du GABA cytosolique. Après sa libération dans la fente synaptique via un mécanisme calcium-dépendant, il est recapturé par des transporteurs (gat1-4) selon un processus sodium et chlorure dépendant dans le neurone présynaptique et les cellules gliales avoisinantes. Les récepteurs post-synaptiques du GABA sont de trois types : les récepteurs GABA_A, GABA_B et GABA_C. Les récepteurs GABA_A et GABA_C sont des récepteurs ionotropiques constitués de cinq sous-unités formant un canal d'entrée pour les ions chlorure tandis que le sous-type GABA_B est un récepteur métabotrope couplé à une protéine G agissant principalement sur les canaux potassiques ((Wassef et al., 2003), Figure 3).

2. Les interneurones GABA

C'est Ramon y Cajal qui, par la technique d'imprégnation de Golgi, réalisa la première description des différentes sous-populations d'interneurones existant dans le cortex et l'hippocampe. Plus récemment, il a été montré que ces différents sous-types morphologiques différaient également par leur distribution, leur connectivité, leur neurochimie et leurs propriétés électrophysiologiques (Freund and Buzsaki, 1996). Ces interneurones peuvent également être classés en fonction de leur expression de marqueurs neurochimiques tels que les protéines liant le calcium (calbindine, calrétinine, parvalbumine) et les neuropeptides (somatostatine, cholecystokinine, neuropeptide Y,...). Nous ne parlerons ici que des sous-types exprimant les protéines liant le calcium qui sont principalement impliqués dans la schizophrénie (Figure 4).

La calbindine est majoritairement exprimée par les interneurones dits en « double bouquet », qui forment des synapses avec les prolongements dendritiques des cellules pyramidales ainsi qu'avec d'autres interneurones. D'un point de vue électrophysiologique, les interneurones calbindine positifs sont caractérisés par des décharges à bas seuil et une capacité d'adaptation de leur fréquence de décharges. La calrétinine est également majoritairement

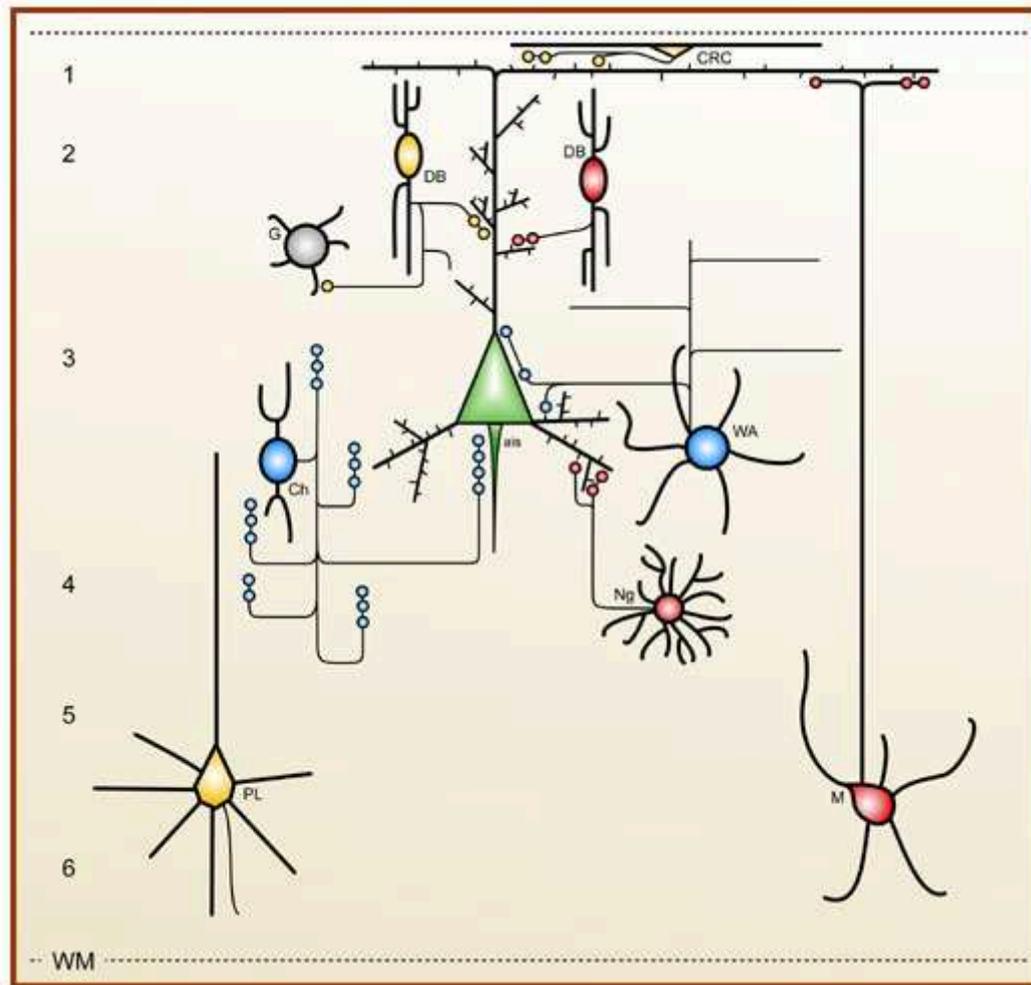


Figure 4 : Représentation schématique des différents types d'interneurones GABAergiques et de leurs connexions synaptiques avec une cellule pyramidale

La cellule pyramidale (en vert) reçoit des projections de plusieurs types d'interneurones GABAergique qui expriment la parvalbumine (bleu), la calrétinine (rouge) et la calbindine (jaune) dans le cortex préfrontal dorsolatéral des primates.

Abréviations : ais : segment initial de l'axone ; CRC : cellules de Cajal-Retzius ; Ch : cellules en chandelier ; DB : cellules en double bouquet ; Ng: interneurones neurogliaformes ; WA : interneurones en panier ; M : interneurones de Martinotti

(Reproduit de Lewis et al., 2005.)

exprimée par des interneurons de type « double bouquet » mais qui sont classés d'un point de vue électrophysiologique dans la catégorie des neurones à décharges régulières. Enfin, les neurones exprimant la parvalbumine, sont majoritairement de type neurones à chandelier ou à panier qui forment des synapses avec le segment initial de l'axone des cellules pyramidales. D'un point de vue électrophysiologique, ces interneurons sont dits à décharges rapides et ne présentent pas d'adaptation de leur fréquence de décharge (Benes and Berretta, 2001; Lewis et al., 2005).

3. Perturbation du système GABA dans la schizophrénie

La première observation d'une perturbation du système GABA chez les patients schizophrènes a été obtenue à la fin des années 70 par des études post-mortem suggérant une diminution de l'activité GAD dans le cortex et du GABA dans le noyau accumbens et le thalamus de patients atteints de schizophrénie (Bird et al., 1978). Plus récemment, des études séparant les deux isoformes de la GAD, GAD65 et GAD67, ont donné des arguments en faveur d'une perturbation de la GAD67 uniquement. En effet, une diminution de l'expression de GAD67 a pu être observée dans le cortex préfrontal (Akbarian et al., 1995; Guidotti et al., 2000), l'hippocampe (Heckers and Konradi, 2002) et le cortex temporal (Impagnatiello et al., 1998) de patients schizophrènes. De plus, ces modifications peuvent être retrouvées chez des patients non traités suggérant ainsi qu'elles ne sont pas dues à un effet secondaire du traitement (Guidotti et al., 2005; Veldic et al., 2005). De plus, une diminution de l'expression de la parvalbumine dans les interneurons est observée dans le cortex préfrontal, particulièrement les couches III et IV (Reynolds and Beasley, 2001) et l'hippocampe (Zhang et al., 2002) des patients. Outre l'enzyme de synthèse du GABA et les interneurons contenant la parvalbumine, on note également des perturbations à d'autres niveaux du système. En effet, le gat-1 semble également diminué chez les patients en particulier au niveau des terminaisons nerveuses des cellules en chandelier, cellules qui justement expriment la parvalbumine (Volk and Lewis, 2002).

Au niveau post-synaptique, des études de binding utilisant un agoniste marqué spécifique du récepteur GABA_A, le muscimol, ont montré une augmentation de la densité de ces récepteurs dans le cortex cingulaire (Benes et al., 1992), le cortex préfrontal (Benes et al., 1996; Dean et al., 1999) et l'hippocampe (Benes et al., 1996) de patients schizophrènes. Des changements de la structure de ces récepteurs sont également observés avec en particulier une augmentation des sous-unités $\alpha 1$, $\alpha 2$ et $\alpha 5$ dans le cortex préfrontal (Impagnatiello et al., 1998; Ishikawa et al., 2004; Lewis et al., 2004).

L'ensemble de ces données suggère une diminution de la neurotransmission GABAergique chez les patients schizophrènes. L'augmentation du nombre de récepteurs GABA_A et la diminution du

transporteur gat-1 peuvent paraître contradictoires puisqu'elles suggèrent plutôt une augmentation de cette neurotransmission. Néanmoins, plusieurs études donnent des arguments pour penser que cette augmentation serait une conséquence compensatoire de la diminution de la neurotransmission GABA (Nyiri et al., 2001).

La schizophrénie reste à ce jour une pathologie complexe qui comme expliqué précédemment implique plusieurs systèmes de neurotransmission. De plus, les perturbations observées, que ce soit au niveau neuroanatomique ou des systèmes de neurotransmission, sont le plus souvent subtiles et peu spécifiques de la pathologie. Il reste donc difficile de proposer une cause ou d'impliquer un système pour expliquer la symptomatologie observée dans cette pathologie. Il est de ce fait plus probable que se soit l'interaction de l'ensemble des perturbations observées dans ces systèmes qui soit à l'origine de l'apparition des divers symptômes et troubles cognitifs observés dans cette pathologie.

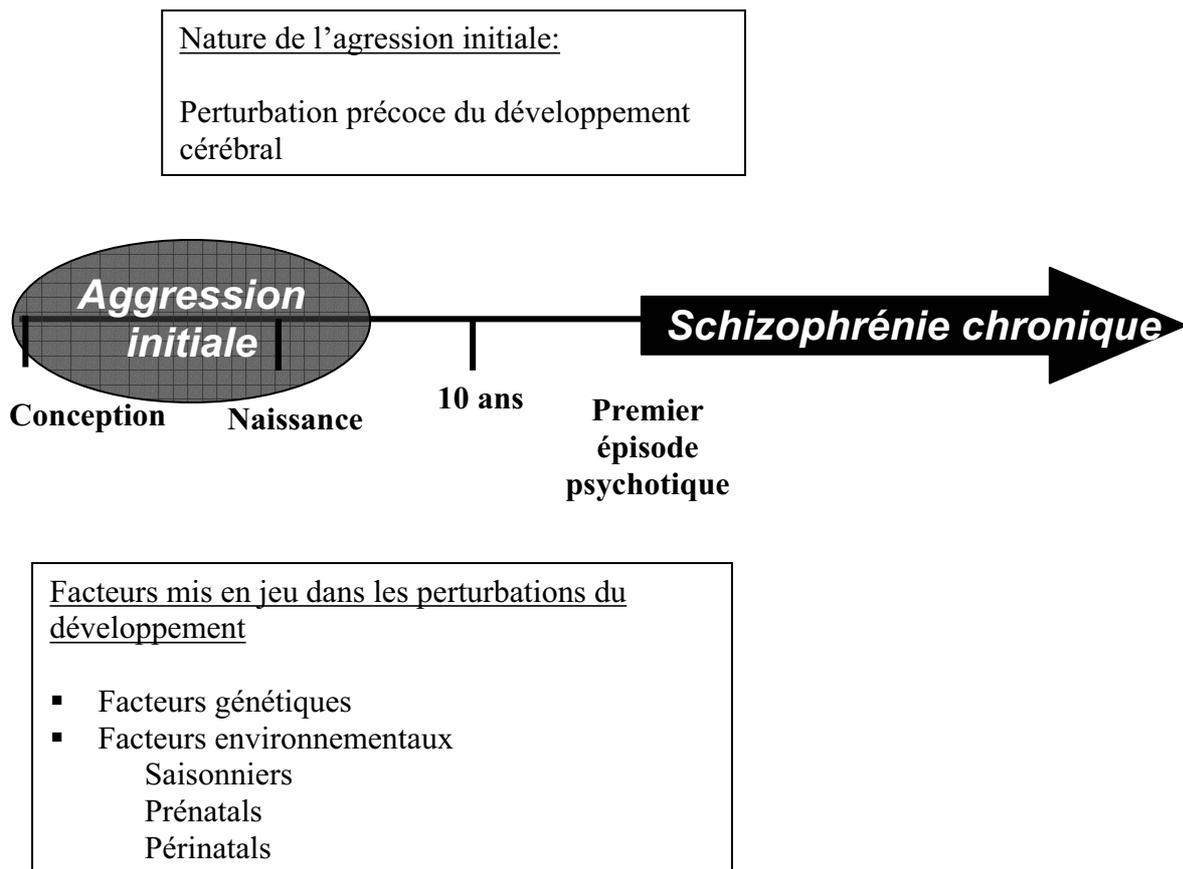


Figure 5 : Hypothèse neurodéveloppementale de la schizophrénie

IV. La schizophrénie : un trouble du développement cérébral

La schizophrénie est un trouble complexe dont l'étiologie exacte reste à l'heure actuelle encore inconnue. Depuis ces vingt dernières années, l'hypothèse expliquant la schizophrénie comme un trouble du neurodéveloppement à acquis un intérêt grandissant. Cette hypothèse, proposé par Weinberger en 1987, postule qu'une perturbation initiale du développement cérébral, considérée comme une « agression initiale », bien avant la période d'apparition des symptômes serait responsable d'une vulnérabilité favorisant chez le jeune adulte l'apparition des symptômes (Figure 5). Cette perturbation initiale du neurodéveloppement serait due à une combinaison de facteurs génétiques et environnementaux (Harrison, 2007; Rapoport et al., 2005).

A. Perturbations précoces du développement cérébral

1. Facteurs génétiques

Des études réalisées sur des familles de patients et des jumeaux entre 1916 et 1989 ont clairement démontré un rôle de facteurs génétiques dans la schizophrénie. En effet, alors que la prévalence de la maladie est fixe dans la population générale (environ 1%), elle est augmentée dans les familles présentant un patient schizophrène (Figure 6). En effet, le risque de développer une schizophrénie est d'environ 2% pour des liens de parenté au 3^{ème} degré (cousins), 2 à 6% pour des liens de parenté au 2^{ème} degré (oncle, petits-enfants, demi-frères) et va jusqu'à 12 à 17% pour les liens de parenté au 1^{er} degré (enfant, frères). De plus, les études chez les jumeaux dizygotes et monozygotes ont démontré une concordance pour la schizophrénie respectivement de 17% et 30 à 50% (Gottesman, 1991). Enfin des études d'adoption ont prouvé que le risque de schizophrénie était bien lié à la présence de facteurs génétiques chez les parents biologiques et non au contact avec un individu malade (Heston, 1966; Kety, 1988).

De nombreux gènes ont été suspectés de jouer un rôle dans la maladie (Harrison and Weinberger, 2005), parmi lesquels certains semblent être de bons candidats du fait de leur implication soit dans les systèmes de neurotransmission perturbés, soit dans le développement cérébral. Les principaux ayant été identifiés sont les suivants :

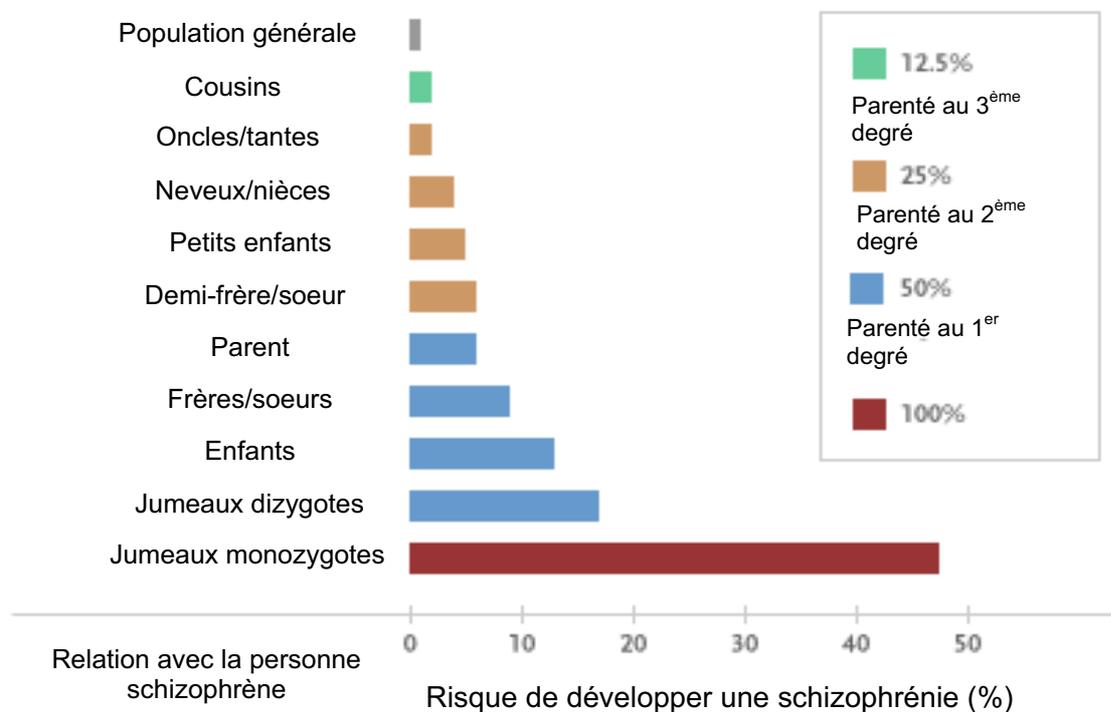


Figure 6 : Risque de développer une schizophrénie en fonction du lien de parenté et du pourcentage de gènes partagés.
 (D'après Gottesman, 1991)

- La catéchol-O-méthyl transférase (COMT) :

Ce gène est d'un intérêt particulier puisqu'il code pour l'enzyme COMT impliquée dans le métabolisme des catécholamines dont la dopamine. De plus, ce gène est situé sur le chromosome 22q11 qui, lorsqu'il est délété, produit un syndrome complexe dont les manifestations psychiatriques majeures sont la schizophrénie (prévalence estimée à 25%) et d'autres psychoses (Williams et al., 2007). Enfin, le polymorphisme fonctionnel de ce gène (une valine à la place d'une méthionie sur le codon 158) serait associé à un déficit dans la fonction du cortex préfrontal (Malhotra et al., 2002) et à des performances plus faibles dans plusieurs tests neurocognitifs (Bilder et al., 2002).

- DTNBP1 (dystobrevin binding protein 1) :

Ce gène code pour une protéine, communément appelé dysbindine, qui est une composante du complexe protéique dystrophine retrouvé dans les cellules musculaires et dans les neurones pré et post-synaptiques, en particulier glutamatergiques. Une diminution de l'expression de ce gène a été caractérisée chez les patients dans l'hippocampe (Talbot et al., 2004) et dans le cortex préfrontal (Weickert et al., 2004). Il a de plus été suggéré que ces diminutions d'expression pourraient être impliquées dans les fonctions du cortex préfrontal (Fallgatter et al., 2006) et les symptômes négatifs de la schizophrénie (DeRosse et al., 2006).

- NRG1 (neuregulin 1) :

Ce gène, placé sur le chromosome 8 code pour la neureguline 1, une protéine fortement impliquée dans le développement cérébral, en particulier dans la migration neuronale, la guidance axonale et la formation des synapses, ainsi que dans la plasticité synaptique dans le cerveau mature (Mei and Xiong, 2008). Chez les patients schizophrènes, une expression anormale de ce gène est observée dans l'hippocampe et le cortex préfrontal (Chong et al., 2008; Law et al., 2006).

- RGS4 (regulator of G-protein signalling 4):

La protéine RSG4 joue un rôle dans la modulation de la neurotransmission résultant de l'activation de récepteur couplé aux protéines G. De plus, l'expression de ce gène serait modifiée chez les patients schizophrènes aussi bien au niveau de l'ARNm (Mirnics et al., 2001) et de la protéine (Erdely et al., 2006).

- DISC1 (disrupted-in-schizophrenia 1) :

L'implication de ce gène a été suggérée pour la première fois par St Clair et collaborateurs (St Clair et al., 1990) au travers de l'étude d'une famille écossaise dans laquelle une altération de ce gène était fortement liée à des symptômes schizophrènes, dépressif ou bipolaire. Cette protéine interagirait avec différentes protéines du cytosquelette et serait impliquée dans la croissance des neurites, la migration neuronale et la neurogenèse (Hennah et al., 2006).

- DAAO (D-amino-acid oxydase) :

Cette protéine serait impliquée dans le métabolisme de la D-sérine, un agoniste du site glycine des récepteurs NMDA. Des études de liaison ont révélé une association entre un polymorphisme de ce gène et le développement d'une schizophrénie (Chumakov et al., 2002) .

- Autres gènes (Harrison and Weinberger, 2005)

D'autres gènes ont également été identifiés par les études de liaison génétique mais semblent moins répliqués. On note dans cette catégorie le gène PPP3C, PRODH et CHRNA7.

Le gène PPP3C code pour une sous-unité de la calcineurine qui serait impliquée dans la régulation de la signalisation dopaminergique et la plasticité synaptique.

La délétion du gène PRODH, codant pour la proline déshydrogénase, chez des souris induit des perturbations de l'intégration sensorimotrice, le rendant pertinent pour la schizophrénie.

Enfin, le CHRNA7, codant pour le récepteur nicotinique $\alpha 7$, jouerait un rôle dans les processus d'apprentissage et la plasticité neuronale.

L'ensemble des résultats de ces études démontre clairement l'implication de facteurs génétiques dans la schizophrénie. En effet, il est estimé que la schizophrénie serait héritée dans environ 80% des cas (Sullivan et al., 2003). Néanmoins, une méta-analyse récente de la littérature suggère que pour la plupart des gènes candidats cités plus haut, l'association avec la schizophrénie reste controversée (Burmeister et al., 2008). Enfin, ces résultats montrent également que la schizophrénie est une pathologie multifactorielle (le taux de concordance chez les jumeaux monozygotes n'étant que de 50%) qui impliquerait soit :

- 1) l'action concertée de plusieurs gènes
- 2) l'action d'un seul gène variable suivant les patients associée avec des facteurs environnementaux favorisant
- 3) une agression initiale perturbatrice du développement associée ou non à des facteurs génétiques.

2. Facteurs environnementaux

Les études génétiques précédemment décrites démontrent clairement l'implication de gènes de susceptibilité dans la schizophrénie. Néanmoins, ils ne semblent pas suffisants pour expliquer complètement cette maladie. Plusieurs études s'intéressant à l'histoire clinique des patients schizophrènes tendent à impliquer une agression environnementale durant la vie prénatale ou postnatale précoce comme un facteur de risque de la schizophrénie, plus particulièrement au cours du second trimestre de grossesse (Howes et al., 2004). Cette atteinte très précoce entraînerait des perturbations du développement cérébral aboutissant à une fragilité de l'individu pour cette pathologie. Ces facteurs sont principalement de trois types : saisonniers, prénatals ou périnatals.

2.1 Les facteurs saisonniers

Des études épidémiologiques ont permis de mettre en évidence une corrélation entre la date et le lieu de naissance et le risque de développer une schizophrénie. En effet, le nombre de futurs malades serait plus important pour des naissances entre le mois de janvier et d'avril dans l'hémisphère nord et le mois de juillet à septembre dans l'hémisphère sud. Inversement, ces variations dans l'incidence de la maladie en fonction du mois de naissance ne sont pas observées dans les régions équatoriales. Ces variations pourraient être du à des facteurs météorologiques, infectieux ou nutritionnels (Tochigi et al., 2004) suggérant ainsi que ces facteurs pourraient affecter le développement prénatal.

Une corrélation a également pu être mise en évidence avec l'urbanisation. En effet, le taux de schizophrénie et d'autres psychoses semblent évoluer parallèlement avec la taille de la ville de naissance (Pedersen and Mortensen, 2001). De plus, le fait d'habiter dans une grande ville durant les 15 premières années de vie est associé à un risque augmenté de schizophrénie (Pedersen and Mortensen, 2006). Les raisons exactes de cette différence liée à l'urbanisation ne sont pas complètement connues mais des facteurs tels que le bruit excessif, la pollution, ... pourraient expliquer ce résultat.

2.2 Les facteurs prénatals

Les facteurs prénatals de susceptibilité pour la schizophrénie sont principalement de deux types : l'exposition à des agents infectieux au cours de la grossesse et l'alimentation maternelle.

La saisonnalité des naissances de futurs malades observée dans la schizophrénie a amené à envisager une implication de l'exposition à des agents infectieux au cours de la grossesse comme un facteur de susceptibilité pour cette maladie. En effet, des études montrent des prévalences élevées pour la maladie dans les populations exposées ou virus de la grippe ou à des virus agissant plus directement sur le cerveau tels que la méningite, la poliomyélite et la rubéole (Brown and Susser, 2002). Plusieurs mécanismes ont été suggérés pour expliquer l'effet de ces infections sur le développement fœtal, notamment un effet tératogène de l'hyperthermie maternelle (Edwards, 1986), un effet délétère de la médication (Lynberg et al., 1994) ou de la réaction inflammatoire par l'intermédiaire des cytokines (Nelson et al., 1998).

Plusieurs études suggèrent également une influence de l'alimentation maternelle sur le risque de développer une schizophrénie. En effet, il a été montré, durant une période de famine en Hollande entre 1944-1945, que les enfants nés d'une mère ayant subi une carence nutritionnelle sévère présentaient deux fois plus de risques de développer une schizophrénie

AGE D'APPARITION DES SYMPTOMES

- Age d'apparition tardif à l'adolescence ou chez le jeune adulte

ANOMALIES NEUROANATOMIQUES

- présentes dès le premier épisode psychotique
- n'évoluent pas avec la progression de la maladie
- suggère une perturbation du développement
 - mauvais placement de certains neurones
 - Taille anormale des corps cellulaires

ANOMALIES PRECOCES

- Neuromotrices : retard de la marche
- Comportementales : déficit social
- Intellectuelle
- Présentes bien avant l'apparition des symptômes

ANOMALIES PHYSIQUES MINEURES

- Agénésie du corps calleux
- Perturbations des dermoglyphes
- Diminution de la gyrification corticale

DONNEES EPIDEMIOLOGIQUES

Augmentation du risque de schizophrénie si :

- Exposition à des agents infectieux au cours de la grossesse
- Complication obstétricale
- Naissance dans une grande ville
- Naissance durant l'hiver ou le printemps

Tableau 3 : Données en faveur de l'hypothèse neurodéveloppementale de la schizophrénie

(Susser et al., 1998). Plus particulièrement, l'hypothèse d'une carence en vitamine D, une hormone stéroïde synthétisée à partir du cholestérol et impliquée dans le croissance et la prolifération cellulaire et le développement fœtal, a été suggérée (McGrath, 1999).

2.3 Les facteurs périnataux

Une des premières études s'intéressant à l'histoire clinique d'une population dite « à risque de schizophrénie » a permis de mettre en évidence que près de 70% des individus malades avaient souffert d'une ou plusieurs complications durant la grossesse ou l'accouchement tandis que ce taux n'était que de 33% chez les individus sains (Mednick, 1970). Plus récemment une méta-analyse sur près de 2000 patients schizophrènes a permis de classer ces complications en 3 catégories (Cannon et al., 2002) :

- les complications durant la grossesse : diabète, incompatibilité rhésus foeto-maternelle, saignement intra-utérin,...
- les anomalies du développement fœtal : faible poids à la naissance, faible circonférence crânienne
- complications à la naissance : anoxie, accouchement par césarienne, atonie utérine,....

Ces complications induiraient une perturbation du développement cérébral par l'hypoxie qu'elles induisent au niveau cérébral, cette hypoxie qui pourrait expliquer certaines des anomalies corticales et hippocampiques observées chez les patients (Cannon et al., 2002).

Au travers de ces données, il apparaît clairement qu'une perturbation précoce du développement cérébral, qu'elle soit génétique ou liée à des facteurs environnementaux, conduit à une vulnérabilité pour le développement d'une schizophrénie chez le jeune adulte.

B. Données cliniques

L'hypothèse neurodéveloppementale de la schizophrénie s'explique en partie par la vulnérabilité provoquée par l'atteinte précoce du développement cérébral mais se base également sur plusieurs autres arguments apportés par des observations cliniques de patients schizophrènes ((Harrison, 1997; Rapoport et al., 2005) ; Tableau 3) :

- L'âge d'apparition tardif des symptômes, à l'adolescence ou à l'âge adulte
- Des anomalies neuroanatomiques et des troubles cognitifs sont observés chez les patients dès le premier épisode psychotique.

- Les changements macroscopiques observés chez les patients ; notamment le mauvais placement de certains neurones, leur taille anormale, etc.... suggèrent une perturbation du développement cérébral.
- Les études histologiques n'ont révélé aucune gliose dans le cerveau des patients schizophrènes excluant ainsi une origine neurodégénérative.
- La présence d'anomalies neuromotrices (retard de la marche), comportementales (déficit social) et intellectuelles chez les enfants suggèrent une perturbation du cerveau présente bien avant l'apparition de la maladie.
- Les patients schizophrènes présentent une incidence plus grande d'anomalies physiques (perturbation des lignes visibles sur la peau des mains et des pieds) et cérébrales mineures (agénésie du corps calleux) indicatives d'une perturbation du développement in utéro.

C. La conséquence de cette perturbation précoce du neurodéveloppement: une dysconnexion ?

1. L'hypothèse de dysconnexion

L'hypothèse de dysconnexion suggère que la schizophrénie pourrait être interprétée comme une altération de l'intégration fonctionnelle dans le cerveau (Friston, 1998; Friston, 2002). Le terme d'intégration fonctionnelle fait référence à la communication entre des populations neuronales et/ou des aires cérébrales, nécessaire à l'établissement de réponses sensorimotrices adaptées et à la cognition. Cette communication est directement liée aux connexions anatomiques présentes entre ces populations et/ou aires cérébrales. Nous distinguerons dans cette partie deux types de perturbations de cette communication : une perturbation anatomique et une perturbation fonctionnelle.

2. Perturbation anatomique de la connectivité

Ces perturbations peuvent se situer à trois niveaux :

- 1) la connectivité locale : à ce niveau la connectivité serait réduite en raison d'une diminution du nombre de synapses
- 2) La connectivité entre structures cérébrales : à ce niveau les perturbations seraient liées à des anomalies des grands faisceaux de fibres blanches
- 3) La connectivité erronée, qui suppose une connexion des neurones avec de mauvaises cibles.

2.1 La connectivité locale

L'étude de la connectivité locale s'intéresse à l'environnement direct des neurones au sein d'une structure donnée et plus particulièrement aux connexions synaptiques de ces neurones.

La diminution du volume de la substance grise dans les lobes temporaux, frontaux et pariétaux ainsi que dans l'hippocampe est un résultat fréquemment retrouvé chez les patients schizophrènes dès le premier épisode psychotique (Shenton et al., 2001) De plus ces diminutions de volume semblent être évolutives avec la maladie. En effet, la diminution du volume cérébral est un phénomène physiologique lié à l'âge mais semble être plus rapide chez les patients que chez les sujets sains (Foucher and Luck, 2006; Thompson et al., 2001). Cette diminution du volume de la substance grise ne serait pas liée à une perte des neurones (absence de gliose, peu de diminution du nombre de neurones démontrées) mais plutôt à une réduction du neuropile. Cette diminution implique, par voie de conséquence, une diminution des connexions synaptiques comme l'atteste la réduction du nombre des épines dendritiques ainsi que les diminutions d'expression de nombreuses protéines synaptiques (Harrison, 1999).

Ainsi la connectivité locale semble diminuée chez les patients schizophrènes

2.2 La connectivité entre les structures cérébrales

La dilatation des ventricules constitue l'anomalie la plus robuste observée chez les patients schizophrènes. L'importance de cette diminution ne peut s'expliquer uniquement par les réductions modérées observées au niveau de la substance grise et suggère donc également la présence d'une diminution de la substance blanche. Des études de morphométrie utilisant le voxel tendent à montrer que cette diminution serait particulièrement observée dans la région frontale et le corps calleux (Foucher and Luck, 2006). De plus, des études utilisant une technique d'imagerie spécifique de la substance blanche, le tenseur de diffusion, révèle des anomalies des faisceaux de substance blanche dans de nombreuses structures cérébrales (Kubicki et al., 2007). Enfin, des anomalies dans la fonction des oligodendrocytes, cellules responsables de la myélinisation des axones, est également mise en évidence chez les patients (Tkachev et al., 2003) de même que des anomalies du métabolisme de la myéline (Foong et al., 2000).

L'ensemble de ces données suggère des perturbations anatomiques de la substance blanche, non pas dans le sens d'une perte des connexions mais plutôt d'une diminution du volume de la gaine de myéline, pouvant donc sous-tendre une perturbation de la communication entre les structures cérébrales

2.3 La connectivité erronée

La connectivité erronée serait due à la connexion des neurones avec une mauvaise cible. En effet, la persistance de neurones issus de la sous-plaque corticale est observée chez près de 30% des patients schizophrènes pouvant laisser supposer des connexions persistantes avec ces neurones. De même, des perturbations de la lamination corticale ont été observées dans le lobe frontal et temporal des patients suggérant à nouveau des connexions erronées (Akbarian et al., 1993a; Akbarian et al., 1993b). Néanmoins, cette hypothèse reste spéculative et les résultats peu reproduits.

3. Perturbation fonctionnelle de la connectivité

La connectivité fonctionnelle serait interprétée et mesurée comme une coordination anormale entre neurones au niveau local ou entre structures cérébrales et sous-tendrait donc les processus d'intégration fonctionnelle important pour la mise en place de réponse sensorimotrices adaptées et la cognition.

De telles perturbations sont observées chez les patients schizophrènes en particulier entre les régions frontales et temporales qui présentent une synchronisation anormale (Friston et al., 1996). De plus, ces observations ont pu être mises en relation avec les symptômes de la schizophrénie. En effet, une étude d'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) et deux études d'électroencéphalographie (EEG) soulignent que moins le cortex frontal est fonctionnellement dépendant du cortex temporal, plus le patient est sujet à des hallucinations de type verbal (Ford et al., 2002; Lawrie et al., 2002; Norman et al., 1997). Ces perturbations seraient également observées dans d'autres circuits tels que le circuit cerebello-thalamo-cortical (Andreasen, 1999).

Ces perturbations de la connectivité fonctionnelle peuvent être expliquées par les perturbations anatomiques de la substance blanche (cf. paragraphe précédent) mais serait dans l'hypothèse développée par Friston (Friston, 1998) plutôt liée à une perturbation de la plasticité synaptique. En effet, Friston suppose que les perturbations observées chez les patients seraient liées à une altération de la modulation de l'activité synaptique en particulier dans les systèmes impliqués dans les émotions, l'apprentissage et la mémoire (Friston, 1998; Friston, 2002). Cette hypothèse semble pertinente pour plusieurs raisons :

- Les systèmes de neurotransmission perturbés dans la schizophrénie, en particulier les systèmes monoaminergiques (dopamine et sérotonine) sont connus pour moduler l'efficacité synaptique.
- Les structures cérébrales perturbées chez les patients schizophrènes sont généralement des structures présentant un haut degré de plasticité (cortex temporal, préfrontal et hippocampe).

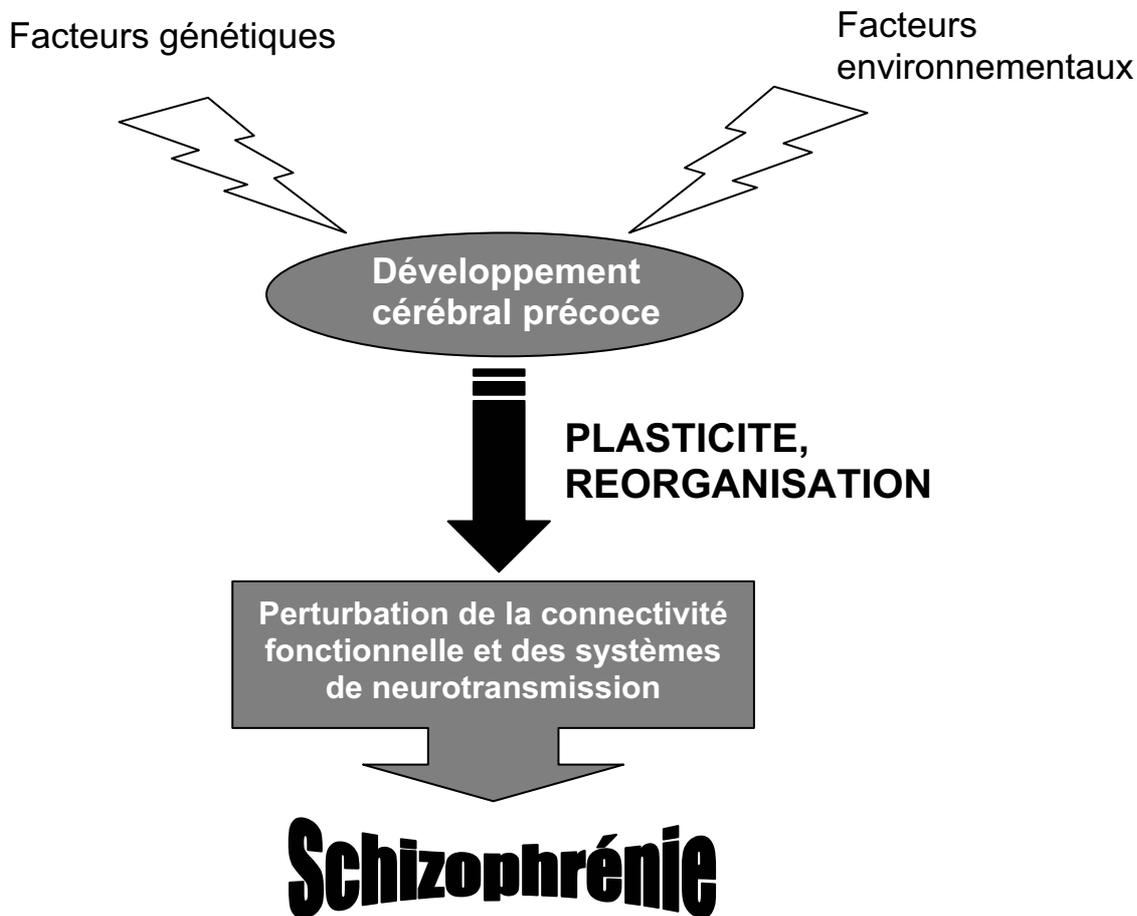


Figure 7 : Hypothèse de modèle physiopathologique pour la schizophrénie

Des facteurs internes tels que le patrimoine génétique, ou des facteurs environnementaux pourraient agir seuls ou de concert pour perturber le développement cérébral précoce. Cette perturbation va induire des processus de plasticité et de réorganisation anormaux qui aboutiront à des perturbations de la connectivité fonctionnelle et des systèmes de neurotransmission. L'ensemble de ces perturbations aboutit à l'expression clinique chez le jeune adulte des symptômes caractéristiques de la schizophrénie.

- Des données histopathologiques suggèrent une perturbation de cette plasticité chez les patients schizophrènes
- Cette hypothèse permettrait d'intégrer l'action de facteurs environnementaux déclencheurs dans les processus de mise en place tardive des symptômes.

L'ensemble de ces données qu'elles soient anatomiques ou fonctionnelles semble fortement impliquer une perturbation de la communication entre les différentes aires cérébrales dans la physiopathologie de la schizophrénie.

L'hypothèse neurodéveloppementale est actuellement la seule hypothèse permettant de proposer un modèle physiopathologique complet de la schizophrénie (Figure 7).

Dans ce modèle, des facteurs internes tels que le patrimoine génétique ou des facteurs externes telles que des complications pré ou périnatales pourraient agir seuls ou de concert et perturber le développement du cerveau. Cette « agression initiale » du cerveau induirait à un trouble précoce de la maturation du cortex cérébral et de l'hippocampe bien avant l'apparition des premiers symptômes. Cette perturbation aboutissant finalement à une perturbation de la connectivité fonctionnelle, pouvant expliquer les symptômes, et dans laquelle la plasticité synaptique jouerait un rôle clé.

Signes cliniques de la schizophrénie	Modélisation animale
Hyperréactivité aux psychostimulants	Hyperlocomotion sous apomorphine Amphétamine,
Hyperréactivité au stress	Hyperlocomotion dans un environnement nouveau ou ouvert
Stéréotypies	Stéréotypies induites par l'apomorphine
Les antagonistes NMDA génèrent des symptômes chez les patients en remission	Locomotion induite par les antagonistes NMDA (PCP, kétamine)
Retrait social	Mesure de l'interaction avec les congénères
Anhédonie	Diminution des propriétés renforçantes des drogues d'abus ou de récompense naturelle
Déficits attentionnels	Déficit d'inhibition latente
Déficits de traitement et d'intégration de l'information	Déficit dans l'inhibition du reflexe de sursaut par un prepulse
Déficits de mémoire	Déficits dans les tests classiques de mémoire : labyrinthe en T, labyrinthe à 8 branches, piscine de Morris

Tableau 4 : Parallèles entre les symptômes cliniques des patients schizophrènes et les perturbations comportementales mesurables chez l'animal
(D'après Lipska-Weinberger, 2000)

V. Modélisation animale

Une amélioration de la prise en charge des pathologies mentales en général et de la schizophrénie en particulier passe par l'identification des causes de la maladie et des mécanismes physiopathologiques mis en jeu dans la symptomatologie et la mise en place de la maladie. L'identification de ces différents éléments devrait permettre d'identifier et de tester de nouveaux traitements voire de mettre en place des stratégies de prévention. L'utilisation de modèles animaux joue un rôle clé dans ces recherches d'une part grâce à la possibilité d'utiliser des techniques plus invasives que chez l'homme et d'autre part grâce à la possibilité de travailler avant l'apparition des symptômes. Dans ce chapitre nous nous intéresserons tout d'abord à la manière de modéliser la schizophrénie puis aux différents types de modèles connus. Enfin, nous décrirons plus précisément le modèle Lipska-Weinberger auquel nous nous sommes intéressés.

A. Comment modéliser la schizophrénie ?

L'utilisation de modèles animaux est reconnue comme valide dans la plupart des pathologies cérébrales mais reste néanmoins controversée pour l'étude des pathologies mentales ou plus particulièrement de la schizophrénie. En effet, la schizophrénie est une maladie complexe dont l'origine est inconnue et dont les symptômes principaux sont purement liés à l'espèce humaine (hallucinations, délire, troubles de la pensée et du discours) et semblent donc impossibles à modéliser chez l'animal. De plus, des marqueurs neuropathologiques clairs tels que ceux observés dans la maladie d'Alzheimer ou la sclérose latérale amyotrophique ne sont pas réellement identifiés à l'heure actuelle ce qui complique la validation de ces modèles.

Malgré ces difficultés, des modèles animaux de schizophrénie ont vu le jour et sont essentiellement basés sur l'utilisation de tests comportementaux qui miment certains symptômes de la pathologie (sensibilité aux psychostimulants, agitation psychomotrice, anhédonie,...) ainsi que les déficits cognitifs (déficit de mémoire, d'attention,...) (Arguello and Gogos, 2006) ; Tableau 4)

1. Modélisation des symptômes positifs et négatifs

La modélisation des symptômes positifs de la schizophrénie tels que les hallucinations et le délire restent actuellement impossibles. Néanmoins, l'hyperréactivité au stress et aux psychostimulants sont des symptômes qui peuvent être modélisés chez l'animal (Lipska and

Weinberger, 2000). Cette modélisation passe en général chez l'animal par une mesure de l'activité locomotrice suite au placement dans un environnement nouveau ou ouvert (open field), ou suite à l'injection d'un psychostimulant (amphétamines, apomorphine, ...).

En ce qui concerne, les symptômes négatifs, les deux paramètres les plus fréquemment modélisés sont le retrait social et l'anhédonie. Le retrait social est généralement évalué par une mesure de l'interaction avec les congénères tandis que l'anhédonie est modélisée par une diminution des propriétés renforçantes des drogues d'abus ou de récompense naturelle (Nestler et al., 2002).

2. Modélisation des déficits cognitifs

Des déficits de mémoire, d'attention et des fonctions exécutives sont fréquemment observés chez les patients schizophrènes ; sont déjà existant avant ou dès le premier épisode psychotique ; et persistent souvent malgré le traitement en faisant ainsi un axe symptomatique très important de cette pathologie.

L'un de ces tests classiquement utilisé dans les modèles animaux de schizophrénie est l'inhibition latente (IL). Ce test, utilisé pour évaluer les processus attentionnels, peut être mis en oeuvre indifféremment chez l'homme ou l'animal et est considéré comme reflétant l'opération de processus analogues d'une espèce à l'autre (Lubow and Gewirtz, 1995). Dans ce test, une réponse conditionnée est tout d'abord induite en réponse à un stimulus conditionnel associé à un renforçateur. Lorsque ce stimulus conditionnel est pré-exposé (présenté au rat avant le stimulus conditionnel associé au renforçateur) sans renforçateur, la réponse conditionnée précédemment obtenue est diminuée : c'est l'inhibition latente. Ainsi, ce test permet de mesurer une capacité à ignorer les stimuli non pertinents. Ce test est d'autant plus pertinent en termes de modélisation qu'il est démontré comme étant perturbé chez les patients schizophrènes non traités (Rasclé et al., 2001).

Le second test classiquement utilisé est l'inhibition du réflexe de sursaut par un prepulse (PPI). Le réflexe de sursaut correspond à une réponse sensorimotrice à un stimulus inattendu. Cette réponse est normalement atténuée si le stimulus inattendu est précédé d'un stimulus plus faible. Ce test est donc classiquement utilisé pour évaluer les processus de traitement et d'intégration de l'information. A nouveau, ce test peut être utilisé chez l'homme et chez l'animal et il est perturbé chez les patients schizophrènes (Geyer and Swerdlow, 2001).

Enfin, les déficits de mémoire peuvent être testés chez l'animal par différents tests, le labyrinthe en T, le labyrinthe à 8 branches et la piscine de Morris.

B. Les modèles pour la schizophrénie

1. Les modèles pharmacologiques

Ces modèles sont liés aux dysfonctionnements neurochimiques observés dans la schizophrénie. Bien que d'autres systèmes soient impliqués nous nous focaliserons ici sur les modèles dopaminergiques et glutamatergiques qui sont les plus étudiés.

Les modèles dopaminergiques sont basés sur l'injection d'agonistes dopaminergiques tels que l'amphétamine ou l'apomorphine. L'injection de ces agonistes chez le rat provoque des symptômes ressemblant à la schizophrénie au niveau des symptômes positifs (hyperlocomotion, stéréotypies), des déficits attentionnels (déficit de l'IL) et du traitement de l'information (déficit en PPI) (Bakshi et al., 1995). De plus, l'ensemble de ces perturbations est amélioré par l'administration de neuroleptiques. Ces modèles permettent de rendre compte des symptômes positifs de la schizophrénie et ont une bonne valeur prédictive concernant l'effet des neuroleptiques mais n'induisent aucun symptôme négatif ni aucun trouble cognitif (Gainetdinov et al., 2001).

Les modèles glutamatergiques sont basés sur l'injection d'antagonistes non compétitifs des récepteurs NMDA tels que la kétamine et la PCP. Ainsi l'administration aiguë de PCP chez le rat et chez le singe induit une hyperlocomotion et des stéréotypies mais également un déficit de l'interaction sociale, des déficits cognitifs (Lipska and Weinberger, 2000) mimant ainsi l'ensemble des symptômes observés chez les patients schizophrènes (positifs et négatifs) ainsi que les troubles cognitifs.

Ces modèles présentent un grand intérêt dans leur facilité de mise en œuvre et dans la ressemblance des symptômes induits. Néanmoins, la schizophrénie étant une pathologie chronique et évolutive, ils ne permettent pas de rendre compte de l'ensemble de la maladie et s'apparentent donc plus à des modèles de psychoses aiguës qu'à des modèles réels pour l'étude de la schizophrénie.

2. Les modèles neurodéveloppementaux

Suite à l'avènement de l'hypothèse neurodéveloppementale de la schizophrénie, de nombreux modèles ont été mis au point visant à altérer le développement cérébral précoce pour provoquer une schizophrénie. On retrouve ainsi des modèles génétiques, d'infection in-utéro et lésionnels.

2.1. Les modèles génétiques

(Revue : (Chen et al., 2006)

La mise en évidence de nombreux gènes de susceptibilité pour la schizophrénie a amené à créer des modèles de souris transgéniques permettant de tester l'impact de la délétion d'un de ces gènes sur la mise en place de la schizophrénie. Deux modèles semblent particulièrement pertinents : la souris NRG1 +/- et la souris DISC1 -/- . En effet, la délétion d'un des deux allèles du gène NRG1 va perturber la formation des synapses, la migration neuronale et la plasticité synaptique et induire chez les souris adultes une hyperréactivité au stress (open field, habituation à un nouvel environnement), un comportement exploratoire perturbé, des déficits de PPI et d'IL (O'Tuathaigh et al., 2006; Stefansson et al., 2002). Concernant DISC1, la souris homozygote pour la délétion de ce gène présente également le même type de perturbations incluant une hyperréactivité au stress, des déficits de PPI, d'IL et de mémoire spatiale, une sociabilité réduite et un élargissement ventriculaire (Li et al., 2007).

D'autres modèles n'impliquant pas des gènes de susceptibilité pour la schizophrénie ont également été développés et on peut citer ici comme exemple la souris STOP -/-. Chez cette souris, la délétion d'une protéine associée aux microtubules, la protéine STOP (Stable Tubule-Only Polypeptide), induit des comportements anormaux (hyperréactivité au stress, hyperactivité locomotrice nocturne, défaut de maternage,...), des anomalies neurochimiques (hyperdopaminergie et hypoglutamatergie) et des troubles cognitifs en faisant ainsi un bon modèle de schizophrénie (Andrieux et al., 2002).

2.2. Les modèles d'infections in utero

Ces modèles se basent sur le lien existant entre les infections prénatales au cours du deuxième trimestre de grossesse et le risque accru de développer une schizophrénie. Un de ces modèles est réalisé en soumettant des femelles gestantes au virus de la grippe au neuvième jour de gestation. Des tests comportementaux réalisés chez les petits devenus adultes montrent des déficits en PPI, une hyperactivité aux situations de stress et une hyperréactivité aux psychostimulants. Les mêmes types de perturbation sont observés lorsque les mères sont injectées avec un analogue viral synthétique d'ARN double brin ayant la propriété d'activer le système immunitaire suggérant ainsi un rôle de la réaction immunitaire de la mère sur le fœtus et le développement ultérieur d'une schizophrénie (Shi et al., 2003; Zuckerman and Weiner, 2005).

2.3. Les modèles de stress prénatal

Toujours dans le cadre de l'hypothèse neurodéveloppementale, ces modèles se basent sur le lien entre un événement stressant au cours du second trimestre de grossesse et le

développement d'une schizophrénie mais également sur l'effet connu des molécules du stress telles que les hormones glucocorticoïdes sur le cerveau (Koenig, 2006). Dans le cadre de ces modèles plusieurs agents stressants peuvent être utilisés tels qu'un agent infectieux, une carence alimentaire, une exposition au froid, etc... L'un de ces modèles combine plusieurs de ces agents stressants en une procédure appelée « paradigme de stress variables répétés » pendant la deuxième et la troisième semaines de gestation. Ce paradigme consiste à exposer les femelles gestantes à des stress répétés : 1) la contention dans une boîte en plexiglas ventilé pendant 1 heure, 2) l'exposition à 4°C pendant 6 heures, 3) une déprivation de nourriture pendant une nuit, 4) une nage forcée de 15 minutes, 5) de la lumière pendant 24 heures et 6) une situation de stress social par l'hébergement dans une cage surpeuplée. Les animaux adultes nés de ces mères présentent des symptômes qui apparaissent après la puberté et se caractérisent par une hyperréactivité aux psychostimulants et des déficits en PPI en faisant ainsi un modèle intéressant de schizophrénie (Koenig et al., 2005).

2.4. Les modèles lésionnels

Ces modèles ont pour but d'induire chez des rats jeunes une dysconnexion précoce de certaines structures cérébrales afin d'induire une plasticité anormale perturbant ainsi le développement normal du cerveau. Dans ce cadre, le modèle le plus fréquemment utilisé est le modèle Lipska-Weinberger que nous avons utilisé et que nous décrivons plus précisément dans la partie suivante.

	Modèle Lipska-Weinberger	Schizophrénie
Symptômes cliniques	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Déficit social ▪ Hyperlocomotion sous apomorphine et amphétamine ▪ Hyperlocomotion sous stress ▪ Hypersensibilité aux antagonistes NMDA ▪ Hypersensibilité aux drogues d'abus ▪ Stéréotypies sous apomorphine ▪ Déficit en PPI ▪ Déficit en inhibition latente ▪ Déficit de mémoire de travail 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Déficit social ▪ Hyperréactivité aux psychostimulants ▪ Hyperréactivité sous stress ▪ Aggravation des symptômes par les antagonistes NMDA ▪ Surconsommation de drogues d'abus ▪ Stéréotypies ▪ Trouble de l'intégration de l'information ▪ Déficit attentionnels ▪ Déficit de mémoire de travail
Décours temporel	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Atteinte cérébrale chez le rat jeune ▪ Apparition des symptômes chez le rat adulte ▪ Début de perturbation comportementale à la puberté 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hypothèse neurodéveloppementale ▪ Apparition des symptômes chez l'adulte jeune ▪ Troubles légers présents avant l'apparition des symptômes
Neurochimie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Perturbation du système dopaminergique ▪ Perturbation de la transmission glutamatergique envisagée 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Hyperdopaminergie ▪ Hypoglutamatergie ▪ Perturbation du système sérotoninergique ▪ Perturbation du système GABAergique
Perturbation du cortex préfrontal	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Lésion du cortex préfrontal permet d'améliorer les comportements anormaux ▪ ↓ NAA ▪ ↓ BDNF ▪ ↓ GAD67 ▪ Modification de la perfusion sanguine basale 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ ↓ NAA ▪ ↓ BDNF ▪ ↓ GAD67 ▪ Hypofrontalité
Pharmacologie	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Normalisation des comportements mimant les symptômes positifs par les neuroleptiques typiques ▪ Normalisation des symptômes positifs et déficits comportementaux (PPI,...) par les neuroleptiques atypiques 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Action des neuroleptiques typiques sur les symptômes positifs, pas d'effet sur les symptômes négatifs et cognitifs ▪ Action des neuroleptiques atypiques sur les symptômes positifs, négatifs et cognitifs

Tableau 5 : Synthèse des éléments comportementaux, physiopathologiques et pharmacologiques permettant de valider le modèle Lipska-Weinberger comme modèle pour la schizophrénie

C. Le modèle Lipska-Weinberger

1. Choix du modèle

Dans toute recherche expérimentale, le choix du modèle est un élément déterminant. Au vu de nos objectifs qui seront décrits ultérieurement, le modèle choisi devait remplir plusieurs critères :

- 1) Il doit correspondre à un modèle de pathologie chronique et non de psychose aiguë.
- 2) Il doit modéliser l'ensemble des symptômes observés chez les patients qu'ils soient positifs, négatifs ou cognitifs.
- 3) Les symptômes doivent résulter d'une perturbation du développement cérébral précoce.
- 4) Il doit présenter un déroulement temporels similaire à la pathologie humaine

L'ensemble de ces critères est rempli par le modèle Lipska-Weinberger dans lequel, une lésion bilatérale de l'hippocampe ventral réalisée chez des rats de 7 jours post-natals (P7) induit une perturbation précoce du développement cérébral qui aboutit, après la puberté, à l'apparition de symptômes de type schizophrène (Tableau 5)

2. Formation hippocampique et schizophrénie

Les recherches ciblant l'identification des substrats neuronaux sous-tendant la schizophrénie se sont intéressées à de nombreuses structures cérébrales. Deux en particulier, la formation hippocampique et le cortex préfrontal, ont suscité une grande attention.

De nombreuses études sur les patients schizophrènes ont révélé des anomalies au sein de la formation hippocampique. La formation hippocampique humaine, située dans le lobe temporel médian, inclut l'hippocampe (le gyrus denté (GD) et les subdivisions de la corne d'Ammon (CA1-3)), le subiculum, le cortex entorhinal et le gyrus parahippocampique. De nombreuses études en IRM ont notamment démontré une légère diminution du volume de l'hippocampe (environ 4%) chez les patients schizophrènes comparativement aux sujets sains et atteints de troubles émotionnels (Nelson et al., 1998). De plus, ces mêmes études chez des jumeaux monozygotes discordants pour la pathologie ont montré une réduction plus marquée (environ 10%) chez le jumeau atteint (Suddath et al., 1990). Des études in vivo utilisant la technique de spectroscopie RMN du proton chez des patients non traités ou après un premier épisode psychotique, montrent une diminution des niveaux de N-acétyl aspartate (NAA) dans le lobe temporal suggérant une perturbation de la fonction neuronale (Bertolino et al., 1998). Ces perturbations ne seraient pas liées à un processus neurodégénératif, aucune perte neuronale ni aucune gliose n'ayant pu être

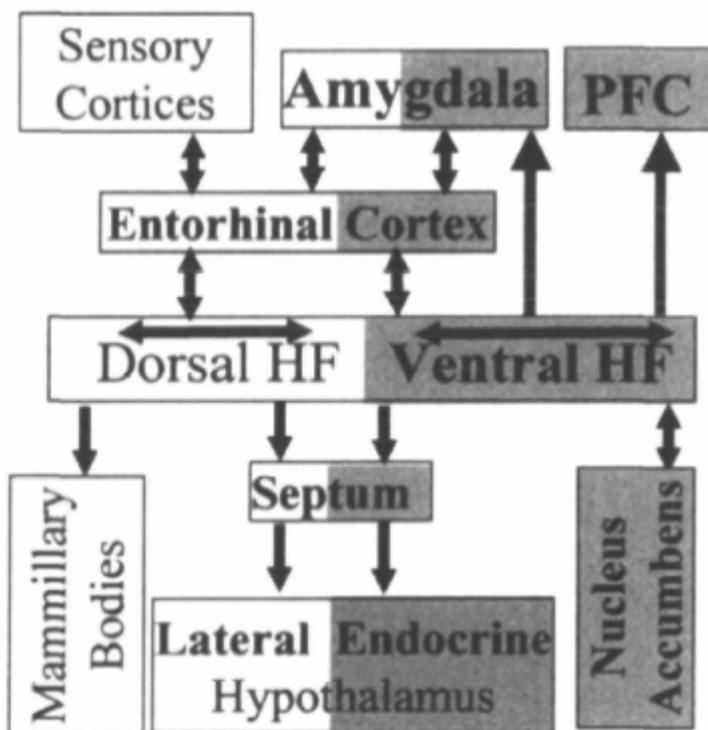


Figure 8 : Représentation schématique des principales connexions afférentes et efférentes de l'hippocampe dorsal et ventral
(D'après Goldmann et Mitchell, 2004)

mises en évidence lors des études post-mortem suggérant plutôt des anomalies neuronales subtiles probablement associées à une perturbation neurodéveloppementale. De telles anomalies de la cytoarchitecture neuronale ont été mises en évidence dans la formation hippocampique chez les patients schizophrènes notamment une réduction du volume des corps cellulaires au niveau de la Corne d'Ammon et une réduction de l'expression de plusieurs marqueurs synaptiques et de plasticité (Harrison and Weinberger, 2005).

Au sein de cet ensemble de structures englobé sous le nom de formation hippocampique, une structure semble particulièrement liée à la schizophrénie : l'hippocampe antérieur. En effet, les études en imagerie qui séparent l'hippocampe antérieur et l'hippocampe postérieur démontrent que les changements de volume sont plus importants dans la partie antérieure (Narr et al., 2001; Velakoulis et al., 2001) il en va de même pour l'augmentation du débit sanguin cérébral observé chez les patients (Medoff et al., 2001). De plus, la diminution du volume de l'hippocampe antérieur a pu être mise en relation avec les déficits cognitifs de la maladie. En effet, le volume de l'hippocampe antérieur est prédictif de l'activation du cortex préfrontal au cours de tâches exécutives (Weinberger et al., 1992) et les performances dans les tests évaluant ces mêmes fonctions sont inversement corrélées à l'activation de ce cortex (Szeszko et al., 2002).

Enfin l'intérêt particulier pour l'hippocampe antérieur dans le cadre de la schizophrénie provient également des interconnexions qu'il entretient avec des structures clés pour la physiopathologie de cette maladie telle que le noyau accumbens et le cortex préfrontal (Goldman and Mitchell, 2004) (Figure 8)

C'est donc la présence de nombreux changements au sein de la formation hippocampique et les connexions directes entre l'hippocampe antérieur, cortex préfrontal et le noyau accumbens qui ont amené à émettre l'hypothèse qu'une lésion néonatale de cette région pourrait être un bon modèle d'étude pour la schizophrénie.

3. Description du modèle : caractéristiques comportementales

La dénomination des différentes parties de l'hippocampe est différente chez le rat et chez l'homme. En effet, les termes antérieur et postérieur réfèrent à l'hippocampe humain tandis que les parties ventrales et dorsales réfèrent à l'hippocampe du rat ; la partie ventrale correspondant à l'hippocampe antérieur et la partie dorsale correspondant à l'hippocampe postérieur (Goldman and Mitchell, 2004).

Dans le modèle Lipska-Weinberger, une lésion bilatérale est réalisée dans l'hippocampe ventral chez le rat nouveau-né, 7 jours après la naissance, par une injection intracérébrale d'acide iboténique. L'acide iboténique étant un agoniste des récepteurs NMDA, cette injection induit des morts neuronales par un phénomène d'excitotoxicité aboutissant à la formation d'une lésion.

L'hypothèse émise est que cette lésion induirait une perturbation du développement des circuits corticaux et sous-corticaux dans lesquels l'hippocampe ventral est impliqué aboutissant ainsi à des symptômes de type schizophrène chez le rat adulte.

Sur le plan comportemental, des tests réalisés à différents âges chez les rats présentant une lésion néonatale de l'hippocampe ventral (NHV) montrent que tout comme les sujets schizophrènes, les symptômes n'apparaissent que chez le jeune adulte. En effet, lorsque les rats sont testés juste au moment de la puberté (35 jours après la naissance), des déficits dans le comportement social sont observés tandis qu'aucune anomalie n'est mise en évidence dans la réponse au stress ou aux psychostimulants. Par contre chez le jeune adulte (56 jours après la naissance), les rats présentent des comportements anormaux tels qu'une hyperlocomotion induite par le stress ou les psychostimulants, des stéréotypies ainsi qu'une sensibilité plus grande aux drogues d'abus pouvant être assimilées aux symptômes positifs des patients schizophrènes. Ils sont également plus sensibles aux agonistes glutamatergiques (PCP, MK-801). On retrouve également des symptômes négatifs tels qu'un retrait social plus accentué que chez le jeune. Enfin sur le plan cognitif, ces rats présentent des déficits en PPI, en IL et dans les tâches impliquant la mémoire de travail, déficit également retrouvé chez les patients (Lipska, 2004).

4. Caractéristiques neurochimiques

4.1. Neurotransmission dopaminergique

Les caractéristiques comportementales du modèle décrites précédemment montrent que les rats NVH présentent une réactivité accrue à des substances agissant sur la neurotransmission dopaminergique telles que l'amphétamine et l'apomorphine. De plus, ces comportements anormaux sont restaurés suite à un traitement par des neuroleptiques classiques agissant principalement via les récepteurs D2. L'ensemble de ces données suggère que la lésion néonatale de l'hippocampe ventral induit une hypertransmission dopaminergique chez ces rats, phénomène également observé chez les patients schizophrènes. Des enregistrements électrophysiologiques dans le noyau accumbens et le cortex préfrontal, corroborent cette hypothèse. En effet, une augmentation importante de la fréquence de décharge de ces neurones est observée chez les rats NVH suite à une stimulation de l'aire tegmentale ventrale, structure qui contient les corps cellulaires des neurones dopaminergiques (Goto and O'Donnell, 2002).

Néanmoins, la quantité de dopamine libérée dans le striatum et le cortex préfrontal ne semble pas être affectée chez les rats NVH et une diminution de cette libération en réponse au stress est même mesurée dans certaines études (Lillrank et al., 1999; Lipska et al., 1995).

L'ensemble de ces données est en faveur d'une perturbation de la neurotransmission dopaminergique dans le sens d'une hyperdopaminergie (comme observé chez les patients) qui ne serait pas liée à une augmentation de la synthèse et de la libération de la dopamine mais plutôt à une augmentation de la durée d'action de la dopamine (diminution du transporteur DAT (Lillrank et al., 1999) ou de la sensibilité au niveau post-synaptique (Wan and Corbett, 1997).

4.2. Neurotransmission glutamatergique

L'observation d'une hypersensibilité des rats NVH aux antagonistes non compétitifs des récepteurs NMDA du glutamate a amené à s'intéresser aux perturbations de cette neurotransmission dans ce modèle. Ces études montrent une diminution de l'aspartate marqué sur des coupes de cortex frontal et d'hippocampe des rats NVH (Schroeder et al., 1999). Une augmentation des sites de liaison du glutamate est également observée dans le cortex frontal de ces rats ; celle-ci étant interprétée comme un mécanisme de compensation lié à la diminution de la libération du glutamate (Schroeder et al., 1999). Au niveau des récepteurs NMDA plus particulièrement, aucun changement n'a pu être observé dans les sites de liaison de ces récepteurs ainsi que dans l'expression de l'une des sous-unités principales (NR1) au niveau du cortex préfrontal et du noyau accumbens des rats NVH (Al-Amin et al., 2001).

Ces données donnent des arguments pour envisager une diminution de la transmission glutamatergique chez les rats NVH liée à une diminution de la libération de glutamate, bien que ce résultat reste encore à confirmer.

5. Evidence d'une pathologie préfrontale

La diminution de l'activité du cortex préfrontal aussi bien à l'état basal que pendant des tâches cognitives est une des anomalies les plus fréquemment retrouvées chez les patients schizophrènes (Andreasen et al., 1992; Glahn et al., 2005; Hill et al., 2004; Tandon et al., 2008; Weinberger et al., 1986).

Dans le cadre de notre modèle, l'ablation des neurones du cortex préfrontal chez des rats adultes ayant subi une lésion néonatale de l'hippocampe ventral permet d'améliorer certains comportements anormaux tels que l'hyperlocomotion à l'amphétamine, suggérant ainsi qu'un dysfonctionnement du cortex préfrontal est induit par la lésion précoce de l'hippocampe et que celui-ci pourrait être un élément clé de l'expression du syndrome chez ces rats (Lipska, 2004; Lipska et al., 1998). Des études moléculaires et électrophysiologiques confirment la présence d'une dysfonction du cortex préfrontal. En effet on observe dans ce cortex : 1) des perturbations de la fonction neuronale telles qu'une réduction du niveau de N acétyl-aspartate (Bertolino et al., 2002) et de la glycogène synthase 3 β (Nadri et al., 2003) ; 2) des perturbations du système glutamatergique telles qu'une diminution de l'expression des récepteurs GluR3 et du transporteur

EAAC1 ; 3) une diminution de l'expression de BDNF (Ashe et al., 2002) ; 4) une diminution de l'expression de GAD67 (Lipska et al., 2003) ; 5) une altération de la fréquence de décharge suite à une stimulation de l'aire tegmentale ventrale (O'Donnell et al., 2002) et 6) une augmentation de la perfusion sanguine basale (Risterucci et al., 2005).

L'ensemble de ces données montre que la lésion de l'hippocampe ventral chez le rat nouveau-né induit des perturbations de la fonction préfrontale chez le rat adulte reproduisant ainsi un des aspects de la physiopathologie de la schizophrénie humaine.

6. Validité pharmacologique

De nombreux neuroleptiques typiques ou atypiques utilisés pour traiter les patients schizophrènes ont été utilisés dans ce modèle et induisent une normalisation de certains comportements anormaux induits par la lésion. En effet, un traitement par de l'halopéridol, un neuroleptique typique, permet de supprimer l'hyperlocomotion induite par le stress ou l'apomorphine de même que les stéréotypies induites par l'apomorphine (Lipska and Weinberger, 1994). En revanche, ce traitement n'influence pas les déficits observés pour le test du PPI ou l'interaction sociale (Becker and Grecksch, 2003; Le Pen and Moreau, 2002). Concernant la classe des neuroleptiques atypiques, un traitement par la clozapine améliore l'hyperréactivité au stress et aux psychostimulants (Lipska and Weinberger, 1994) et améliore les déficits en PPI de même que l'olanzapine et la rispéridone (Le Pen and Moreau, 2002; Rueter et al., 2004). Enfin, les résultats obtenus dans les déficits d'interaction sociale sont controversés ; certaines études démontrant un effet positif de la clozapine (Becker and Grecksch, 2003) tandis que d'autres ne retrouvent pas cet effet (Rueter et al., 2004).

L'ensemble de ces données suggère un profil de réponse aux médicaments similaire à celui observé chez les patients schizophrènes et prouve ainsi la validité pharmacologique de ce modèle. En effet, les neuroleptiques typiques (Halopéridol) agissent uniquement sur les comportements mimant les symptômes positifs de la schizophrénie tandis que les neuroleptiques atypiques (Clozapine) agissent également sur les déficits attentionnels. De plus, ce modèle reflète bien la difficulté à traiter les symptômes négatifs, comme c'est observé dans les essais de traitement s'intéressant à l'interaction sociale chez l'animal.

En conclusion, il semble qu'il ne soit pas possible à l'heure actuelle et quel que soit le modèle animal choisi, de mimer l'ensemble de la symptomatologie de la schizophrénie. On ne parlera donc pas de « modèle animal de schizophrénie » mais plutôt de « modèle animal pour la schizophrénie ». Néanmoins, les modèles existant permettent de reproduire une partie des symptômes, de l'évolution temporelle ou des mécanismes physiopathologiques impliqués dans cette maladie. Ainsi, le choix du modèle est un élément déterminant qui doit être basé sur la question soulevée par l'expérimentateur.

CHAPITRE II : Objectifs

La schizophrénie est une pathologie complexe aujourd'hui encore diagnostiquée essentiellement sur les symptômes caractéristiques qui lui sont associés et dont il est actuellement impossible de donner une définition physiopathologique ou étiologique claire. Les traitements actuels agissent majoritairement sur la symptomatologie positive de la maladie mais ont encore peu d'effets sur la symptomatologie négative et les troubles cognitifs. La clarification des mécanismes physiopathologiques et des structures clés mises en jeu dans l'apparition et l'expression des symptômes pourrait donc permettre de révéler de nouvelles voies thérapeutiques et à terme d'éventuelles stratégies de prévention de la maladie. Dans cette démarche l'utilisation de modèles animaux est une étape incontournable.

L'hypothèse actuelle d'une origine neurodéveloppementale de la schizophrénie nous a amené à travailler sur un modèle reproduisant cette étiologie possible dans lequel une lésion néonatale de l'hippocampe ventral chez le rat nouveau-né induit une perturbation du développement des circuits dans lequel l'hippocampe est impliqué et entraîne à l'âge adulte l'apparition de troubles comportementaux mimant les symptômes observés chez les patients schizophrènes. Ce modèle présente l'avantage, contrairement aux modèles de psychoses aiguës, de reproduire le décours temporel de la maladie et de permettre ainsi de travailler avant l'apparition de ces troubles.

Dans ce cadre, mon travail de thèse s'articule autour de deux objectifs principaux :

- 1) L'identification des structures cérébrales impliquées dans l'apparition progressive des symptômes observés chez les rats présentant une lésion néonatale de l'hippocampe ventral.
- 2) La caractérisation de la neurotransmission GABAergique et de l'excitabilité cérébrale chez ces rats à l'âge adulte.

L'observation de l'apparition d'une symptomatologie progressive débutant après la puberté chez les rats présentant une lésion de l'hippocampe ventral nous a amené à nous poser la question des structures ou des systèmes perturbés au cours de l'évolution de la maladie. Afin de répondre à cette question, nous avons mesuré le métabolisme du glucose au niveau cérébral par la technique d'autoradiographie quantitative au 2 désoxyglucose chez des rats asymptomatiques (21 jours postnatales), présentant des symptômes légers limités à un déficit de l'interaction sociale (42 jours postnatales) et présentant la symptomatologie complète (70 jours postnatales).

Par cette étude, nous espérons répondre à plusieurs questions :

- 1) Y a-t-il des structures cérébrales dont le métabolisme est perturbé avant l'apparition des symptômes de la maladie ?
- 2) Y a-t-il des perturbations corrélables avec l'apparition progressive de symptômes ?
- 3) Est-il possible d'identifier une structure ou un ensemble de structures responsable des symptômes étudiés ?

Dans un deuxième temps, nous avons étudié les modifications du système GABAergique chez les rats présentant une lésion de l'hippocampe ventral. Le GABA est un des neurotransmetteurs les plus abondants dans le système nerveux central et des perturbations de cette neurotransmission sont fréquemment observées chez les patients schizophrènes. Dans le modèle Lipska-Weinberger, peu de choses sont connues sur les perturbations de la neurotransmission GABAergique, l'ensemble des études étant centré sur les neurotransmissions glutamatergique et dopaminergique. Nous avons donc cherché à caractériser cette neurotransmission en utilisant des marquages immunohistochimiques de l'enzyme de synthèse du GABA, la glutamate décarboxylase, du transporteur gat-1 et des différentes populations d'interneurones exprimant ce neurotransmetteur. Enfin, l'excitabilité corticale étant modulée par la balance entre l'activité excitatrice du glutamate et inhibitrice du GABA, nous avons cherché à évaluer les conséquences d'une altération de la neurotransmission GABA sur l'excitabilité cérébrale par le test de perfusion au pentylènetétrazole (PTZ), un antagoniste partiel des récepteurs GABA_A.

Par cette étude nous espérons répondre aux questions suivantes :

- 1) La lésion néonatale de l'hippocampe ventral provoque-t-elle des perturbations de la neurotransmission GABAergique ?
- 2) Si ces perturbations sont observées, sont-elles localisées dans une structure cérébrale particulière ou généralisées à l'ensemble du cerveau ?
- 3) La nature des structures dont la fonction GABAergique est affectée peut-elle expliquer au moins en partie les symptômes observés chez les patients schizophrènes ?

Suite à ces deux études, nous espérons caractériser les perturbations métaboliques au cours du développement de la pathologie et ainsi identifier les structures ou les circuits impliqués dans sa mise en place dans notre modèle. Nous espérons également caractériser les perturbations du système GABAergique chez les rats adultes. A terme, l'ensemble de ces études pourrait permettre de clarifier certains des mécanismes physiopathologiques impliqués dans les symptômes de la schizophrénie et identifier les structures et/ou les circuits potentiellement impliqués dans la mise en place de la pathologie chronique.

CHAPITRE III : Section expérimentale

I. Conséquence d'une lésion néonatale de l'hippocampe ventral sur le métabolisme cérébral basal chez le rat adulte et en développement

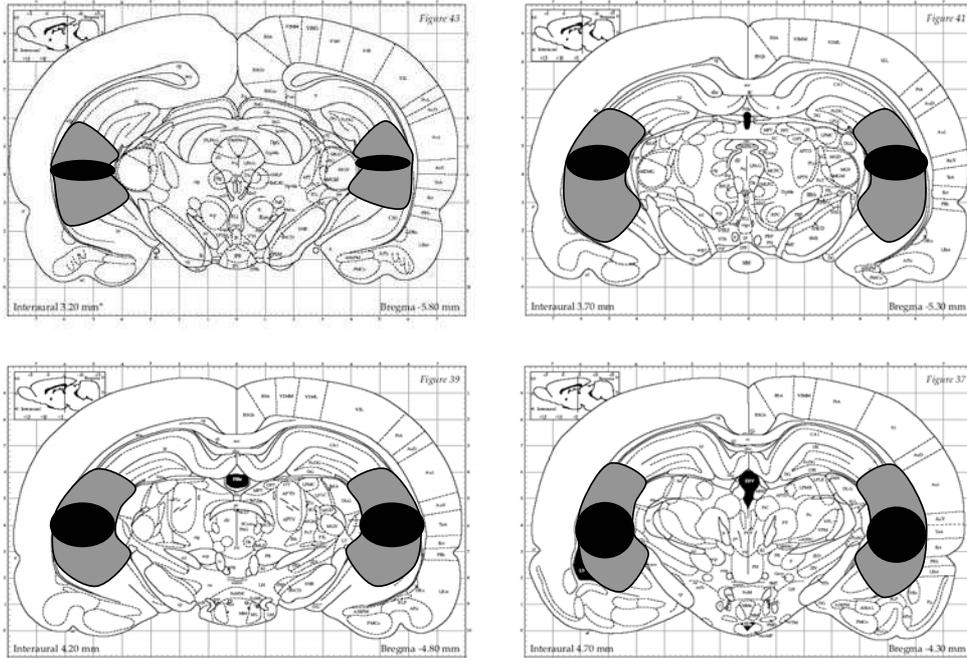
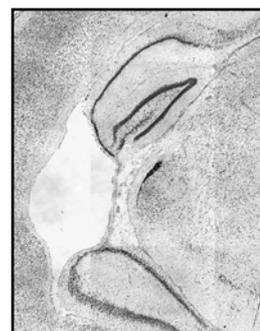
Ce travail est l'objet de la publication 3 :

Francois J, Koning E, Ferrandon F, Sandner G, Nehlig A. (2008). Metabolic activity in the brain of juvenile and adult rats with a neonatal ventral hippocampal lesion. *Journal of cerebral blood flow and metabolism*. Submitted

A. Objectifs de l'étude

L'une des hypothèses majeures concernant l'étiologie de la schizophrénie considère que cette pathologie serait due à un trouble précoce du développement cérébral entraînant l'apparition de symptômes chez le jeune adulte. Considérer la schizophrénie comme résultant d'un problème du neurodéveloppement suggère que des perturbations du fonctionnement cérébral peuvent être observées avant le premier épisode psychotique. En effet, plusieurs études longitudinales retrospectives réalisées sur des cohortes de naissances ou sur des sujets à risque montrent que des perturbations mineures (retard de la marche, diminution des interactions sociales, moins bonnes performances dans des tests de développement scolaire,.....) ont été retrouvées chez les patients et ce dès l'enfance et aux environs de la puberté.

Nous avons donc, dans cette partie, cherché à mettre en évidence les circuits cérébraux perturbés suite à une perturbation précoce du développement cérébral. Pour cela, nous avons mesuré l'évolution postnatale du métabolisme cérébral basal chez des rats ayant subi une lésion de l'hippocampe ventral à 7 jours. L'étude a été réalisée chez des rats de 21, 42 et 70 jours après la naissance. De plus, nous avons cherché à corréler les circuits perturbés avec l'apparition progressive des symptômes observés dans le modèle. En effet, chez les animaux pubères (P35), seul un déficit social a été mis en évidence. Nous avons donc choisi d'étudier les rats 1) à P21

A**B****Sham****NVHL**

P21

P42

P70

Figure 9 : Lésion typique observée suite à l'injection d'acide iboténique dans l'hippocampe ventral chez des rats à PD7

A : Représentation schématique de la lésion minimale (Noir) et maximale (Gris) obtenue

B : Photographies de coupes colorées à la thionine représentant l'hippocampe (niveau -4.80 mm par rapport au bregma) chez des rats de 21 (P21), 42 (P42) et 70 (P70) jours post-natals ayant reçu une injection de liquide céphalorachidien artificiel (sham) ou de l'acide iboténique (NVHL).

considérant que leur comportement était peu perturbé, 2) à P42 avec un déficit social et 3) à P70 avec l'ensemble des perturbations comportementales de l'âge adulte.

B. Matériel et méthodes

L'ensemble des expériences est réalisé en accord avec les directives européennes sur l'expérimentation animale et dans le but de minimiser la souffrance des animaux. Les protocoles expérimentaux ont été agréés par le CREMEAS de l'Université Louis Pasteur (N° d'agrément : # AL/01/19/10/07).

1. Lésion de l'hippocampe ventral à 7 jours postnatals

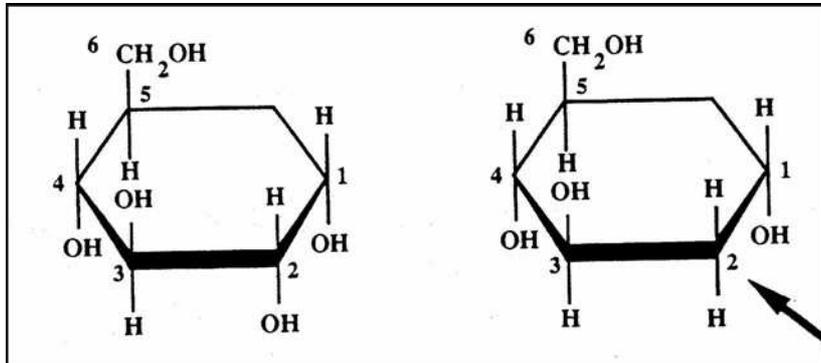
La lésion néonatale de l'hippocampe ventrale (NHV) est réalisée chez des rats de 7 jours postnatals par l'injection intracérébrale bilatérale d'un agoniste des récepteurs NMDA du glutamate, l'acide iboténique. Dans ce but, le rat (15 à 25g) est anesthésié par un mélange d'oxygène et d'isoflurane et placé dans un cadre stéréotaxique. Une seringue Hamilton (1µl) est descendue au niveau de l'hippocampe ventral (coordonnées par rapport au bregma : AP : -3 mm ; ML : ± 3.5 mm ; DV : -5 mm) et 0.3 µl (solution de 10 µg/µl dans du liquide céphalorachidien artificiel) sont délivrés par une pompe à une vitesse de 0.12 µl/min. Les rats contrôles (sham) reçoivent 0.3 µl de liquide céphalorachidien artificiel (Figure 9).

2. La technique d'autoradiographie quantitative au [¹⁴C]2-désoxyglucose

2.1 Principe

L'autoradiographie quantitative au 2-désoxyglucose (2DG) mise au point par Sokoloff et coll en 1977, a été développée pour mesurer les taux locaux d'utilisation du glucose simultanément dans l'ensemble des territoires cérébraux d'animaux conscients. Le glucose est à l'âge adulte le seul substrat utilisé par le cerveau pour son fonctionnement. Sa consommation est donc en relation étroite avec la demande énergétique et l'activité fonctionnelle. Ainsi, toute modification dans la quantité de glucose consommée par une structure cérébrale sera le reflet d'une modification du métabolisme énergétique et de l'activité fonctionnelle de cette structure. La mesure quantitative des taux d'utilisation de glucose permet donc d'évaluer l'activité fonctionnelle du cerveau. L'utilisation directe d'un isotope radioactif du glucose (glucose-¹⁴C) est impossible pour ces mesures du fait de sa transformation trop rapide en CO₂ qui sera ensuite libéré du tissu cérébral.

A



B

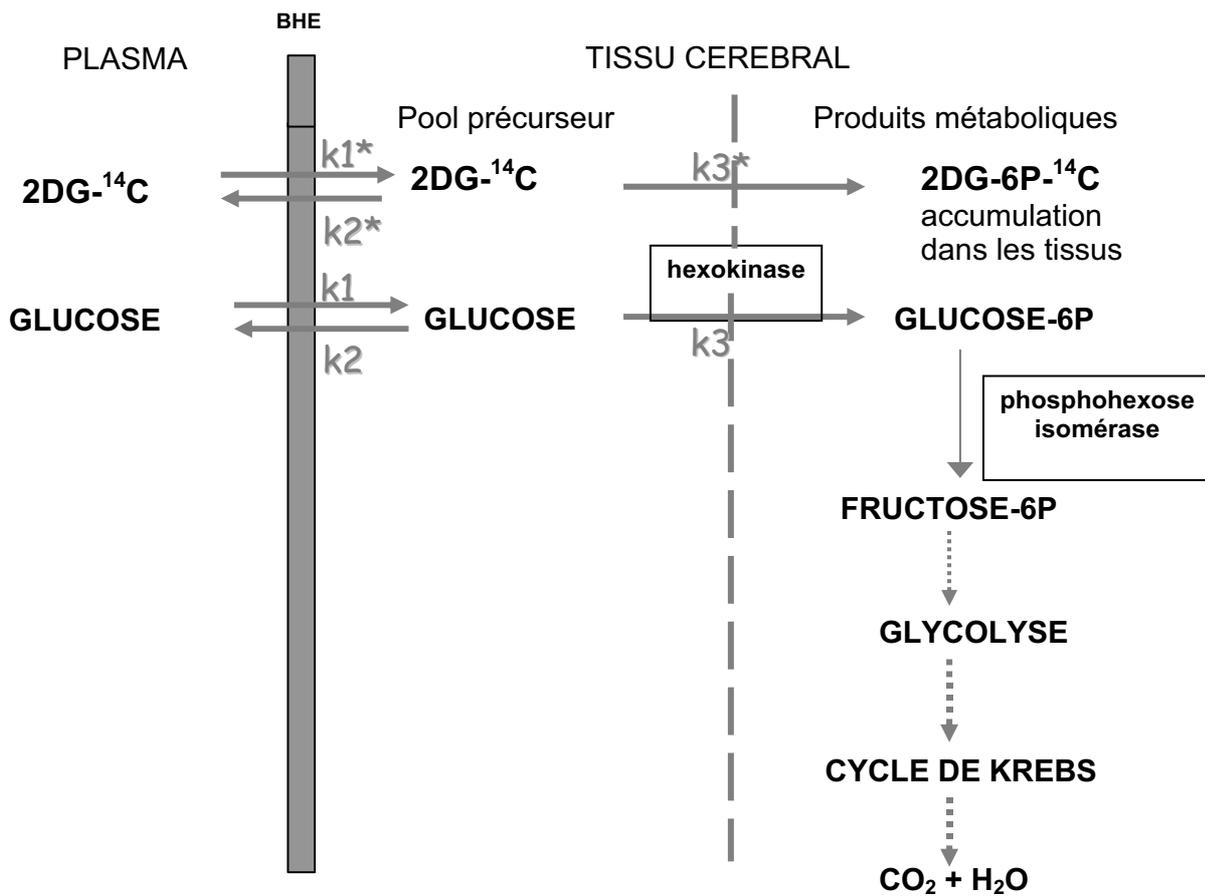


Figure 10 : Structure et mécanisme de transport du glucose et du 2-désoxyglucose (2DG)

Ces limitations pour le glucose-¹⁴C ont été évitées par l'utilisation d'un analogue du glucose le 2-désoxyglucose-¹⁴C.

2.2 Propriétés biochimiques du 2-DG

Le 2-DG ne diffère du glucose que par le remplacement du groupe hydroxyle du second atome de carbone par un atome d'hydrogène, le reste de la molécule étant parfaitement identique au glucose (Figure 10A). Le 2-DG est transporté entre le sang et le cerveau par le même système de transport que le glucose. Dans le tissu cérébral, il est, tout comme le glucose, phosphorylé par l'hexokinase et transformé en 2DG-6-phosphate (2DG6P). Le 2DG6P ne pouvant pas continuer dans la voie de la glycolyse et du cycle de Krebs du fait de la présence de l'atome d'hydrogène sur le carbone 2, n'est plus métabolisé et s'accumule donc dans les tissus (Figure 10B).

2.3 Méthode expérimentale pour la mesure de l'utilisation cérébrale locale de glucose (UCLG)

2.3.1 Considérations théoriques

Le taux R_i de consommation de glucose dans le tissu cérébral est calculé grâce à l'équation opérationnelle décrite dans la figure 11. Cette équation pose que si le 2DG-¹⁴C est introduit dans le sang au temps 0 et circule pendant un temps T , R_i peut être calculé connaissant la concentration totale de ¹⁴C au temps T . Le taux de consommation de glucose dans le tissu cérébral est alors exprimé en $\mu\text{mol}/100\text{g}/\text{min}$.

Le numérateur de cette équation représente la quantité de produit radioactif formé dans un intervalle de temps 0 à T . Elle correspond à C_i^* (concentration combinée de 2DG-¹⁴C et de 2DG6P-¹⁴C) dans le tissu au temps T , mesurée par autoradiographie quantitative, minorée d'une valeur représentant le 2DG-¹⁴C libre non métabolisé et présent dans le tissu cérébral. Cette valeur est calculée à partir de l'évolution de la concentration de 2DG-¹⁴C dans le plasma artériel et des constantes cinétiques appropriées.

Le dénominateur représente l'activité spécifique intégrée du pool de précurseur minorée par un facteur tenant compte du délai d'équilibration entre le tissu et le plasma dans lequel l'activité spécifique est mesurée. Cette activité est ensuite multipliée par une constante mixte, ou « lumped constant », qui corrige les différences dans le comportement cinétique du 2DG-¹⁴C et du glucose avec l'hexokinase. Cette constante mixte, dont la valeur est connue, est considérée comme uniforme dans l'ensemble du cerveau et caractéristique d'une espèce donnée. Elle ne dépend pas de l'âge des animaux et elle est modifiée dans des conditions pathologiques telles que l'hypoglycémie sévère.

$$Ri = \frac{\overbrace{c_i^*(T)}^{\text{14C total dans le tissu au temps T}} - \overbrace{k_1 * e^{-(k_2^*+k_3^*)T} \int_0^T c_p^* e^{(k_2^*+k_3^*)t} dt}^{\text{14C restant dans le précurseur présent dans le tissu au temps T}}}{\left[\underbrace{\frac{\lambda \cdot V_m^* \cdot K_m}{\phi \cdot V_m \cdot K_m^*}}_{\text{Facteur de correction pour effet isotopique}} \cdot \underbrace{\int_0^T \left(\frac{C_p^*}{C_p} \right) dt}_{\text{activité spécifique plasmatique intégrée}} - \underbrace{e^{-(k_2^*+k_3^*)T} \int_0^T \left(\frac{C_p^*}{C_p} \right) e^{(k_2^*+k_3^*)t} dt}_{\text{correction pour le délai d'équilibration entre tissu et plasma}} \right]}$$

Figure 11 : Equation opérationnelle de la méthode au 2DG

K_1^* , K_2^* : constantes cinétiques de transport du 2DG du plasma vers le tissu cérébral

K_3^* : constante cinétique de l'hexokinase pour le 2DG

C_p : concentration plasmatique de glucose

C_p^* : concentration plasmatique de 2DG- ^{14}C

2.3.2 Variables mesurées

Les variables suivantes doivent être mesurées dans chaque expérience :

1) L'évolution complète de la concentration artérielle plasmatique de 2DG-¹⁴C (Cp*) du temps 0 jusqu'au moment du sacrifice au temps T.

2) La concentration plasmatique de glucose (Cp) au cours de la même période

3) La concentration locale de ¹⁴C dans le tissu au moment de la mort Ci*.

4) Les constantes cinétiques k1*, k2* et k3*. Les constantes k1* et k2* sont les constantes cinétiques pour le transport du 2DG-¹⁴C entre le sang et le plasma. La constante k3* est la constante cinétique de phosphorylation du 2DG-¹⁴C par l'hexokinase. Ces valeurs ont été déterminées pour un groupe de rats adultes conscients pour la matière blanche et la matière grise (Sokoloff et al., 1977). Ces constantes ne sont pas mesurées pour chaque expérimentation et ont été conservées pour le calcul de l'UCLG chez le rat immature (Nehlig et al., 1988). En effet, même si ces constantes peuvent varier pour chaque condition (physiologique, pathologique ou pharmacologique), chaque âge ou chaque animal, l'importance de l'erreur introduite par l'utilisation de valeurs prédéterminées est minimisée par la durée de l'expérimentation. En effet, lorsque le 2DG-¹⁴C est injecté en bolus intraveineux au temps 0, et après 45 minutes d'expérimentation, tous les termes de l'équation dans lesquels interviennent ces constantes atteignent des valeurs proches de 0 et influencent donc très peu l'activité mesurée.

L'évolution des concentrations de 2DG-¹⁴C et de 2DG6P-¹⁴C dans le plasma artériel, la matière blanche et la matière grise après un bolus intraveineux de 2DG-¹⁴C chez le rat adulte est la suivante : tandis que la concentration plasmatique de 2DG-¹⁴C baisse depuis son pic après le bolus, les concentrations tissulaires de 2DG-¹⁴C augmentent jusqu'à ce que tissu et plasma atteignent un équilibre. Lorsque la concentration plasmatique continue de baisser en dessous de ce niveau d'équilibre, il y a une perte des tissus vers le plasma. Dans le même temps, la concentration de 2DG6P-¹⁴C s'accroît et celle de 2DG-¹⁴C libre diminue dans le tissu. Après 45 minutes d'expérimentation, les concentrations plasmatiques et tissulaires de 2DG-¹⁴C ont atteint des niveaux très bas, le 2DG6P-¹⁴C représentant alors la plus grande partie du ¹⁴C au sein des tissus en particulier dans la matière grise.

2.3.3 Protocole expérimental

Dans cette étude, les rats subissent avant l'expérimentation une chirurgie visant à insérer, sous anesthésie légère à l'isoflurane, un cathéter dans l'artère et la veine fémorale. Les deux cathéters rincés par du sérum physiologique hépariné sont ensuite passés sous la peau pour ressortir au niveau du haut du dos de l'animal. Ce protocole permet de pouvoir travailler sur

l'animal vigile et libre de ses mouvements. Les animaux récupèrent de l'anesthésie pendant au moins 2 à 3 heures.

Au temps 0 un bolus (injection d'une durée d'environ 15 à 20 sec) de 4.625 MBq/kg de 2DG-¹⁴C est administré aux animaux par le cathéter intraveineux. Des échantillons de sang artériels de 100 µl chez le rat de 42 jours et le rat adulte et de 20 µl chez le rat de 21 jours sont prélevés en continu durant la première minute qui suit l'injection afin de repérer le pic artériel de 2DG-¹⁴C. Les échantillons suivants sont échelonnés régulièrement dans le temps avec une fréquence dégressive jusqu'au sacrifice de l'animal 45 minutes après l'injection (environ 15 à 20 prélèvements par animal). Le sacrifice des animaux se fait par décapitation après une injection létale de pentobarbital puis le cerveau est rapidement prélevé, congelé et conservé à -80°C afin d'éviter toute diffusion du traceur radioactif.

Les concentrations de 2DG-¹⁴C et la glycémie sont mesurées à partir de ces échantillons sanguins. En effet, 5 µl (P21) ou 20 µl (P42 et P70) de plasma sont prélevés et mis en contact avec du liquide scintillant, la radioactivité étant ensuite comptée dans un compteur β à scintillation liquide. La glycémie est quant à elle mesurée sur une goutte de plasma avant l'injection de 2DG-¹⁴C et sur tous les prélèvements à partir de la deuxième minute après l'injection.

Des coupes transversales de 20 µm sont réalisées dans un cryostat puis déshydratées sur une plaque chauffante avant d'être placées dans une cassette au contact d'un film autoradiographique pendant environ 7 jours en présence de standards de méthylméthacrylate-¹⁴C. Les prélèvements des coupes se font sur des cycles de 10 coupes selon la séquence suivante : 4 coupes pour l'autoradiographie, 1 coupe pour l'histologie (coloration au crésyl violet) et les 5 suivantes sont jetées.

L'analyse des films d'autoradiographie est réalisée à l'aide d'un système d'analyse d'images (MCID Elite) sur quatre coupes consécutives. Les densités optiques sont mesurées dans chaque structure cérébrale considérée et les concentrations de ¹⁴C sont déterminées à partir de la courbe de calibration réalisée à partir des standards. Les taux d'UCLG sont calculés par l'équation opérationnelle de la méthode à partir des concentrations locales de ¹⁴C et des concentrations plasmatiques de glucose et de 2DG-¹⁴C déterminées pour chaque animal. Enfin, en raison de la longueur du cathéter, un facteur de correction prenant en compte le temps nécessaire au sang pour parcourir la longueur du cathéter est calculée et soustrait au temps de prélèvement de l'échantillon.

C. Principaux résultats

1. Taille et évolution de la lésion hippocampique

La taille moyenne de la lésion était la suivante aux différents âges : $4.1 \pm 2.7 \text{ mm}^2$ à PD21 (n=5); $3.1 \pm 1.5 \text{ mm}^2$ à PD42 (n=7) et $3.3 \pm 1.4 \text{ mm}^2$ à PD70 (n=6). Ces résultats ne sont pas statistiquement différents et suggèrent que la taille de la lésion est fixée dès 14 jours après l'injection d'acide iboténique et ne semble pas évoluer avec l'âge.

2. Mesure des taux d'utilisation cérébrale locale de glucose à PD21

Les taux d'UCLG sont augmentés chez les rats présentant une lésion néonatale de l'hippocampe ventrale (NHV) comparé au rat sham dans 36 des 56 structures étudiées. Les augmentations varient en fonction des structures et s'échelonnent de 15 à 56%. L'ensemble des cortex cérébraux est touché à l'exception du cortex auditif de même que de nombreuses structures appartenant au système limbique. L'augmentation la plus importante à cet âge correspond au locus coeruleus (+56%). Enfin, on note également des augmentations des taux d'UCLG dans la substance blanche.

3. Mesure des taux d'utilisations cérébral de glucose à PD42

A cet âge, les augmentations des taux d'UCLG touchent un moins grand nombre de structures cérébrales et impliquent principalement les cortex frontal et sensoriel, l'amygdale et le cervelet. On note également des augmentations dans les noyaux ventromédian et postérieur du thalamus, la substance noire réticulée et l'hypothalamus ventromédian. Au contraire, au niveau de la substance blanche le nombre de régions touchées est augmenté comparé aux rats de 21 jours.

4. Mesure des taux d'utilisations cérébral de glucose à PD70

A l'âge adulte, les modifications sont restreintes à des systèmes spécifiques. En effet, les taux d'UCLG sont augmentés dans le système moteur (cervelet et noyau caudé). Au niveau du système auditif, les taux d'UGLC augmenté au niveau du relais du tronc cérébral (colliculus inférieur) puis diminué dans les suivants (corps genouillé médian, cortex auditifs). On note également des augmentations au niveau du septum et du raphé médian. En revanche, aucune modification n'est observée dans la substance blanche.

D. Conclusion

La lésion néonatale de l'hippocampe ventral chez le rat induit des augmentations étendues à de nombreuses régions cérébrales à PD21 directement liées ou non à l'hippocampe ventral. Ceci suggère un processus de réorganisation globale des circuits cérébraux allant au-delà des connexions directes de l'hippocampe et ce bien avant l'apparition des premiers signes comportementaux de la maladie. De plus, on note une importante réorganisation au niveau des fibres de la substance blanche qui se poursuit à 42 jours, ce qui peut être relié à l'hypothèse de disconnexion de la schizophrénie.

Les résultats obtenus à PD70 nous donnent une indication de systèmes perturbés à l'état basal chez les rats présentant des comportements anormaux mimant ceux des patients schizophrènes. Chez les rats, on mesure des perturbations du système auditif, des systèmes sérotoninergiques et cholinergiques, et du cervelet, systèmes qui sont également perturbés chez les patients schizophrènes.

Ces résultats montrent que dans un modèle validé de schizophrénie, des perturbations du fonctionnement cérébral peuvent être observées bien avant l'apparition des premiers signes comportementaux de la maladie et entraîner des dysfonctionnements à l'âge adulte au niveau de systèmes impliqués dans la physiopathologie de la schizophrénie. L'ensemble de ces données donne donc des arguments en faveur de l'hypothèse neurodéveloppementale de la schizophrénie.

PUBLICATION III

Francois J, Ferrandon F, Koning E, Sandner G, Nehlig A. (2008) Metabolic activity in the brain of juvenile and adult rats with neonatal ventral hippocampal lesion *Schizophrenia research. Submitted*

Signalement bibliographique ajouté par le :

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
Service Commun de Documentation

Metabolic activity in the brain of juvenile and adult rats with neonatal ventral hippocampal lesion

Jennifer FRANCOIS, Estelle KONING, Arielle FERRANDON, Guy SANDNER, Astrid NEHLIG

Journal of Cerebral Blood Flow and Metabolism, 2008

Publication 3 : pages 174-... :

La publication présentée ici dans la thèse est soumise à des droits détenus par un éditeur commercial.

La version imprimée de cette thèse peut être consultée à la bibliothèque ou dans un autre établissement via une demande de prêt entre bibliothèques (PEB) auprès de nos services :

<http://www-sicd.u-strasbg.fr/services/peb/>

II. Conséquences d'une lésion néonatale de l'hippocampe ventral sur le système GABAergique et l'excitabilité cérébrale du rat adulte

Ce travail est l'objet de la publication 4 :

Francois J, Ferrandon F, Koning E, Angst MJ, Sandner G, Nehlig A. (2008) Selective reorganization of GABAergic transmission in rats with a neonatal ventral hippocampal lesion. *International Journal of Neuropsychopharmacology*. *Accepté*

A. Objectifs de l'étude

De nombreuses études post-mortem suggèrent une perturbation du système GABAergique chez les patients schizophrènes. Ces perturbations ont également pu être démontrées dans des modèles animaux de psychoses aiguës utilisant les antagonistes partiels des récepteurs NMDA (PCP, kétamine). En revanche, aucune étude complète à ce jour ne s'est intéressée à ce système dans le cadre de modèles neurodéveloppementaux pour la schizophrénie.

Nous avons donc décidé de caractériser les perturbations du système GABAergique dans un modèle validé pour la schizophrénie, le modèle de la lésion néonatale de l'hippocampe ventral. Nous avons étudié les perturbations de ce système aussi bien au niveau de la synthèse du GABA, que de sa recapture ou encore des différentes populations d'interneurones exprimant ce neurotransmetteur. Enfin, nous chercherons à relier ces perturbations à une mesure fonctionnelle de l'excitabilité cérébrale chez ces rats.

B. Matériel et méthodes

L'ensemble des expériences est réalisé en accord avec les directives européennes sur l'expérimentation animale et dans le but de minimiser la souffrance des animaux. Les protocoles expérimentaux ont été agréés par le CREMEAS de l'Université Louis Pasteur (N° d'agrément : # AL/01/01/01/07).

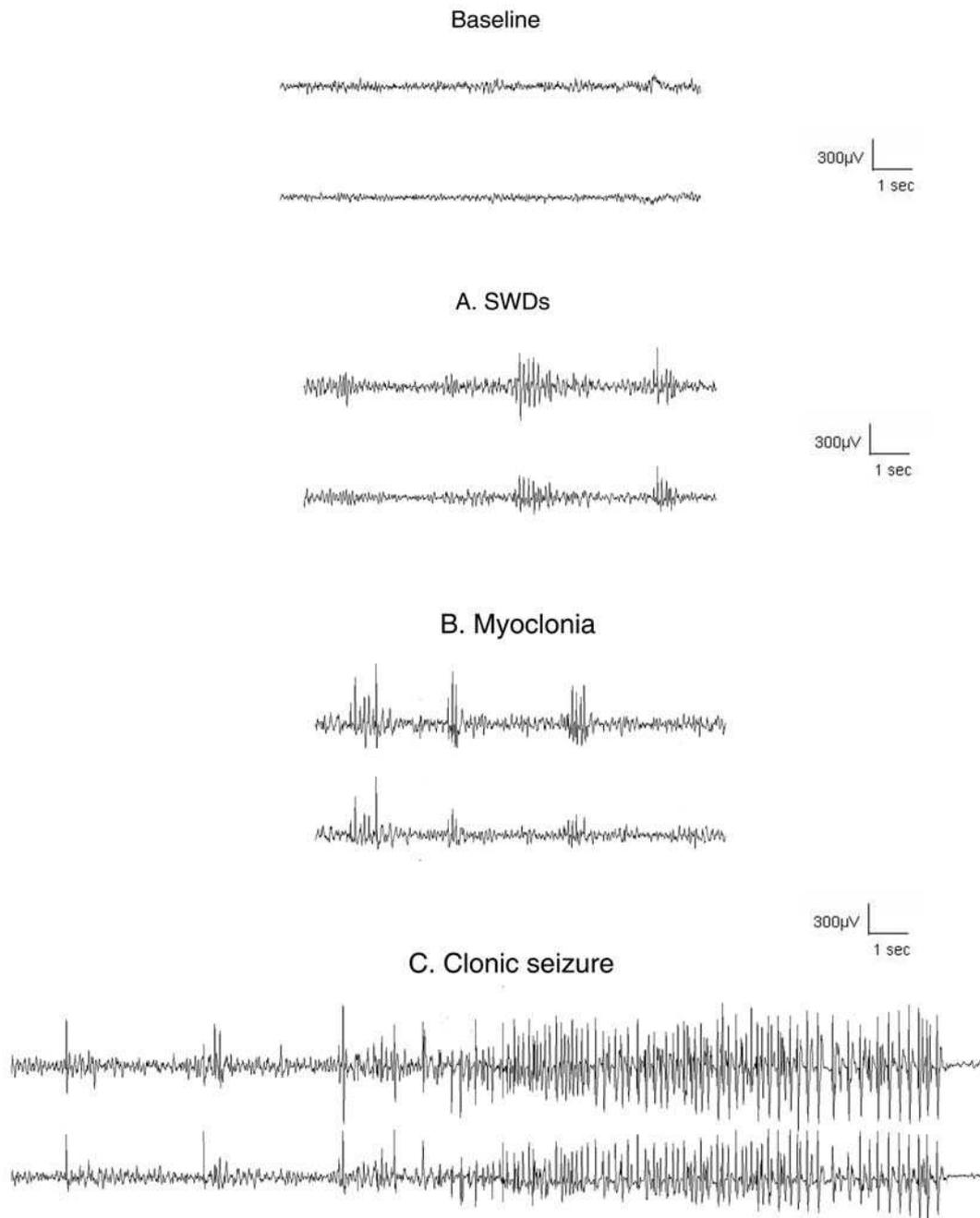


Figure 12 : Enregistrements EEG caractéristiques des différentes crises obtenues lors d'un test de perfusion de PTZ.

Baseline : EEG de base, avant le début de la perfusion

A. Décharges de pointes-ondes (Spike-and-Wave Discharges, SWDs)

B. Myoclonies (myoclonia)

C. Crise clonique (Clonic seizure)

1. Protocole

Pour la chirurgie, la lésion de l'hippocampe ventrale chez les rats de 7 jours est réalisée comme précédemment décrit dans le paragraphe (I-B-1).

A l'âge adulte, les performances des rats NHV sont évaluées dans deux tests comportementaux caractéristiques de la schizophrénie : l'inhibition du réflexe du sursaut par un prepulse (PPI) et la locomotion sous apomorphine.

L'excitabilité cérébrale globale de ces rats est ensuite évaluée par le test de perfusion intraveineuse par le pentylènetétrazole (PTZ ; cf paragraphe 2.).

Enfin la neurotransmission GABAergique est évaluée par un marquage en immunohistochimie 1) de l'enzyme de synthèse du GABA, la glutamate décarboxylase de 67KDa (GAD67) ; 2) du transporteur majoritaire du GABA (gat-1) et 3) des différentes populations d'interneurones GABAergiques différenciées par leur contenu en protéines liant le calcium (calrétinine, calbindine et parvalbumine).

2. Le test de perfusion de PTZ

Le test de perfusion de PTZ est un test communément utilisé pour évaluer les propriétés antiépileptiques de nouveaux médicaments. Le but des antiépileptiques étant de contrer l'hyperexcitabilité des circuits qui provoquent les crises, ce test peut également être utilisé pour tester l'excitabilité cérébrale.

Le PTZ est un antagoniste des récepteurs GABA_A qui induit des crises épileptiques de différents types en fonction des doses utilisées (Figure 12). Ces crises sont de quatre types (Raffo et al., 2008) :

- Les absences : caractérisées par un arrêt comportemental, de légers hochements de tête et des tremblements des vibrisses. Sur le plan EEG, elles se définissent par des décharges de pointe-ondes à une fréquence de 7 à 9 Hz.
- Les myoclonies : correspondent à une élévation brusque et brève des membres antérieurs pouvant s'apparenter à un sursaut. Elles se caractérisent sur l'EEG par des bouffées de pointes brèves.
- La crise clonique : caractérisée par des tremblements des membres antérieurs avec ou sans redressement. Elles se définissent sur l'EEG par des trains de pointes et de polypointes à haute fréquence.
- La crise tonico-clonique : caractérisée par une contraction tonique des muscles du corps et des membres, identifiée sur l'EEG par des pointes isolées de grande amplitude sur une amplitude de base de l'EEG faible.

Le principe du test est de mesurer la dose cumulée nécessaire pour obtenir chacun de ces types de crises et de déterminer si ces doses sont différentes chez les rats sham et les rats NVH suggérant si c'est le cas une modification de l'excitabilité cérébrale.

Les résultats de ce test sont interprétés à deux niveaux : comportemental et EEG. Des électrodes corticales permettant de réaliser un enregistrement EEG frontopariétal sont implantées une semaine avant le test. Pour la perfusion, une canule est insérée dans la veine de la queue et reliée à une pompe de perfusion contenant une solution de PTZ à une concentration de 10 mg/kg. Les rats sont ensuite placés dans les cages d'enregistrement EEG. Un enregistrement de base de 15 minutes est réalisé avant le démarrage de la perfusion (débit constant : 3 ml/h). Le début des crises au niveau comportemental est noté pour chaque type de crise et la perfusion est arrêtée dès le début de la crise clonique, la crise tonico-clonique étant souvent mortelle. Les résultats sont analysés à posteriori à l'aide des enregistrements EEG et des observations comportementales.

C. Principaux résultats

1. Tests comportementaux

Les rats NVH présentant une lésion correcte située au niveau de l'hippocampe ventral et limité à celui-ci, présentent des déficits en PPI (75.2% versus 55.2% pour les rats sham et NVH respectivement) et une hyperlocomotion suite à l'injection d'une dose de 0.7 mg/kg d'apomorphine.

2. Test au PTZ

Le test de perfusion de PTZ montre que les rats NVH développent des absences à une dose deux fois moins élevée que les rats sham (7.8 mg/kg versus 15.5 mg/kg respectivement). En revanche, ils présentent une susceptibilité significativement moins grande pour les crises de type clonique (39.3 mg/kg versus 32.3 mg/kg pour les rats NVH et sham respectivement). Aucune différence n'a été mise en évidence concernant les crises de type myoclonies.

3. Neurotransmission GABAergique

En raison de la possible influence du PTZ par lui-même sur le système GABAergique, un groupe de rats témoins n'ayant pas subi ce test a été ajouté à l'étude. Aucune différence n'a pu être observée entre ces rats témoins et les rats sham, quel que soit le marqueur considéré.

La comparaison des rats NVH et des rats sham montre une diminution du marquage de GAD67 dans plusieurs structures corticales (cortex piriforme, préfrontal et pariétal) et limbiques

(hippocampe et amygdale). Aucune différence n'est observée dans le marquage du transporteur gat-1. Pour les interneurones, on observe une diminution des interneurones contenant de la parvalbumine au niveau de l'aire CA1 de l'hippocampe et du cortex préfrontal. Le nombre de neurones contenant de la calbindine est diminué dans l'aire CA1 et le cortex entorhinal tandis qu'une réduction des neurones contenant la calrétinine n'est observée que dans l'hippocampe.

D. Conclusion

La lésion néonatale de l'hippocampe ventral induit une perturbation globale de la synthèse du GABA et une diminution plus sélective des interneurones contenant la parvalbumine en particulier au niveau de deux structures clés pour la schizophrénie : le cortex préfrontal et l'hippocampe. Cette altération du système GABAergique s'accompagne de changements dans le niveau global d'excitabilité du cerveau chez les rats NVH.

Ces données donnent des arguments en faveur d'une implication du système GABAergique dans la physiopathologie de la schizophrénie.

PUBLICATION IV

Francois J, Ferrandon F, Koning E, Angst MJ, Sandner G, Nehlig A. (2008) Selective reorganization of GABAergic transmission in rats with a neonatal ventral hippocampal lesion. *International Journal of Neuropsychopharmacology. Accepted*

Signalement bibliographique ajouté par le :

UNIVERSITÉ DE STRASBOURG
Service Commun de Documentation

Selective reorganization of GABAergic transmission in neonatal ventral hippocampal-lesioned rats

Jennifer FRANCOIS, Arielle FERRANDON, Estelle KONING, Marie-José ANGST, Guy SANDNER and Astrid NEHLIG

The International Journal of Neuropsychopharmacology, published online by Cambridge University Press, 09 Mar 2009

The International Journal of Neuropsychopharmacology Cambridge University Press

Copyright © 2009 CINP

Publication 4 : pages 181-... :

La publication présentée ici dans la thèse est soumise à des droits détenus par un éditeur commercial.

Les utilisateurs de l'UdS peuvent consulter cette publication sur le site de l'éditeur :

<http://dx.doi.org/10.1017/S1461145709009985>

La version imprimée de cette thèse peut être consultée à la bibliothèque ou dans un autre établissement via une demande de prêt entre bibliothèques (PEB) auprès de nos services :

<http://www-sicd.u-strasbg.fr/services/peb/>

CHAPITRE IV: Discussion

Malgré de nombreuses recherches dans le domaine des pathologies psychiatriques, la schizophrénie reste une pathologie encore mal connue en particulier en terme d'étiologie et de physiopathologie. Les résultats obtenus dans les deux études précédemment décrites donnent des arguments en faveur d'une altération précoce du développement cérébral comme étiologie possible de la schizophrénie et en faveur d'une implication, probablement sous-estimée, du système GABAergique dans la physiopathologie de la schizophrénie.

Nous discuterons tout d'abord d'une question importante déjà soulevée dans l'introduction concernant la pertinence de notre modèle animal dans le cadre de l'étude de la schizophrénie. Puis, nous évaluerons les rôles potentiels de la perturbation GABAergique dans la symptomatologie de la schizophrénie en particulier son implication dans les troubles cognitifs. Nous tenterons ensuite de relier cette perturbation du système GABAergique avec l'hypothèse neurodéveloppementale de la schizophrénie. Enfin, nous essayerons de développer un modèle physiopathologique pour la schizophrénie intégrant les trois principaux systèmes de neurotransmission perturbés dans la schizophrénie.

I. Pertinence du modèle animal pour l'étude de la schizophrénie

Comme nous l'avons décrit dans l'introduction, le modèle Lipska-Weinberger est un modèle validé pour l'étude de la schizophrénie. En effet, on observe chez ces rats des comportements anormaux mimant les symptômes positifs et négatifs des patients schizophrènes ainsi que des troubles cognitifs (Lipska, 2004). L'étude réalisée sur le système GABAergique a également été l'occasion de valider le modèle dans nos conditions expérimentales en mettant en évidence des déficits dans le pourcentage d'inhibition du réflexe du sursaut par un prepulse et une hyperéactivité aux agents dopaminergiques, ici l'apomorphine. Les valeurs de ces deux paramètres comportementaux étaient comparables à celles observées précédemment dans d'autres équipes (Le Pen et al., 2003; Le Pen and Moreau, 2002; Risterucci et al., 2005) validant ainsi la lésion réalisée chez le rat de 7 jours. La validité pharmacologique de ce modèle est également respectée puisque les neuroleptiques utilisés en clinique permettent de normaliser certains de ces symptômes. De plus, ce modèle se place dans le cadre de l'hypothèse la plus répandue actuellement concernant l'étiologie de la schizophrénie, l'hypothèse

neurodéveloppementale. Enfin, ce modèle reproduit le décours temporel observée chez les patients avec une agression cérébrale initiale, une phase avec des symptômes légers apparaissant à la puberté et une apparition de la totalité de la symptomatologie à l'âge adulte.

Une limitation majeure de ce modèle réside pourtant dans le fait qu'une lésion étendue de l'hippocampe est réalisée chez les rats de 7 jours. En effet, les études en imagerie ou post-mortem chez les patients schizophrènes attestent clairement qu'aucune lésion n'est présente dans le cerveau de ces patients (Harrison and Weinberger, 2005). Néanmoins, le point important ici n'est pas la lésion en tant que telle mais la réorganisation des circuits cérébraux que celle-ci va engendrer et qui aboutira à l'expression des comportements anormaux chez le rat adulte. Les résultats que nous avons obtenus en mesurant les taux d'UCLG chez des rats de différents âges correspondant aux différents stades de développement de la maladie ont clairement mis en évidence ces réorganisations. En effet, chez les rats de 21 jours postnatals, des modifications des taux d'UCLG sont observés dans la quasi-totalité du cerveau suggérant ainsi que la lésion de l'hippocampe ventral chez le rat de 7 jours provoque une réorganisation des circuits directement liés à cette structure mais également de structures plus éloignées. De plus, l'ensemble de ces réorganisations chez le rat jeune aboutit à des changements d'activité dans des systèmes spécifiques également perturbés chez les patients tels que le système auditif, le cervelet et la neurotransmission sérotoninergique. Ces réorganisations peuvent ainsi modéliser ce qui se passe à la suite d'une perturbation du développement cérébral dans la schizophrénie même si ces réorganisations se font pour des raisons différentes.

Plusieurs études tendent également à montrer que la lésion complète de l'hippocampe ne serait pas nécessaire et qu'une inactivation transitoire durant une période critique du développement pourrait être suffisante pour induire des symptômes mimant ceux de la schizophrénie chez le rat adulte. En effet, une inactivation transitoire de l'hippocampe ventral par la tétrodoxtine chez le rat de 7 jours permet également d'induire chez le rat adulte une hyperréactivité au stress et à la nouveauté ainsi qu'une hyperréactivité aux agents dopaminergiques et aux antagonistes glutamatergiques (Lipska, 2004; Lipska et al., 2002). En revanche, ces animaux présentent des troubles d'intensité moins marquée que les animaux avec une lésion excitotoxique permanente et n'expriment pas de déficits du comportement social (Lipska, 2004). De même, une inactivation transitoire du cortex entorhinal chez le rat de 8 jours postnatals, induit des déficits d'inhibition latente chez les rats adultes ainsi qu'une perturbation des réponses dopaminergiques au niveau du noyau accumbens (Peterschmitt et al., 2007). En revanche, aucune information n'est disponible concernant les comportements mimant les symptômes positifs ou les troubles cognitifs.

L'ensemble de ces données suggère que l'inactivation transitoire de l'hippocampe ventral, ou d'une autre structure temporale, par exemple le cortex entorhinal, chez le rat de 7 à 8 jours postnatals est suffisante pour induire certains des troubles comportementaux mimant ceux de la schizophrénie chez le rat adulte. Néanmoins, à l'heure actuelle, le modèle Lipska-Weinberger est le seul à permettre, à la suite d'une perturbation précoce du développement cérébral, de mimer l'ensemble de la symptomatologie observée chez les patients schizophrènes incluant les symptômes positifs, négatifs et cognitifs ; cela en fait donc un modèle adapté pour l'étude de la schizophrénie.

II. Le GABA : Implication dans la symptomatologie de la schizophrénie

Les hypothèses glutamatergiques et dopaminergiques ont dominé les recherches concernant les désordres psychotiques et la schizophrénie depuis plusieurs années. Bien que l'hypothèse d'un déficit de la neurotransmission GABAergique ait été suggérée dès les années 1972 par Roberts, elle est restée peu considérée. Néanmoins, plusieurs études cliniques et expérimentales récentes donnent des arguments en faveur de cette hypothèse (Benes and Berretta, 2001; Lewis et al., 2005; Wassef et al., 2003).

A. Evidence d'une perturbation de la neurotransmission GABAergique

Notre étude s'intéressant aux perturbations du système GABAergique suite à une lésion néonatale bilatérale de l'hippocampe ventral a mis en évidence un déficit de cette neurotransmission chez les rats adultes. En effet, nos résultats montrent une diminution étendue du marquage de la GAD67 au niveau de plusieurs aires corticales (préfrontale, piriforme, pariétale) et du système limbique (hippocampe et amygdale). Ces résultats sont en accord avec une étude précédente dans ce modèle montrant une diminution de la GAD67 au niveau du cortex préfrontal (Lipska et al., 2003). Des résultats similaires ont été obtenus chez les patients schizophrènes pour lesquels une diminution du nombre de neurones marqués par la GAD67 est démontrée dans le cortex préfrontal (Guidotti et al., 2000), l'hippocampe (Heckers and Konradi, 2002), et les cortex temporaux (Impagnatiello et al., 1998). Les rats NVH présentent également une diminution spécifique de certaines populations d'interneurones incluant notamment les interneurones marqués par la parvalbumine au niveau du cortex préfrontal et de l'aire CA1 de l'hippocampe, les interneurones calbindine positifs dans l'aire CA1 et le cortex entorhinal et enfin les interneurones calrétinine positifs dans les aires CA1 et CA3 de l'hippocampe. La diminution des interneurones PV-positifs est fréquemment retrouvée chez les patients schizophrènes au niveau du cortex préfrontal et de l'hippocampe (Beasley and Reynolds, 1997; Reynolds and Beasley, 2001) ainsi que dans les modèles animaux de psychose aiguë induite par les antagonistes NMDA (Abekawa et al., 2007; Braun et al., 2007; Morrow et al., 2007). En revanche, aucune différence n'est observée chez les rats NVH concernant le marquage du transporteur gat-1. Chez les patients, une diminution de ce marquage est montrée au niveau du cortex préfrontal, de l'hippocampe et de l'amygdale (Reynolds et al., 1990; Simpson et al., 1989; Volk et al., 2001) mais n'est pas retrouvée dans toutes les études (Simpson et al., 1998).

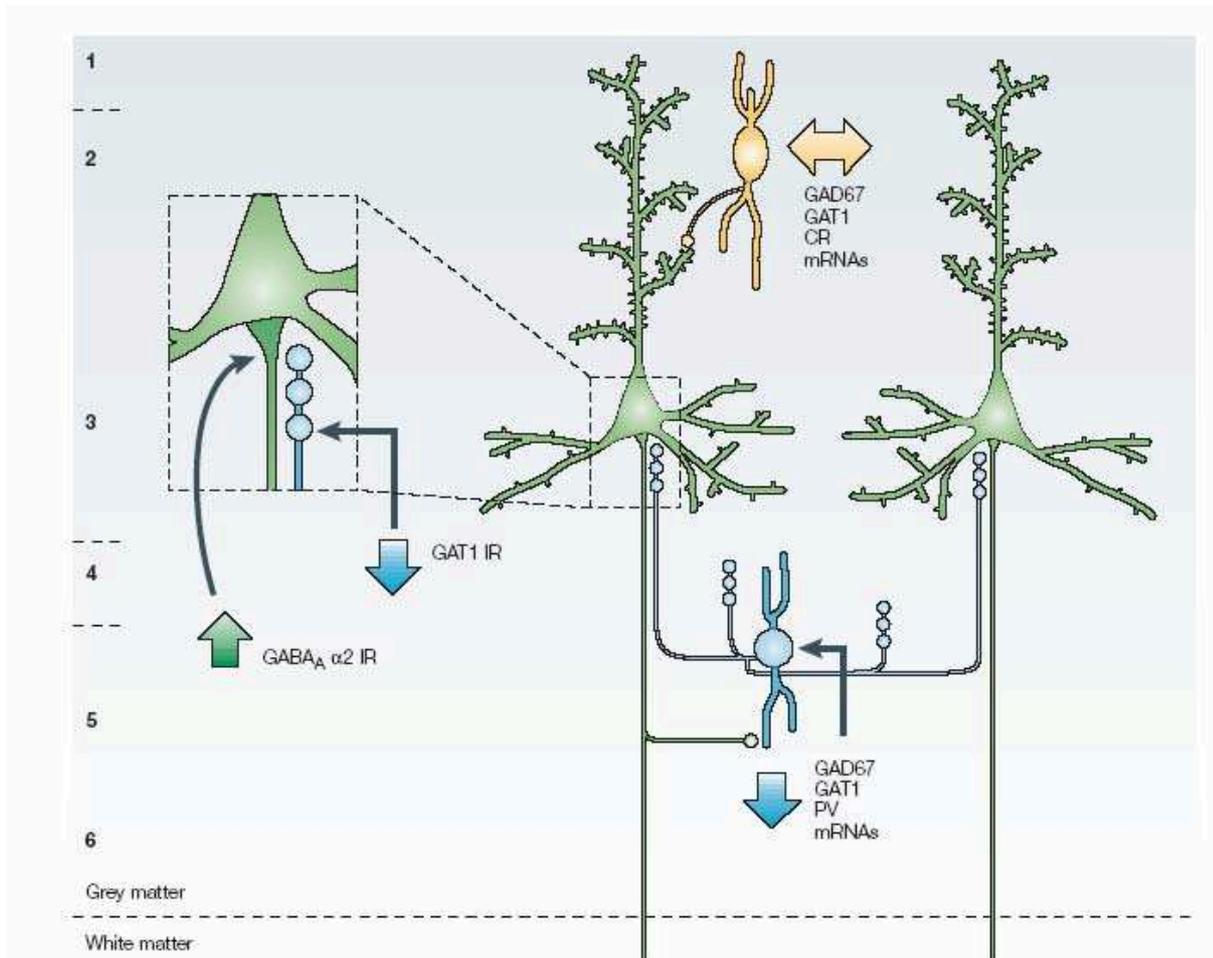


Figure 13 : Représentations schématiques des principales perturbations observées dans la schizophrénie au niveau du système GABAergique dans le cortex préfrontal

On observe une diminution de GAD67, gat-1 et PV spécifiquement au niveau des interneurons présentant des terminaisons en chandelier (en bleu) au niveau du segment initial de l'axone des cellules pyramidales (en vert). En revanche, ces altérations ne sont pas observées au niveau des interneurons exprimant la calrétinine (en jaune). Au niveau des cellules pyramidales, on note également une augmentation de la sous-unité $\alpha 2$ du récepteur GABA_A observée en regard des terminaisons en chandelier des interneurons parvalbumine-positifs. (Lewis et al., 2005)

L'ensemble de ces études qu'elles soient réalisées chez les patients schizophrènes ou dans des modèles animaux semble attester l'existence d'un déficit du système GABAergique au niveau de la synthèse et de la recapture du GABA mais également au niveau des populations neuronales qui expriment ce neurotransmetteur, les interneurones. Néanmoins, la majorité des études, dont la nôtre, utilisant des techniques immunohistochimiques, quelques questions restent en suspens concernant la signification réelle des diminutions observées. En effet, la diminution du marquage immunohistochimique, que l'on considère la GAD67 ou les protéines liant le calcium, peut être liée à plusieurs phénomènes incluant : 1) une diminution globale du nombre d'interneurones, 2) une incapacité à détecter par cette méthode les neurones présentant une faible quantité de protéine, suggérant ainsi une diminution de l'expression de cette protéine ou 3) un changement de phénotype des interneurones. Des données récentes seraient plutôt en faveur de la seconde hypothèse, en effet, une diminution des ARNm de la parvalbumine (Hashimoto et al., 2003) et de la GAD67 (Akbarian et al., 1995; Volk et al., 2000) dans le cortex préfrontal a été mise en évidence chez les patients schizophrènes et ce en l'absence de mort neuronale (Akbarian et al., 1995). Néanmoins, ces données n'excluent pas complètement l'hypothèse d'un changement de phénotype des interneurones.

Au vu de nos résultats sur le modèle NVH et des résultats obtenus chez les patients et dans les autres modèles animaux, il apparaît clairement que le système GABAergique est perturbé dans la schizophrénie et que cette perturbation semble aller dans le sens d'une diminution de l'inhibition induite par ce système (Figure 13). De plus, cette altération de la neurotransmission GABAergique semble spécifique à certaines sous-populations d'interneurones, en particulier ceux exprimant la parvalbumine.

B. Perturbation de l'inhibition corticale : lien avec la symptomatologie

Le GABA est le neurotransmetteur inhibiteur majeur retrouvé dans le cerveau. Les interneurons GABA, jouent donc un rôle très important dans l'inhibition en particulier au niveau cortical. La diminution spécifique de certaines sous-populations de ces interneurons démontrée chez les patients et dans les modèles animaux pour la schizophrénie suggère donc que l'inhibition, en particulier au niveau hippocampique et cortical, est déficitaire chez les patients schizophrènes.

1. Mise en évidence de l'inhibition corticale

En plus de la mise en évidence d'une perturbation du système GABAergique chez les patients et dans les modèles animaux de schizophrénie, plusieurs études neurophysiologiques utilisant la stimulation magnétique transcrânienne (TMS) ou la mesure de l'onde P50, donnent des arguments en faveur d'un déficit d'inhibition dans la schizophrénie. La TMS permet, en fonction des paramètres de stimulation utilisés, de stimuler indépendamment les cellules pyramidales et les interneurons et offre donc la possibilité de mesurer l'inhibition corticale (Nakamura et al., 1997). Chez les patients schizophrènes, cette inhibition est diminuée dans deux paradigmes classiquement utilisés, la SICI (short interval cortical inhibition) et la CSP (cortical silent period), cette diminution étant observée chez les patients traités et non traités (Daskalakis et al., 2002). De plus, il est suggéré que cette inhibition dépend directement d'une perturbation du GABA puisque des agonistes des récepteurs GABA_A et GABA_B permettent de faciliter l'inhibition mesurée. De même, une augmentation de l'inhibition corticale est montrée chez des patients traités par l'olanzapine ou la clozapine, deux neuroleptiques de type benzodiazépine agissant sur les récepteurs du GABA (Daskalakis et al., 2007). L'onde P50 est mesurée par l'induction de potentiels évoqués auditifs. Chez le sujet sain, l'amplitude de cette réponse est diminuée si le son test est précédé peu de temps avant par un autre son. Cette inhibition de l'amplitude la réponse au son test est diminuée chez les patients schizophrènes (Perry and Braff, 1994). Ce déficit n'est pas normalisé par les neuroleptiques typiques (ex : Halopéridol), suggérant ainsi que la neurotransmission dopaminergique n'est pas impliquée (Adler et al., 1990). En revanche, l'étude de cette inhibition de la réponse chez le rat, montre une implication de la neurotransmission cholinergique puisque l'injection d' α -bungarotoxine, un antagoniste des récepteurs nicotiques de type alpha-7, reproduit le déficit observé chez les patients schizophrènes (Luntz-Leybman et al., 1992). L'hypothèse mécanistique postule que les afférences cholinergiques exciteraient les interneurons GABAergiques de l'hippocampe produisant ainsi une inhibition de l'activité des cellules pyramidales en réponse à une stimulation (Miller and Freedman, 1995). Au vu de cette hypothèse, il est probable que la diminution du nombre d'interneurons GABAergiques au niveau

de l'hippocampe puisse perturber ce mécanisme d'inhibition et expliquer au moins en partie le déficit d'inhibition observé chez les patients schizophrènes.

2. Implication du GABA dans la synchronisation

Dans le cortex, le nombre de cellules pyramidales représente est plus important que le nombre d'interneurones GABAergiques. De ce fait, un interneurone peut former des synapses avec plusieurs cellules pyramidales dont il peut moduler le patron de décharge et ainsi moduler l'excitabilité corticale. L'implication des interneurones GABAergiques dans la synchronisation des décharges des cellules pyramidales est suggérée par des études électrophysiologiques montrant que la stimulation d'un interneurone inhibiteur induit une hyperpolarisation de plusieurs cellules cibles, suivie d'une phase pendant laquelle ces cellules présentent une grande probabilité d'émettre un potentiel d'action aboutissant à une synchronisation des décharges de ces cellules (Cobb et al., 1995). De plus, les études computationnelles tendent à démontrer sur des modèles informatiques que les interneurones GABAergiques sont capables de synchroniser leur activité via un mécanisme d'inhibition réciproque sans l'intervention des cellules pyramidales (Wang and Buzsaki, 1996). Ces propriétés sont mises en évidence sur des modèles théoriques. Néanmoins, les connections réciproques entre les interneurones GABA, montrées par des techniques morphologiques et électrophysiologiques (Galarreta and Hestrin, 2001; Tamas et al., 1997) suggèrent que cette inhibition réciproque puisse exister. L'organisation structurale des connections entre les interneurones et les cellules pyramidales permettent aux interneurones de structurer et de synchroniser l'activité des cellules pyramidales et de supporter ainsi les oscillations au sein des réseaux corticaux (Klausberger and Somogyi, 2008 ; Somogyi and Klausberger, 2005). L'implication de ces oscillations, en particulier dans la bande de fréquence gamma, est suggérée dans la communication entre les aires cérébrales et les processus cognitifs tels que la mémoire de travail. Ainsi, l'hypothèse concernant la physiopathologie de la schizophrénie serait que le déficit du système GABAergique aboutirait à un déficit dans l'inhibition corticale et à une perturbation de la synchronisation. Ce déficit de synchronisation pourrait perturber l'activité oscillatoire cérébrale et induire des troubles cognitifs.

3. Synchronisation et troubles cognitifs

Plusieurs études suggèrent que la synchronisation jouerait un rôle important dans de nombreuses fonctions telles que l'efficacité de la communication entre les aires cérébrales (Salinas and Sejnowski, 2001), la mémoire de travail (Howard et al., 2003; Tallon-Baudry et al., 2004), et la mémoire à long terme (Sejnowski and Paulsen, 2006).

Le déficit de mémoire de travail est un des troubles cognitifs majeurs de la schizophrénie et dépend particulièrement du cortex préfrontal. En effet, les patients schizophrènes présentent des performances moins bonnes que les sujets contrôles aux tâches de mémoire de travail et montrent une diminution de l'activation du cortex préfrontal au cours de ces tâches (Perlstein et al., 2001; Weinberger et al., 1986). De plus, l'intensité de ce déficit d'activation du cortex préfrontal serait corrélée à la sévérité des troubles cognitifs (Perlstein et al., 2001). Enfin, il est également suggéré que ce déficit de mémoire de travail pourrait limiter les performances des patients dans d'autres tâches cognitives (Silver et al., 2003).

La synchronisation des neurones pyramidaux du cortex préfrontal est démontrée comme étant un élément clé dans la mémoire de travail (Goldman-Rakic, 1995). Des études EEG réalisées chez les patients schizophrènes ont révélé des perturbations de cette synchronisation neuronale, par la mesure des oscillations dans la bande de fréquence gamma, et suggèrent que ces perturbations pourraient participer à l'expression des troubles cognitifs observés dans la schizophrénie (Cho et al., 2006; Spencer et al., 2003; Uhlhaas et al., 2006). En effet, ces oscillations gamma sont présentes dans le cortex préfrontal pendant la phase de délai entre le stimulus et la réponse lors de tâches de mémoire travail (Tallon-Baudry et al., 1998) et augmentent de manière quasiment linéaire avec l'augmentation de la difficulté de la tâche (Howard et al., 2003). Comme nous l'avons décrit dans le paragraphe précédent, le système GABAergique est fortement impliqué dans la synchronisation des cellules pyramidales et pourrait donc expliquer au moins en partie les déficits de mémoire de travail observés chez les patients. Plusieurs études vont dans ce sens en montrant notamment que l'injection d'un antagoniste du GABA dans le cortex préfrontal perturbe la mémoire de travail (Sawaguchi et al., 1989). De même, il est montré chez le singe que les interneurones GABA présentant un patron de décharge non adaptatif et à haute fréquence (que nous nommerons par la suite interneurones à décharges rapides) du cortex préfrontal sont activés lors de tâches de mémoire de travail (Wilson et al., 1994) et sont nécessaires à l'organisation spatiale des réponses neuronales lors de ces mêmes tâches (Rao et al., 2000). Les interneurones à décharges rapides sont les interneurones marqués par la parvalbumine qui semblent être spécifiquement altérés chez les patients mais également dans le modèle Lipska-Weinberger (Lewis et al., 2005). Ainsi il est possible que la réduction du nombre d'interneurones parvalbumine-positifs dans le cortex préfrontal des rats NVH sous-tende les déficits de mémoire de travail démontré chez ces mêmes rats (Lipska et al., 2002) peut-être via une perturbation des oscillations gamma, bien que celle-ci n'ait jamais été démontrée dans ce modèle.

En conclusion, notre étude et les données de la littérature montrent un déficit de la neurotransmission GABAergique chez les patients schizophrènes. Ce déficit est observé plus spécifiquement au niveau des interneurones à décharges rapides en chandelier contenant de la parvalbumine en particulier au niveau du cortex préfrontal, une structure clé pour les processus cognitifs. Les perturbations de ces interneurones pourraient expliquer en partie la diminution des oscillations gamma chez les patients et donc le déficit de synchronisation observé. Enfin, la synchronisation étant un élément critique pour les processus perceptifs et cognitifs, ce déficit de la transmission GABAergique pourrait être impliqué dans les troubles cognitifs observés chez les patients schizophrènes. Ces troubles étant généralement peu ou mal contrôlés par les neuroleptiques actuels, cette hypothèse ouvre de nouvelles voies thérapeutiques potentielles bien que de nombreuses études soient encore nécessaires pour confirmer le rôle exact du GABA dans les processus cognitifs.

De plus, l'une des limitations majeures de cette hypothèse est que les drogues agissant de manière directe sur la neurotransmission GABAergique, comme les benzodiazépines, ne présentent qu'une faible efficacité thérapeutique pour la schizophrénie. Néanmoins, ces drogues ne ciblent pas spécifiquement des populations d'interneurones ou les sous-types de récepteurs plus particulièrement touchés dans la schizophrénie. De plus, il faut rappeler que le déficit GABAergique n'est pas la seule hypothèse concernant la physiopathologie de la schizophrénie et que l'hyperdopaminergie et l'hypoglutamatergie sont clairement impliquées dans les symptômes de cette maladie. Ainsi, il serait probablement intéressant de se diriger vers un modèle fonctionnel intégrant ces trois hypothèses.

III. Le GABA : Un lien avec le neurodéveloppement ?

L'hypothèse neurodéveloppementale de la schizophrénie soutient qu'une perturbation du développement cérébral ayant lieu pendant la période prénatale ou périnatale et induite par la combinaison de facteurs génétiques et environnementaux serait à l'origine des symptômes apparaissant chez le jeune adulte. Notre étude mesurant les taux de consommation locale cérébrale de glucose chez les rats NVH avant l'apparition des symptômes va dans le sens de cette hypothèse. En effet, elle montre une hyperactivité métabolique à 21 et 42 jours après la naissance représentant probablement une réorganisation intense de la quasi-totalité du cerveau à la suite de la lésion de l'hippocampe ventral et nous amène donc à penser que la fonction cérébrale est perturbée bien avant l'apparition des symptômes caractéristiques de la schizophrénie. De plus, chez les patients, les déficits cognitifs peuvent déjà être observés lors des phases prémorbide et prodromale de la schizophrénie (cf. introduction paragraphe II.C.). Comme nous l'avons vu dans la partie précédente, les interneurons GABAergique du cortex préfrontal jouent un rôle important dans ces processus cognitifs. L'ensemble de ces données nous amène donc à émettre une hypothèse selon laquelle le système GABAergiques pourrait être perturbé avant l'apparition des symptômes et donc que les facteurs génétiques et environnementaux perturbateurs du développement précoce pourraient agir sur ce système. Dans cette partie nous parlerons donc tout d'abord du développement normal du système GABAergique cortical puis essayerons de développer des arguments en faveur de l'hypothèse d'une perturbation de ce développement chez les patients.

A. Développement du système GABAergique cortical

Contrairement aux neurones pyramidaux qui proviennent tous de la zone sous-ventriculaire et migrent radialement dans la plaque corticale en développement, au moins une partie des interneurons GABA semblent provenir de l'éminence ganglionnaire et migrer tangentiellement vers le cortex cérébral (Xu et al., 2003). Cette différence d'origine semble associée avec une différence de phénotype de ces neurones. En effet, chez la souris et le furet, les interneurons provenant de la zone sous-ventriculaire contiennent de la calrétinine, tandis que ceux provenant de l'éminence ganglionnaire contiennent de la parvalbumine (Xu et al., 2003). Concernant les mécanismes moléculaires mis en jeu, un rôle important de la neureguline-1 et de son récepteur ErbB4 est suggéré dans le développement des interneurons GABAergiques corticaux (Flames et al., 2004), de même qu'un rôle de la reeline, produite par les cellules de Cajal-Retzius est connu pour la migration de ces neurones dans la sous-plaque

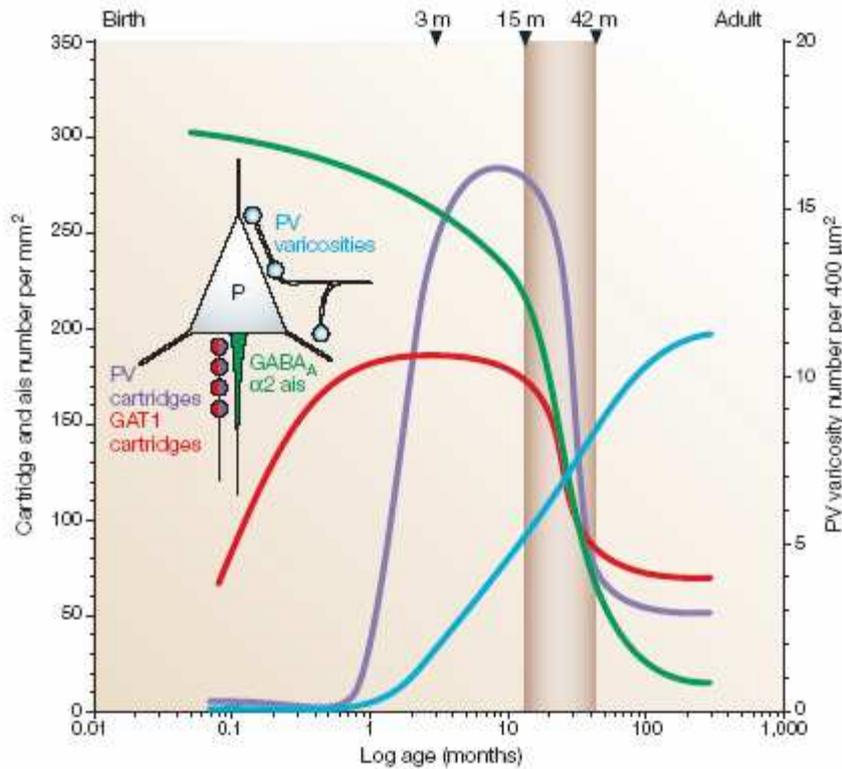


Figure 14 : Développement postnatal des interneurones en chandelier du cortex préfrontal dorsolatéral chez le singe.

Ce diagramme représente l'évolution de la densité des terminaisons des interneurones en chandelier (cartridges) au niveau du segment initial de l'axone d'une cellule pyramidale en fonction de l'âge. L'âge en haut de la figure est exprimé en mois (3 m, 15 m, 42 m) de la naissance à l'âge adulte. La période surlignée en marron correspondant à l'adolescence (Lewis et al., 2005)

corticale (Rice et al., 2001). Une autre différence intéressante apparaît dans le développement des interneurones en fonction de leur phénotype : les interneurones contenant de la parvalbumine semblent maturer plus tard. Par exemple, chez le singe, un immunomarquage de la calrétinine peut être mis en évidence dès la période prénatale au niveau des neurones migrant de la zone intermédiaire, tandis que l'immunoréactivité pour la parvalbumine n'est détectable qu'après la naissance (Conde et al., 1996). De plus, ces interneurones contenant la parvalbumine continuent à subir d'importants changements jusqu'à l'âge adulte. En effet, dans le PFC du singe, la densité de terminaisons en chandelier marquées est faible chez les nouveau-nés, augmente progressivement pour atteindre son maximum juste avant la puberté puis diminue fortement avant l'âge adulte (Cruz et al., 2003) (Figure 14).

Au niveau post-synaptique, la constitution en sous-unités des récepteurs GABA change également au cours du développement cérébral postnatal. En effet, la sous-unité $\alpha 2$ prédomine pendant la période prénatale tandis qu'elle est remplacée dans la majorité des synapses par la sous-unité $\alpha 1$ pendant la période postnatale (Fritschy et al., 1994), la sous-unité $\alpha 2$ n'étant maintenue qu'au niveau du segment initial des axones des cellules pyramidales (Woo et al., 1997).

La maturation des synapses GABAergique est également un processus lent qui se met en place durant la période postnatale et n'est pas complet avant la fin de l'adolescence chez les rongeurs et les primates (Chattopadhyaya et al., 2004; Lewis et al., 2004) (Figure 15) suggérant ainsi que le patron de connexions de ces interneurones peut être modifié par des mécanismes expérience-dépendants. L'une des molécules qui semble impliquée dans cette maturation est le BDNF (brain derived neurotrophic factor). En effet, le BDNF favorise la formation des synapses GABAergiques dans des cultures de neurones hippocampiques et corticaux (Palizvan et al., 2004; Vicario-Abejon et al., 1998) et semble également impliqué dans leur maturation (Huang et al., 1999; Rutherford et al., 1997). Récemment, un rôle direct du GABA a également été suggéré dans cette maturation. En effet, il a été montré que la synthèse de GABA, en particulier par les neurones exprimant la parvalbumine régule à la fois le nombre de cellules innervées par ce neurone et le nombre de synapses formées sur chaque cellule innervée (Chattopadhyaya et al., 2007).

Le développement du système GABAergique cortical est donc un processus long mis en œuvre non seulement pendant la période prénatale mais également postnatale. De plus, la maturation de ce système continue jusqu'à l'âge adulte. Enfin le développement de ce système revêt une importance particulière puisque les synapses GABAergiques sont les premières à être fonctionnelles au niveau cortical et peuvent donc influencer le développement des synapses glutamatergiques mises en place plus tard (Ben-Ari et al., 2004). Ainsi, il apparaît clairement que le développement du système GABAergique est un élément clé du développement des circuits corticaux. Il est clair également que ce développement peut être influencé à la fois par des facteurs génétiques et des facteurs environnementaux notamment durant la période postnatale, période

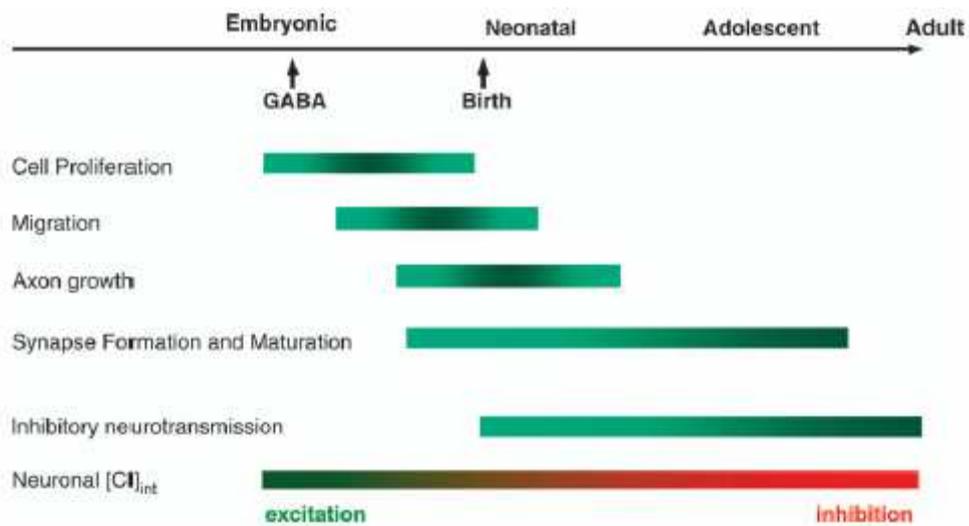


Figure 15 : Diagramme schématique représentant les principales étapes du développement postnatal du système GABAergique (Cristo et al., 2007).

critique pendant laquelle la perturbation du développement cérébral est généralement observée chez les patients schizophrènes

B. Existe-t-il un lien entre le développement du système GABAergique et la schizophrénie ?

L'observation du décours temporel de la mise en place des interneurons GABAergiques et de la maturation de leurs connexions ainsi que les molécules impliquées dans ces processus amène à émettre l'hypothèse que la perturbation précoce du développement cérébral observée dans l'histoire clinique des patients atteints de schizophrénie pourrait toucher particulièrement ce système et sous-tendre les déficits d'inhibition observés chez les patients.

En effet, plusieurs arguments vont dans le sens de cette hypothèse :

- L'essentiel du développement du système GABAergique se fait pendant la fin de la période de grossesse et le début de la vie postnatale. Or, les événements environnementaux associés à un risque plus élevé de développer une schizophrénie agissent durant la vie périnatale.

- La maturation des synapses GABAergiques est expérience-dépendante et se prolonge jusqu'à la fin de l'adolescence. Ainsi, les facteurs environnementaux sensibilisants supposés agir lors de l'adolescence chez l'homme, tels que la consommation de cannabis (Henquet et al., 2005), pourrait influencer la maturation des synapses GABAergiques. De manière intéressante, les récepteurs cannabinoïdes de type 1 sont particulièrement exprimés sur les terminaisons d'une population d'interneurons GABAergiques exprimant la cholecystokinine et formant des synapses périssomatiques dans le PFC du singe (Bodor et al., 2005; Eggen and Lewis, 2007). De même, l'activation de ces récepteurs module la neurotransmission GABAergique en diminuant les courants post-synaptiques inhibiteurs (Freund et al., 2003). Enfin, un argument supplémentaire en faveur de l'action du cannabis sur le système GABA provient de l'observation des consommateurs fréquents de cannabis qui montrent des déficits de mémoire de travail (Solowij et al., 2002), déficits également observés chez les patients à partir de la puberté.

- Une diminution de l'expression de GAD67 dans le cortex préfrontal est une des anomalies les plus fréquemment retrouvées chez les patients. Or, le gène *Gad1* codant pour la GAD67 est associé aux schizophrénies dont les symptômes s'expriment déjà chez l'enfant (Addington et al., 2005). Cette diminution de GAD67 est également associée à un autre gène impliqué dans le développement cérébral, le gène de la reeline. En effet, la souris reeler, hétérozygote pour la mutation du gène de la reeline présente une diminution des ARNm de

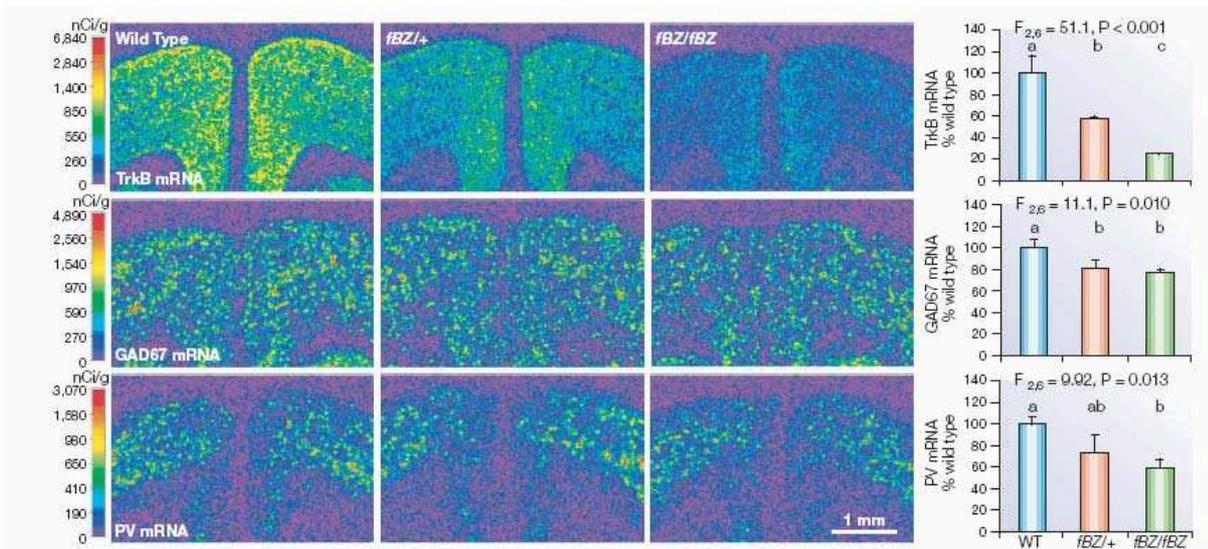


Figure 16 : Corrélation entre GABA et BDNF chez la souris

Autoradiographies montrant le patron d'expression des ARNm du BDNF et de son récepteur TrkB et de la parvalbumine dans le cortex préfrontal de souris contrôles (wild type) et déficiente en récepteur TrkB hétérozygotes (fBZ/+) ou homozygotes (fBZ/fBZ) pour la mutation. (Lewis et al., 2005)

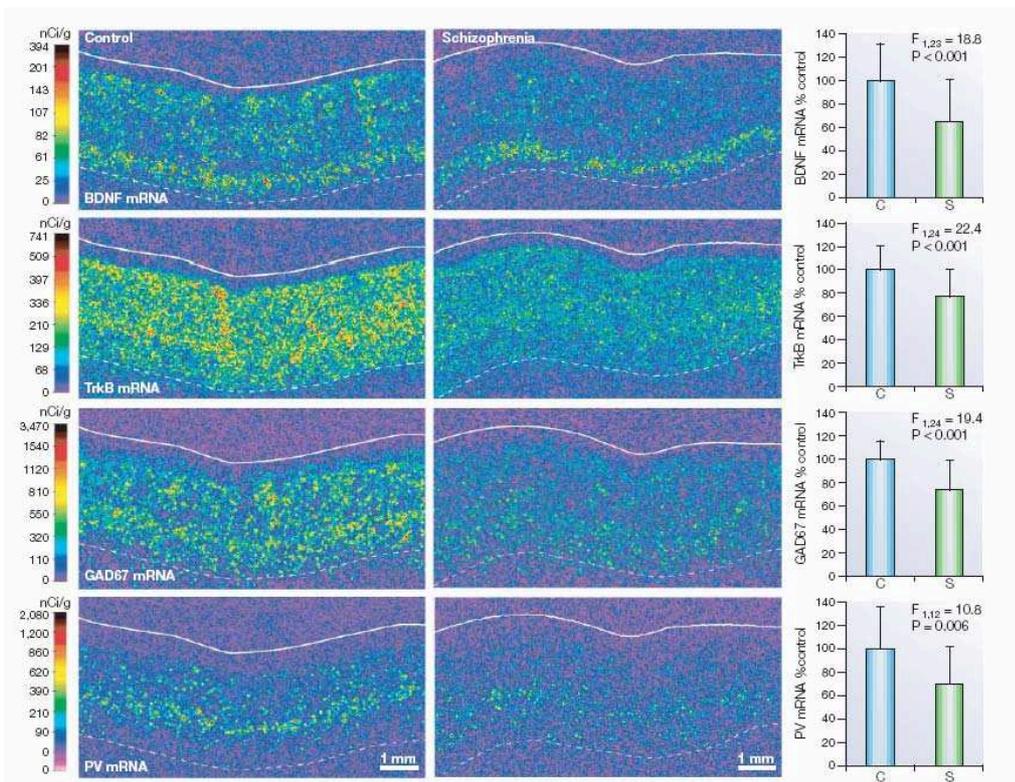


Figure 17 : Corrélation entre GABA et BDNF chez l'homme.

Autoradiographies montrant le patron d'expression des ARNm du BDNF et de son récepteur TrkB, de la GAD67 et de la parvalbumine dans le cortex préfrontal de sujet contrôle (gauche) et chez des patients schizophrènes (droite) (Lewis et al., 2005)

GAD67 (Impagnatiello et al., 1998) et des perturbations dans certaines fonctions exécutives (Brigman et al., 2006) et l'intégration sensorielle (Barr et al., 2008). Néanmoins, cette relation entre la diminution de l'expression du gène de la reeline et du gène GAD67 n'est pas un lien causal et plusieurs études sont encore nécessaires pour confirmer l'implication de ce gène.

- Un rôle de la neureguline-1 dans la migration des interneurons GABAergique vers le cortex est supposé. Or, la neureguline-1 semble impliquée dans la susceptibilité à la schizophrénie (Corfas et al., 2004) et une expression anormale de ce gène est observée dans l'hippocampe et le cortex préfrontal des patients schizophrènes (Chong et al., 2008; Law et al., 2006).

- Enfin le BDNF semble jouer un rôle dans la maturation des synapses GABAergiques et est capable d'induire via le récepteur TrkB l'expression de GAD67, Gat-1 et de la parvalbumine (Yamada et al., 2002), trois protéines démontrées comme étant diminuées chez les patients. Les souris génétiquement modifiées chez lesquelles l'expression de TrkB est diminuée, présente des niveaux plus faibles de parvalbumine et de GAD67 au niveau du cortex préfrontal (Figure 16). De plus, le patron de distribution des réductions d'ARNm de GAD67 est le même au niveau cellulaire et moléculaire que celui observé chez les patients schizophrènes (Lewis et al., 2005) (Figure 17). Ainsi, on peut émettre l'hypothèse que la diminution de GAD67 et de la parvalbumine chez les patients et dans les modèles animaux puisse être liée à une perturbation du signal neurotrophique du BDNF via le récepteur TrkB.

Ainsi, il ressort de ces données qu'à la fois les facteurs environnementaux et les facteurs génétiques suspectés d'agir sur le développement cérébral chez les patients schizophrènes peuvent agir sur le système GABAergique et expliquer les déficits de ce système chez les patients.

L'ensemble des données des deux parties précédentes nous amène à émettre l'hypothèse d'un mécanisme physiopathologique potentiel dans lequel une déficience du signal induit par le BDNF via le récepteur TrkB induirait une perturbation des interneurons GABA dans le cortex préfrontal en diminuant l'expression de GAD67, gat-1 et de la parvalbumine. Cette perturbation pourrait ensuite induire un déficit d'inhibition des cellules pyramidales du cortex préfrontal impliquant un déficit de synchronisation de ces mêmes cellules. La synchronisation étant un processus nécessaire à la mise en place des oscillations corticales de type gamma dont l'implication dans les processus cognitifs est démontrée, ces perturbations du système GABA pourraient être associées aux déficits cognitifs impliqués dans la schizophrénie. Néanmoins, la perturbation de cette neurotransmission dans les autres symptômes de la pathologie incluant les psychoses et les symptômes négatifs reste encore à déterminer.

IV. Vers un modèle physiopathologique de la schizophrénie : lien entre dopamine, glutamate et GABA.

Comme nous l'avons vu précédemment, le GABA semble être un élément critique dans la physiopathologie de la schizophrénie en particulier dans les déficits cognitifs. Néanmoins, le rôle de la perturbation de cette neurotransmission dans les symptômes positifs et négatifs de la schizophrénie n'est pas connu. De plus, chez le rat NVH, il semble que la diminution de GAD67 et de la parvalbumine, en particulier au niveau de l'hippocampe et du cortex préfrontal n'induit pas de changements réels de la fonction de ces structures. En effet, la mesure du métabolisme cérébral ne montre aucune différence dans la demande énergétique chez les rats NVH adultes au niveau de ces structures en comparaison avec les rats sham du même âge. En revanche, lorsque ces rats sont soumis à un test d'excitabilité par la perfusion intraveineuse de PTZ, on observe une sensibilité accrue des rats NVH à l'induction de crises de type absence suggérant un seuil d'excitabilité cérébral plus élevé chez les rats ayant subi la lésion de l'hippocampe en comparaison avec les rats sham. Ces données nous incitent à émettre une hypothèse selon laquelle la perturbation de la neurotransmission GABAergique ne serait pas délétère au repos mais provoquerait une perturbation de la fonction cérébrale uniquement lorsque le cerveau est soumis à ce qu'on pourrait appeler un challenge, comme pourrait l'être par exemple l'induction d'une hyperactivation du cerveau dans le cas du PTZ ou un stress. Ceci pourrait être cohérent si l'on s'intéresse aux observations cliniques chez l'homme ; en effet, les patients schizophrènes n'ont pas en permanence des symptômes et l'expression de leurs symptômes pourrait s'apparenter à celle des crises chez les épileptiques. Cette hypothèse impliquerait donc que d'autres systèmes pouvant moduler la fonction cérébrale soient mis en jeu.

En plus de ces perturbations de la neurotransmission GABAergique, deux autres neurotransmissions sont particulièrement perturbées chez les patients schizophrènes : la dopamine et le glutamate et leur implication dans les fonctions exécutives, notamment dans la mémoire de travail est d'ores et déjà démontrée (Moghaddam, 2003; Winterer and Weinberger, 2004). Les perturbations de ces deux neurotransmissions sont bien connues dans cette pathologie et vont dans le sens d'une hyperactivité pour la dopamine et d'une hypoactivité, liée en particulier aux récepteurs NMDA, pour le glutamate. Toutefois, l'hyperactivité dopaminergique n'est, comme nous le postulons pour le GABA, pas nécessairement présente à l'état de base. Ainsi, dans le modèle de la souris STOP, aucune augmentation du métabolisme cérébral n'est observée dans le striatum ou le noyau accumbens chez les souris mutées comparées aux souris sauvages (Hanaya et al., 2008). De même, ces souris présentent une réponse normale dans le noyau accumbens et le striatum lors de stimulation tonique, permettant un efflux de dopamine équivalent au niveau

basal. En revanche, lors de stimulation phasique, permettant un efflux de dopamine supérieur au niveau basal, cette réponse au niveau du noyau accumbens et du striatum est plus élevée chez les souris mutées (Brun et al., 2005) suggérant ainsi la présence d'une hyperdopaminergie mais uniquement lors de stimulation.

Il est connu dans le fonctionnement cérébral que la perturbation d'un système de neurotransmission entraîne fréquemment la perturbation des autres systèmes, c'est pourquoi la symptomatologie de la schizophrénie est généralement considérée non pas comme la seule résultant de la perturbation de l'un ou l'autre des systèmes de neurotransmission mais plutôt comme la conséquence de l'interaction complexe de ces différents systèmes de neurotransmission au sein de circuits neuronaux (Carlsson et al., 2001). Nous allons dans les deux paragraphes suivants nous intéresser à ces interactions au niveau cortical, plus particulièrement au niveau du cortex préfrontal, et au niveau sous-cortical.

A. Interaction de ces trois systèmes au niveau du cortex préfrontal : implication dans la perturbation des fonctions exécutives.

Le cortex préfrontal reçoit des afférences dopaminergiques mésolimbiques provenant de l'aire tegmentale ventrale (VTA) (Björklund and Lindvall, 1984). Ces fibres dopaminergiques mésocorticolimbiques innervent à la fois les neurones pyramidaux (Verney et al., 1990) et les interneurons (Sesack et al., 1998; Sesack et al., 1995). Ainsi la dopamine est capable de moduler l'activité du cortex préfrontal de manière directe en agissant sur les cellules pyramidales et de manière indirecte via les interneurons qui innervent ces mêmes cellules (Rao et al., 1999). Des études électrophysiologiques réalisées sur les cellules pyramidales des couches V-VI montre que la dopamine agit en augmentant la fréquence des courants post-synaptiques inhibiteurs médiés par les récepteurs GABA_A (Seamans et al., 2001) suggérant ainsi que la dopamine peut activer les interneurons GABA. De plus, cette modulation par la dopamine est bidirectionnelle. En effet, une modulation directe de la synapse, dans le sens d'une inhibition, est observée via le récepteur D2 tandis que l'activité GABA est augmentée par l'activation des récepteurs D1 dont l'effet semble être médié par une augmentation de l'excitabilité des interneurons (Seamans et al., 2001). De plus, il est également suggéré que la modulation de l'activité des cellules pyramidales par la dopamine se ferait préférentiellement via les interneurons à décharges rapides (Gorelova et al., 2002), spécifiquement ceux qui sont démontrés comme étant perturbés chez les patients schizophrènes. Il apparaît clairement à partir de ces données que la voie dopaminergique mésolimbique peut moduler l'activité du cortex préfrontal de manière directe via la modulation des cellules pyramidales ou indirecte via les interneurons à décharges rapides exprimant la

parvalbumine. Il est donc possible que l'hyperdopaminergie mésolimbique, observée chez les patients schizophrènes, associée à la perturbation des interneurones GABA exprimant la parvalbumine perturbent l'activité du cortex préfrontal et sous-tende les symptômes des patients.

En plus d'une modulation par la dopamine, les interneurones corticaux peuvent également être modulés par le glutamate. En effet, ces interneurones possèdent des récepteurs NMDA qui contribuent largement aux potentiels post-synaptiques excitateurs observés et l'utilisation d'antagonistes NMDA réduit l'inhibition induite par les interneurones comme cela a été montré dans l'hippocampe et le cortex entorhinal (Grunze et al., 1996; Jones and Buhl, 1993). Les afférences excitatrices des interneurones GABA du cortex préfrontal proviennent principalement de deux sources, la première provenant des cellules pyramidales qu'ils innervent et des cellules pyramidales environnantes (Melchitzky and Lewis, 2003), la seconde provenant du thalamus médiodorsal (Uylings and van Eden, 1990), lui-même montré comme étant perturbé chez les patients schizophrènes (Andreasen et al., 1994). Cette modulation par les afférences excitatrices pourrait également jouer un rôle dans la mémoire de travail au niveau du cortex préfrontal (Lisman et al., 1998; Tegner et al., 2002). De plus, une étude récente montre une diminution des neurones marqués à la fois pour la GAD67 et la sous-unité NR2A du récepteur NMDA dans les couches III/IV du cortex préfrontal des patients schizophrènes. Cette diminution semble être spécifique de cette pathologie puisque elle n'est pas retrouvée chez les patients atteints de troubles bipolaires (Woo et al., 2008).

Comme nous l'avons déjà vu, les performances des patients schizophrènes sont particulièrement altérées dans les fonctions exécutives dépendantes du cortex préfrontal telles que la mémoire de travail. Il est donc possible que l'interaction des perturbations des systèmes dopaminergique, glutamatergique et GABAergique au sein des circuits neuronaux de ce cortex puissent sous-tendre ces perturbations. Ces circuits neuronaux reçoivent de plus des afférences de structures sous-corticales comme la VTA dont l'activité serait également perturbée chez les patients schizophrènes.

L'ensemble de ces études montre une interaction complexe entre les trois principaux systèmes de neurotransmission perturbés dans la schizophrénie au niveau du cortex préfrontal. Cette interaction semble se faire particulièrement sur les neurones à décharges rapides contenant la parvalbumine et intègre à la fois des informations intra-corticales et provenant d'autres structures sous-corticales (VTA, thalamus) et fait donc de ces interneurones un élément clé des circuits neuronaux du cortex préfrontal.

B. Interaction de ces trois systèmes au niveau sous-cortical : implication dans les symptômes psychotiques

L'hypothèse d'une interaction entre les systèmes glutamatergique et dopaminergique a émergé suite aux études montrant que l'application aiguë d'antagonistes du récepteur NMDA stimule la libération de dopamine chez l'animal (Pawlowski et al., 1990) et chez l'homme (Aalto et al., 2005; Vollenweider et al., 2000). Ainsi, il semble que les neurones dopaminergiques soient contrôlés par des afférences glutamatergiques. Une modulation par les connexions glutamatergiques provenant du cortex a d'abord été suggérée mais une autre de ces afférences semble être particulièrement importante pour la schizophrénie et provient de l'hippocampe. En effet, l'activation artificielle du subiculum, la structure de sortie de l'hippocampe serait suffisante pour induire une augmentation de l'activité des neurones dopaminergiques de la VTA (Floresco et al., 2001) et induire une libération de dopamine (Legault et al., 2000). En effet, l'exposition d'une femelle gestante au méthylazoxyméthanol (MAM), un agent alkylant des acides nucléiques qui produit des désordres de migration au niveau hippocampique chez les fœtus, résulte en une augmentation de l'activité de la VTA et une hyperréactivité à l'amphétamine chez les rats adultes. De plus, ces altérations comportementales peuvent être éliminées par l'inactivation du subiculum suggérant que l'hippocampe est nécessaire à la mise en place d'un état d'hyperdopaminergie (Lodge and Grace, 2007). Plus précisément, il semble que la partie ventrale de l'hippocampe soit la partie nécessaire à la mise en place de cet état (Legault and Wise, 1999; Lodge and Grace, 2006). Cette modulation par l'hippocampe ventral se ferait par un circuit polysynaptique incluant le noyau accumbens et le pallidum ventral (Floresco et al., 2001; Floresco et al., 2003). Enfin, il est suggéré que cette hyperdopaminergie puisse résulter d'un état hyperactivé de l'hippocampe ventral dans ce modèle (Lodge and Grace, 2007). Ce modèle est cohérent avec les perturbations de l'hippocampe observées chez les patients schizophrènes (Shenton et al., 2001), et les études en imagerie fonctionnelle montrant une hyperactivité de l'hippocampe au repos et pendant une tâche chez ces patients (Weiss et al., 2006). De plus, l'hyperactivité hippocampique est suggérée comme étant la cause des troubles de la pensée, des hallucinations et des délires observés dans cette pathologie (Kriekhaus et al., 1992; Venables, 1992).

Ces résultats peuvent paraître contradictoires avec ceux observés dans notre modèle. En effet, chez les rats NVH, il apparaît peu probable que l'hyperdopaminergie observée résulte d'un état hyperactivé de l'hippocampe ventral, celui n'étant plus présent. Néanmoins, nous pouvons suggérer l'hypothèse que les mécanismes soient globalement les mêmes entre les deux modèles mais par des voies différentes. En effet, Swerdlow et al. (Swerdlow et al., 2001) ont démontré que l'hyperactivité des rats NVH à l'amphétamine était atténuée par des lésions extensives englobant

à la fois l'hippocampe dorsal et l'hippocampe ventral suggérant ainsi qu'un état activé de l'hippocampe dorsal pourrait altérer le fonctionnement de la neurotransmission dopaminergique. Notre étude sur le système GABAergique va dans le sens de cette hypothèse puisque nous avons montré une importante perturbation de l'ensemble des populations d'interneurones dans l'hippocampe dorsal des rats NVH, suggérant ainsi un déficit d'inhibition et donc un état hyperactivé pouvant sous-tendre l'hyperdopaminergie. Néanmoins, cette hyperactivité de l'hippocampe n'a pas été retrouvée dans notre étude mesurant le métabolisme cérébral du glucose chez les rats NVH adultes et n'a à notre connaissance jamais été mise en évidence dans le modèle.

Au vu de ces résultats, il apparaît que les neurotransmissions dopaminergiques, glutamatergiques et GABAergique sont étroitement interconnectées non seulement dans le cortex préfrontal mais également le long de la voie qui relie l'hippocampe à la VTA. De plus, la voie hippocampe-accumbens-pallidum-VTA est suggérée comme étant perturbée chez les patients schizophrènes. L'hyperdopaminergie, une des hypothèses principales de la schizophrénie, pourrait résulter d'une hyperactivité de l'hippocampe. Nos données sur la diminution de l'expression de la GAD67 et des protéines liant le calcium exprimée par les interneurones dans l'hippocampe sont en accord avec cette hypothèse.

La schizophrénie présente une physiopathologie complexe résultant de la perturbation de plusieurs systèmes de neurotransmission étroitement connectés aussi bien au niveau du cortex préfrontal qu'au niveau sous-cortical (hippocampe-VTA). L'interaction de ces différents systèmes au niveau de réseaux neuronaux complexes semble pouvoir sous-tendre tout au moins en partie la diversité des symptômes observés dans cette pathologie. Ces interactions semblent importantes à considérer en particulier pour le développement de nouvelles stratégies thérapeutiques. En effet, les traitements actuels, qui s'intéressent majoritairement aux neurotransmissions glutamatergique et dopaminergique, ne contrôlent pas complètement les symptômes de la maladie et il serait probablement intéressant de développer de nouveaux médicaments capables d'agir soit sur plusieurs neurotransmissions, soit sur un élément pivot qui intègre ces différentes neurotransmissions comme pourraient l'être par exemple les interneurones GABA à décharges rapides.

V. Conclusion

L'ensemble des expériences réalisées lors de cette partie de la thèse nous amène à émettre les conclusions suivantes :

1. Nous avons pu amener des arguments en faveur du modèle de la lésion néonatale de l'hippocampe ventral comme étant un bon modèle pour l'étude de la schizophrénie. En effet, nous avons pu montrer que l'aspect lésionnel de ce modèle, qui n'est pas retrouvé chez les patients, n'est pas l'élément clé du modèle. En effet, l'élément clé semble plutôt être la réorganisation qui a lieu après cette lésion, réorganisation qui touche la quasi-totalité du cerveau et aboutit à des perturbations de systèmes spécifiques chez le rat adulte dont les fonctions peuvent être reliées aux symptômes de la schizophrénie.

2. Nous avons montré qu'une perturbation du système GABAergique et de l'inhibition corticale est présente chez les rats NVH adultes et pourrait représenter un élément clé de la physiopathologie de la maladie dans notre modèle et chez l'homme.

3. La perturbation du système GABAergique semble être spécifique des interneurons exprimant la parvalbumine et est particulièrement observée au niveau de deux structures clés pour cette pathologie, l'hippocampe et le cortex préfrontal. Cette perturbation suggère une déficience de l'inhibition corticale qui pourrait sous-tendre la perturbation des oscillations gamma et les troubles cognitifs.

4. Nos études suggèrent également que la perturbation des interneurons GABAergiques puisse être liée à la perturbation initiale du développement observée dans notre modèle et probablement également chez les patients. Selon la littérature, cette perturbation pourrait être liée à une altération du signal neurotrophique du BDNF via les récepteurs TrkB.

5. Notre étude concernant le système GABAergique montre des perturbations des interneurons dans plusieurs structures cérébrales en particulier le cortex préfrontal et l'hippocampe. Or, notre étude concernant le métabolisme cérébral montre une absence de perturbation de la fonction cérébrale de ces structures à l'état de base. Ceci laisse à penser que ces perturbations du système GABA puissent être spécialement importantes lors de stress ou de tâches cognitives et suggèrent également un rôle des autres neurotransmissions perturbées dans cette pathologie et de leurs interactions, en particulier au niveau du cortex préfrontal.

Evidemment, il est nécessaire de rester prudent quand à la transposition à la physiopathologie humaine des données obtenues chez l'animal en particulier dans le cadre de la schizophrénie. En effet, comme nous l'avons soulevé dans l'introduction, la plupart des symptômes critiques de cette maladie sont purement liés à l'espèce humaine et l'étude de ces symptômes chez le rat reste difficile. Néanmoins, les données que nous avons obtenues dans

cette étude à l'aide du modèle de lésion néonatale de l'hippocampe ventral sont intéressantes et semblent cohérentes avec la pathologie humaine. Bien entendu nous sommes dans le cadre d'un modèle pour l'étude de la schizophrénie qui peut ouvrir de nouvelles voies de recherches qui devront être testées chez l'homme.

En conclusion, il ressort de nos données que le GABA pourrait être un élément critique de la physiopathologie de la schizophrénie qui pourrait permettre d'expliquer en partie la symptomatologie de la maladie. De plus, la perturbation de ce système peut être reliée à une perturbation du développement et aux hypothèses hypoglutamatergique et hyperdopaminergique, trois hypothèses majeures de l'étiologie et de la physiopathologie de la schizophrénie suggérant également que la schizophrénie doit être considérée comme une pathologie résultant de l'interaction complexe de plusieurs systèmes de neurotransmission au sein de réseaux neuronaux.

**DISCUSSION GENERALE
ET PERSPECTIVES**

Traitement d'une pathologie cérébrale avant son apparition : réalité ou fiction?

Comme nous l'avons mentionné précédemment, l'épilepsie temporale et la schizophrénie semblent présenter un déroulement temporel similaire incluant une agression cérébrale initiale, une phase de latence et une phase symptomatique suggérant ainsi la possibilité d'agir avant l'apparition des symptômes. Pour que cette action soit possible, deux conditions sont nécessaires :

- 1) Connaître les mécanismes cellulaires et moléculaires ainsi que les circuits impliqués dans la mise en place de ces deux pathologies.

- 2) Etre capable d'identifier les populations à risque qui pourront être traitées.

Dans le cas de ces deux pathologies, cette possibilité représenterait une avancée thérapeutique majeure, les traitements actuellement existants étant incapables de maîtriser complètement ou chez tous les patients l'ensemble des symptômes.

I. Cas de l'épilepsie temporale.....une réalité ?

Dans le cas de l'épilepsie temporale, l'option d'agir avant l'apparition de la maladie semble plus relever de la réalité que de la fiction pour plusieurs raisons :

- 1) Dans l'épilepsie temporale humaine, la période critique de fragilité durant laquelle une agression initiale peut provoquer la pathologie chronique se situe entre 1 et 4 ans. En outre, un type d'agression initiale prédomine, les crises fébriles partielles complexes. La présence d'un facteur étiologique prédominant facilement identifiable associée à une période de fragilité connue chez l'enfant jeune devrait permettre d'identifier plus facilement les populations d'enfants à risque de développer cette pathologie. Un problème réside néanmoins dans le fait que parmi cette population à risque, seuls 4 % des enfants vont développer une épilepsie temporale suggérant ainsi la présence d'un autre facteur favorisant actuellement inconnu. Une hypothèse pourrait être l'implication de facteurs génétiques. En effet, plusieurs gènes de susceptibilité ont d'ores et déjà été identifiés pour les crises fébriles complexes mais leur implication dans le développement de l'épilepsie temporale n'est actuellement pas démontrée.

- 2) Une deuxième raison qui pourrait permettre d'envisager de traiter l'épilepsie temporale avant son apparition réside dans la connaissance des structures cérébrales impliquées dans cette pathologie. En effet, bien que cette pathologie implique un grand nombre de structures

limbiques, elle semble limitée à un circuit relativement bien défini impliquant en particulier la boucle entorhino-hippocampique, certains noyaux thalamiques et l'amygdale.

3) En plus de l'identification du circuit sur lequel il faut agir pour prévenir le développement de l'épilepsie, on connaît également l'un des mécanismes cellulaires sur lequel on peut agir : la mort neuronale. En effet, les études précédentes du laboratoire ainsi que celles réalisées lors de cette thèse montrent qu'il est nécessaire d'induire une neuroprotection rapide des cortex parahippocampiques pour obtenir une modification de la pathologie chronique.

4) L'identification de biomarqueurs fiables et de préférence non invasifs est également un élément nécessaire pour envisager traiter l'épilepsie temporale avant son apparition. Un de ces biomarqueurs pourrait être l'hypersignal observé en IRM sur les images en T2 dans les cortex entorhinal et piriforme des rats de 21 jours ayant subi un EdM et qui deviendront épileptiques. Néanmoins, cet hypersignal est très bref (48 à 72 h) ce qui limite son utilisation potentielle chez l'homme. D'autres marqueurs doivent donc être mis en évidence et des études sont en cours en particulier sur des marqueurs tels que le N-acétyl-aspartate ou la créatine (Lado et al., 2006, Poster du congrès annuel de la Société Américaine d'Epilepsie)

5) Enfin, l'étude sur le carisbamate menée dans cette thèse montre clairement que modifier l'apparition et la sévérité de l'épilepsie chronique est possible même en agissant après l'agression cérébrale tout au moins dans notre modèle animal.

Pour ces différentes raisons, il est possible d'envisager de traiter l'épilepsie temporale avant son apparition, et dans ce cadre, le carisbamate semble être une molécule de premier choix.

Bien que ces données semblent prometteuses, elles restent difficilement transposables à l'homme puisque le traitement est ici utilisé sur un cerveau adulte et ne nous n'avons donc pas d'informations sur l'effet de cette molécule sur un cerveau immature. Néanmoins, le carisbamate agit en induisant une forte neuroprotection des structures du circuit épileptique. Les mêmes structures étant affectées chez le rat immature (Nairismagi et al., 2006; Sankar et al., 1998; Wasterlain et al., 2002), on peut émettre l'hypothèse que cette molécule puisse également être active dans le traitement de l'EdM chez le rat jeune. Pour prolonger ce travail, il serait donc intéressant de tester les propriétés du carisbamate lors d'une agression initiale induite sur un cerveau immature. Cette étude pourrait être réalisée dans notre modèle après l'induction d'un EdM chez le rat de 21 jours ou pour se rapprocher de l'agression initiale chez l'homme dans un modèle de crises fébriles complexes (Dube et al., 2006). Un autre problème important chez les patients concerne les déficits cognitifs fréquemment observés chez les patients et souvent aggravés par les traitements antiépileptiques existants. Ainsi, pour compléter nos données, il serait intéressant de tester les effets cognitifs potentiels chez des rats adultes et ayant subi un EdM et traités par le carisbamate.

II. Cas de la schizophrénie.....une fiction ?

Contrairement à l'épilepsie temporale, la situation pour la schizophrénie est plus complexe pour plusieurs raisons :

1) Dans cette pathologie, une origine neurodéveloppementale est suggérée. Néanmoins, plusieurs facteurs à la fois génétiques et environnementaux semblent pouvoir être impliqués. Ainsi, et contrairement à l'épilepsie temporale, la nature exacte de l'agression initiale si elle existe reste difficile à définir précisément. De plus, la période de fragilité pour qu'une agression initiale provoque la pathologie chronique se situe durant la période prénatale (dernier trimestre de la grossesse). Ainsi, l'identification de la population à risque semble plus complexe si toutefois elle est possible. Ainsi, le seul traitement préventif envisageable à ce stade serait d'éviter toute contamination bactérienne de la mère ou toutes complications au moment de l'accouchement.

2) Cette pathologie est fréquemment héritée ce qui suggère une forte implication des facteurs génétiques dans le développement de cette pathologie. Néanmoins, les gènes de susceptibilité potentiels sont nombreux, variés et impliqués dans de nombreuses fonctions rendant ainsi difficile l'identification un mécanisme sur lequel il faudrait agir pour empêcher le développement de la pathologie.

3) Contrairement à l'épilepsie temporale, les structures cérébrales impliquées dans la mise en place de cette maladie sont encore mal connues. En effet, la fonction cérébrale chez le rat jeune (21-42 jours) ayant subi une agression cérébrale semble atteindre la quasi-totalité du cerveau et ne permet donc pas d'identifier un ou plusieurs circuits cérébraux particulièrement critiques dans l'établissement de la maladie chronique. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que l'ensemble des études a été réalisé à l'état basal. Chez les patients, il est montré dans certaines études que la perturbation de certains circuits notamment au niveau des cortex préfrontal et cingulaire est surtout observée lors de tâches cognitives. Il serait donc intéressant de réaliser des mesures du métabolisme cérébral des rats immatures et adultes ayant subi une lésion néonatale de l'hippocampe ventral lors de tâches comportementales simples afin de mettre en évidence les circuits particulièrement perturbés chez ces animaux.

4) En plus de la méconnaissance des circuits impliqués, il est difficile d'identifier un mécanisme sur lequel il est possible d'agir pour empêcher le développement de la maladie chronique. En effet, nos travaux sur ce modèle ont révélé une perturbation particulière du système GABAergique chez les rats adultes qui pourrait être liée à l'altération du développement cérébral. Ainsi, il serait intéressant de compléter ces données par une étude réalisée chez le rat en développement afin d'observer le timing d'apparition de ces perturbations en relation avec celui

	Epilepsie du lobe temporal	Schizophrénie
Période de fragilité	0-4 ans	Dernier trimestre de grossesse
Agression initiale	Principalement crises fébriles partielles complexes	Facteurs génétiques et environnementaux
Structures cérébrales impliquées	Relativement bien définies: Circuit entorhino-hippocampique	Peu connues
Mécanisme cellulaire	Mort neuronale	?
Biomarqueurs	?	?
Etudes animales pour la prévention	Etude avec le carisbamate	NON

Tableau 6 : Récapitulatifs des points communs et des différences entre l'épilepsie temporale et la schizophrénie pour les différents critères permettant d'envisager un traitement préventif de ces deux maladies.

des symptômes. Néanmoins, plusieurs autres systèmes de neurotransmission sont perturbés ainsi que la connectivité entre les structures cérébrales rendant ainsi difficile l'implication d'un mécanisme physiopathologique en particulier.

Au vu de ces différents points (résumé dans le tableau 6), il apparaît plus difficile d'envisager de traiter les patients schizophrènes avant l'apparition des symptômes de la maladie chronique. Actuellement l'une des pistes qui pourraient être privilégiée dans ce but est la susceptibilité génétique. En effet, il est connu que la schizophrénie est une pathologie fréquemment héritée et dans laquelle de nombreux gènes de susceptibilité sont impliqués. Ainsi, l'étude du patrimoine génétique des familles dans lesquels un membre est atteint de schizophrénie pourrait permettre d'identifier les autres membres à risques. D'autre part, notre étude sur le métabolisme cérébral a permis de mettre en évidence des perturbations de la fonction cérébrale avant l'apparition de la maladie suggérant ainsi qu'il sera possible, une fois les mécanismes physiopathologiques mieux connus, d'identifier des populations à risque pour cette maladie. Ces mécanismes pourraient particulièrement bien être étudiés dans des modèles de souris transgéniques modifiées pour l'un des gènes de susceptibilité de la schizophrénie et il serait intéressant de vérifier que des perturbations de la fonction cérébrale, similaire à celle que nous avons obtenus dans notre modèle, sont également observés dans ces modèles avant l'apparition des symptômes.

Ces études montrent que l'épilepsie temporale et la schizophrénie sont des pathologies qui se mettent en place progressivement, ouvrant ainsi la possibilité d'agir avant l'apparition de la maladie chronique pour en empêcher son développement. De nombreuses études sont encore nécessaires dans ce domaine et leurs buts sont différents dans les deux pathologies. Concernant l'épilepsie, il semble nécessaire actuellement de se tourner vers l'identification de marqueurs précoces fiables du futur développement de l'épilepsie et donc de mieux comprendre les mécanismes de mort neuronale, en particulier au niveau moléculaire et cellulaire, mis en jeu très précocement après l'agression cérébrale notamment au niveau des cortex parahippocampiques. Dans le cadre de la schizophrénie, l'identification de biomarqueurs du développement de la maladie semblant difficile, il paraît important de se tourner plutôt vers l'étude des gènes de susceptibilité de la maladie en particulier via l'étude du développement de la maladie dans des modèles de souris transgéniques afin d'identifier plus clairement les mécanismes mis en place dans le développement de la maladie.

Un mécanisme commun de plasticité mis en place suite à une agression cérébrale précoce?

L'épilepsie temporelle et la schizophrénie sont deux pathologies cérébrales présentant une symptomatologie différente. Néanmoins, une comorbidité fréquente est observée entre ces deux maladies et une étiologie commune impliquant une agression cérébrale initiale est suggérée. Ces éléments troublants semblent suggérer un lien entre ces deux pathologies. Ainsi, il est possible de se poser la question de la présence d'un éventuel mécanisme commun mis en place à la suite d'une agression initiale qui pourrait contribuer au développement de ces deux maladies. Dans le cadre de cette hypothèse, nous allons nous intéresser à deux mécanismes en particulier : 1) l'interaction entre les neurotrophines et les interneurons GABA et 2) la régulation de l'expression des gènes par acétylation/déacétylation des histones.

I. GABA et neurotrophines ?

Notre étude sur le système GABAergique des rats NVH adultes a mis en évidence des perturbations des interneurons GABA en particulier ceux exprimant la parvalbumine. La mise en place de ces interneurons lors du développement cérébral semble être dépendante du signal neurotrophique induit par le BDNF via les récepteurs TrkB. L'hypothèse d'un premier mécanisme physiopathologique a donc été suggérée selon lequel la perturbation précoce du développement cérébral observée chez les patients pourrait altérer le signal neurotrophique du BDNF et provoquer une dysfonction des interneurons GABA exprimant la parvalbumine (cf. partie II, discussion, paragraphe III.B).

La perturbation des interneurons contenant la parvalbumine n'est pas spécifique de la schizophrénie et plusieurs éléments laissent à penser que ces interneurons ainsi que le BDNF sont également perturbés dans l'épilepsie temporelle. En effet, une étude réalisée au laboratoire a montré une diminution des interneurons exprimant la parvalbumine au niveau de l'hippocampe chez des rats adultes ayant subi un état de mal induit par la pilocarpine associée au lithium (Andre et al., 2001b). De même, une diminution de ces interneurons est également démontrée chez les patients atteints de TLE (Arellano et al., 2004). L'épilepsie étant la résultante d'un déséquilibre entre les neurotransmissions excitatrice et inhibitrice, il est probable qu'une diminution de l'inhibition induite par les interneurons GABA puisse provoquer une hyperexcitabilité du système.

En effet, une étude s'intéressant à des souris transgéniques déficientes pour le gène de la parvalbumine a montré que ces souris présentent une diminution du seuil de déclenchement de crises induites par le PTZ (Schwaller et al., 2004). Une implication du BDNF est également suggérée dans l'épilepsie temporale. En effet, une augmentation des taux de BDNF et des récepteurs TrkB est montrée lors d'une crise temporale (Binder et al., 1999). De plus, l'utilisation d'anticorps IgG anti-TrkB, qui ont pour effet de chélater le BDNF et d'inhiber les récepteurs TrkB, entraîne une abolition du déclenchement des crises par stimulation électrique (Binder et al., 1999). Enfin, une telle abolition est également mise en évidence chez des souris déficientes pour le gène TrkB (He et al., 2004).

L'ensemble de ces données montre que des perturbations des interneurons GABA exprimant la parvalbumine et du signal BDNF/TrkB peuvent être mises en évidence dans l'épilepsie temporale et la schizophrénie. Ainsi, il serait intéressant de comparer les modifications des interneurons GABA et du BDNF dans nos deux modèles et de relier ces modifications au décours temporel de la maladie afin d'apporter des éléments de réponse concernant l'implication de mécanismes supposés dans la physiopathologie et la mise en place de ces deux maladies.

II. Régulation de l'expression des gènes ?

Un autre mécanisme probablement mis en jeu à la suite d'une agression cérébrale est la régulation de l'expression des gènes. En effet, de nombreux gènes sont modifiés à la suite d'agressions cérébrales telles que l'EdM (Elliott et al., 2003) et l'une des explications de ces modifications est le remodelage de la chromatine par l'acétylation/déacétylation des histones. En effet, les extrémités N-terminales des histones sont soumises à de nombreuses modifications post-transcriptionnelles incluant l'ajout de groupements acétyles sur les résidus lysine. Lorsque les histones sont acétylées par les histones acétylases, la chromatine n'est pas condensée et l'ADN peut être transcrit. A l'inverse, lorsque les histones sont déacétylées par les histones déacétylases (HDAC), la chromatine se condense et on observe une inhibition de la transcription des gènes.

Récemment des perturbations de l'état d'acétylation des histones ont pu être observées après un EdM induit par une injection intrahippocampique de kainate et ce dès 3 heures après le début de l'EdM (Sng et al., 2006). Les mêmes types de modifications ont pu être observés après un EdM induit par la pilocarpine au niveau des promoteurs du récepteur GluR2 et du BDNF (Huang et al., 2002). De plus, plusieurs études impliquent ces modifications du degré d'acétylation des histones dans les phénomènes de neuroprotection (Kim et al., 2007; Ryu et al., 2003). Ce

mécanisme de régulation de l'expression des gènes est également suggéré comme étant impliqué dans la schizophrénie (Tsankova et al., 2007) et semble toucher des marqueurs appartenant en particulier au système GABAergique incluant notamment les gènes codant pour l'enzyme GAD67 et pour la reeline ainsi que le gène codant pour le BDNF. De plus, il est montré chez l'animal que des inhibiteurs de HDAC permettent de diminuer les comportements de type-schizophrène observés chez la souris (Tremolizzo et al., 2005).

Ces études mettent en évidence qu'une modification du degré d'acétylation des histones peut se produire dans l'épilepsie temporale et la schizophrénie. De plus, ces modifications touchent des gènes critiques impliqués dans la physiopathologie de ces deux maladies. Ainsi, ces études nous amènent à penser que la modification du degré d'acétylation des histones à la suite d'une agression cérébrale précoce puisse induire le développement de l'une ou l'autre des deux pathologies probablement en fonction du gène touché. Il serait donc intéressant dans un premier temps de caractériser les modifications du degré d'acétylation des histones dans nos deux modèles aux différents stades de développement de la pathologie. Dans un deuxième temps, il serait intéressant d'étudier les conséquences de ces modifications sur la mort neuronale et l'épileptogenèse pour l'épilepsie temporale et sur le système GABAergique et la fonction cérébrale pour la schizophrénie.

En conclusion, il semble au vu de l'ensemble de nos résultats et de la littérature que bien que l'épilepsie temporelle et la schizophrénie soient deux pathologies différentes sur le plan de la symptomatologie, elles présentent tout de même quelques points communs en terme d'étiologie et de physiopathologie. En effet,

- 1) Une agression cérébrale initiale est une étiologie supposée de ces deux maladies**
- 2) Une comorbidité importante de symptômes psychotiques est observée chez les patients épileptiques**
- 3) Un déficit du système GABAergique est mis en évidence dans ces deux maladies en particulier au niveau des interneurons exprimant la parvalbumine**

Les résultats obtenus lors de cette thèse contribuent à l'identification des mécanismes physiopathologiques impliqués dans la mise en place de ces deux pathologies, l'identification de ces mécanismes pouvant à terme ouvrir de nouvelles voies de recherche qui permettront d'améliorer la prise en charge thérapeutique des patients.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

Références bibliographiques

- A -

- Aalto S, Ihalainen J, Hirvonen J, Kajander J, Scheinin H, Tanila H, et al. Cortical glutamate-dopamine interaction and ketamine-induced psychotic symptoms in man. *Psychopharmacology (Berl)* 2005; 182: 375-83.
- Aarts MM, Arundine M, Tymianski M. Novel concepts in excitotoxic neurodegeneration after stroke. *Expert Rev Mol Med* 2003; 5: 1-22.
- Abekawa T, Ito K, Nakagawa S, Koyama T. Prenatal exposure to an NMDA receptor antagonist, MK-801 reduces density of parvalbumin-immunoreactive GABAergic neurons in the medial prefrontal cortex and enhances phencyclidine-induced hyperlocomotion but not behavioral sensitization to methamphetamine in postpubertal rats. *Psychopharmacology (Berl)* 2007; 192: 303-16.
- Acharya MM, Hattiangady B, Shetty AK. Progress in neuroprotective strategies for preventing epilepsy. *Prog Neurobiol* 2008; 84: 363-404.
- Addington AM, Gornick M, Duckworth J, Sporn A, Gogtay N, Bobb A, et al. GAD1 (2q31.1), which encodes glutamic acid decarboxylase (GAD67), is associated with childhood-onset schizophrenia and cortical gray matter volume loss. *Mol Psychiatry* 2005; 10: 581-8.
- Adler CM, Malhotra AK, Elman I, Goldberg T, Egan M, Pickar D, et al. Comparison of ketamine-induced thought disorder in healthy volunteers and thought disorder in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1646-9.
- Adler LE, Gerhardt GA, Franks R, Baker N, Nagamoto H, Drebing C, et al. Sensory physiology and catecholamines in schizophrenia and mania. *Psychiatry Res* 1990; 31: 297-309.
- Ahuja S, Germano I.M. Anticonvulsant and neonatal protective effects of propofol on experimental status epilepticus. *Journal of epilepsy* 1998; 11: 168-176.
- Akbarian S, Bunney WE, Jr., Potkin SG, Wigal SB, Hagman JO, Sandman CA, et al. Altered distribution of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate-diaphorase cells in frontal lobe of schizophrenics implies disturbances of cortical development. *Arch Gen Psychiatry* 1993a; 50: 169-77.
- Akbarian S, Kim JJ, Potkin SG, Hagman JO, Tafazzoli A, Bunney WE, Jr., et al. Gene expression for glutamic acid decarboxylase is reduced without loss of neurons in prefrontal cortex of schizophrenics. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 258-66.
- Akbarian S, Kim JJ, Potkin SG, Hetrick WP, Bunney WE, Jr., Jones EG. Maldistribution of interstitial neurons in prefrontal white matter of the brains of schizophrenic patients. *Arch Gen Psychiatry* 1996; 53: 425-36.
- Akbarian S, Vinuela A, Kim JJ, Potkin SG, Bunney WE, Jr., Jones EG. Distorted distribution of nicotinamide-adenine dinucleotide phosphate-diaphorase neurons in temporal lobe of schizophrenics implies anomalous cortical development. *Arch Gen Psychiatry* 1993b; 50: 178-87.
- Aker RG, Yananli HR, Gurbanova AA, Ozkaynakci AE, Ates N, van Luijtelaaar G, et al. Amygdala kindling in the WAG/Rij rat model of absence epilepsy. *Epilepsia* 2006; 47: 33-40.
- Al-Amin HA, Shannon Weickert C, Weinberger DR, Lipska BK. Delayed onset of enhanced MK-801-induced motor hyperactivity after neonatal lesions of the rat ventral hippocampus. *Biol Psychiatry* 2001; 49: 528-39.

- Allison JH, Boshans RL, Hallcher LM, Packman PM, Sherman WR. The effects of lithium on myo-inositol levels in layers of frontal cerebral cortex, in cerebellum, and in corpus callosum of the rat. *J Neurochem* 1980; 34: 456-8.
- Andre V, Ferrandon A, Marescaux C, Nehlig A. 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* 2000a; 99: 469-81.
- Andre V, Ferrandon A, Marescaux C, Nehlig A. Electroshocks delay seizures and subsequent epileptogenesis but do not prevent neuronal damage in the lithium-pilocarpine model of epilepsy. *Epilepsy Res* 2000b; 42: 7-22.
- Andre V, Ferrandon A, Marescaux C, Nehlig A. Vigabatrin protects against hippocampal damage but is not antiepileptogenic in the lithium-pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 2001a; 47: 99-117.
- Andre V, Marescaux C, Nehlig A, Fritschy JM. Alterations of hippocampal GABAergic system contribute to development of spontaneous recurrent seizures in the rat lithium-pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *Hippocampus* 2001b; 11: 452-68.
- Andre V, Rigoulot MA, Koning E, Ferrandon A, Nehlig A. Long-term pregabalin treatment protects basal cortices and delays the occurrence of spontaneous seizures in the lithium-pilocarpine model in the rat. *Epilepsia* 2003; 44: 893-903.
- Andreasen NC. Symptoms, signs, and diagnosis of schizophrenia. *Lancet* 1995; 346: 477-81.
- Andreasen NC. A unitary model of schizophrenia: Bleuler's "fragmented phrene" as schizencephaly. *Arch Gen Psychiatry* 1999; 56: 781-7.
- Andreasen NC, Arndt S, Swayze V, 2nd, Cizadlo T, Flaum M, O'Leary D, et al. Thalamic abnormalities in schizophrenia visualized through magnetic resonance image averaging. *Science* 1994; 266: 294-8.
- Andreasen NC, Rezaei K, Alliger R, Swayze VW, 2nd, Flaum M, Kirchner P, et al. Hypofrontality in neuroleptic-naive patients and in patients with chronic schizophrenia. Assessment with xenon 133 single-photon emission computed tomography and the Tower of London. *Arch Gen Psychiatry* 1992; 49: 943-58.
- Andrieux A, Salin PA, Vernet M, Kujala P, Baratier J, Gory-Faure S, et al. The suppression of brain cold-stable microtubules in mice induces synaptic defects associated with neuroleptic-sensitive behavioral disorders. *Genes Dev* 2002; 16: 2350-64.
- Annegers JF, Hauser WA, Shirts SB, Kurland LT. Factors prognostic of unprovoked seizures after febrile convulsions. *N Engl J Med* 1987; 316: 493-8.
- Ansakorpi H, Korpelainen JT, Suominen K, Tolonen U, Myllyla VV, Isojarvi JI. Interictal cardiovascular autonomic responses in patients with temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41: 42-7.
- Arellano JI, Munoz A, Ballesteros-Yanez I, Sola RG, DeFelipe J. Histopathology and reorganization of chandelier cells in the human epileptic sclerotic hippocampus. *Brain* 2004; 127: 45-64.
- Arguello PA, Gogos JA. Modeling madness in mice: one piece at a time. *Neuron* 2006; 52: 179-96.
- Arnold SE, Franz BR, Gur RC, Gur RE, Shapiro RM, Moberg PJ, et al. Smaller neuron size in schizophrenia in hippocampal subfields that mediate cortical-hippocampal interactions. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 738-48.
- Ashe PC, Chlan-Fourney J, Juorio AV, Li XM. Brain-derived neurotrophic factor (BDNF) mRNA in rats with neonatal ibotenic acid lesions of the ventral hippocampus. *Brain Res* 2002; 956: 126-35.
- Awaya Y, Iwamoto H, Fukuyama Y. A long-term follow-up study of first episodes of idiopathic status convulsivus in childhood: in relation to subsequent epilepsy (second report). *Jpn J Psychiatry Neurol* 1992; 46: 303-6.

- B -

- Babb TL, Lieb, J.P., Brown, W.J., Pretorius, J., Crandall, P. H. Distribution of pyramidal cell density and hyperexcitability in the epileptic human hippocampal formation. *Epilepsia* 1984; 25: 721-728.
- Bakshi VP, Geyer MA, Taaid N, Swerdlow NR. A comparison of the effects of amphetamine, strychnine and caffeine on prepulse inhibition and latent inhibition. *Behav Pharmacol* 1995; 6: 801-809.
- Barr AM, Fish KN, Markou A, Honer WG. Heterozygous reeler mice exhibit alterations in sensorimotor gating but not presynaptic proteins. *Eur J Neurosci* 2008; 27: 2568-74.
- Baulac S, Gourfinkel-An I, Nabbout R, Huberfeld G, Serratosa J, Leguern E, et al. Fever, genes, and epilepsy. *Lancet Neurol* 2004; 3: 421-30.
- Baulac S, Picard F, Herman A, Feingold J, Genin E, Hirsch E, et al. Evidence for digenic inheritance in a family with both febrile convulsions and temporal lobe epilepsy implicating chromosomes 18qter and 1q25-q31. *Ann Neurol* 2001; 49: 786-92.
- Beasley CL, Reynolds GP. Parvalbumin-immunoreactive neurons are reduced in the prefrontal cortex of schizophrenics. *Schizophr Res* 1997; 24: 349-55.
- Beauchamp K, Mutlak H, Smith WR, Shohami E, Stahel PF. Pharmacology of traumatic brain injury - where is the "golden bullet"? *Mol Med* 2008.
- Becker A, Grecksch G. Haloperidol and clozapine affect social behaviour in rats postnatally lesioned in the ventral hippocampus. *Pharmacol Biochem Behav* 2003; 76: 1-8.
- Beghi E, Garattini L, Ricci E, Cornago D, Parazzini F. Direct cost of medical management of epilepsy among adults in Italy: a prospective cost-of-illness study (EPICOS). *Epilepsia* 2004; 45: 171-8.
- Bell G, Sander, JW. The epidemiology of epilepsy: the size of the problem. *Seizure* 2001; 10: 306-14.
- Ben-Ari Y, Khalilov I, Represa A, Gozlan H. Interneurons set the tune of developing networks. *Trends Neurosci* 2004; 27: 422-7.
- Benes FM, Berretta S. GABAergic interneurons: implications for understanding schizophrenia and bipolar disorder. *Neuropsychopharmacology* 2001; 25: 1-27.
- Benes FM, Khan Y, Vincent SL, Wickramasinghe R. Differences in the subregional and cellular distribution of GABAA receptor binding in the hippocampal formation of schizophrenic brain. *Synapse* 1996; 22: 338-49.
- Benes FM, Vincent SL, Alsterberg G, Bird ED, SanGiovanni JP. Increased GABAA receptor binding in superficial layers of cingulate cortex in schizophrenics. *J Neurosci* 1992; 12: 924-9.
- Bernasconi N, Andermann F, Arnold DL, Bernasconi A. Entorhinal cortex MRI assessment in temporal, extratemporal, and idiopathic generalized epilepsy. *Epilepsia* 2003b; 44: 1070-4.
- Bernasconi N, Bernasconi A, Caramanos Z, Antel SB, Andermann F, Arnold DL. Mesial temporal damage in temporal lobe epilepsy: a volumetric MRI study of the hippocampus, amygdala and parahippocampal region. *Brain* 2003a; 126: 462-9.
- Bernasconi N, Bernasconi A, Caramanos Z, Dubeau F, Richardson J, Andermann F, et al. Entorhinal cortex atrophy in epilepsy patients exhibiting normal hippocampal volumes. *Neurology* 2001; 56: 1335-9.
- Bernasconi N, Natsume J, Bernasconi A. Progression in temporal lobe epilepsy: differential atrophy in mesial temporal structures. *Neurology* 2005; 65: 223-8.
- Bertolino A, Kumra S, Callicott JH, Mattay VS, Lestz RM, Jacobsen L, et al. Common pattern of cortical pathology in childhood-onset and adult-onset schizophrenia as identified by proton magnetic resonance spectroscopic imaging. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 1376-83.

- Bertolino A, Roffman JL, Lipska BK, van Gelderen P, Olson A, Weinberger DR. Reduced N-acetylaspartate in prefrontal cortex of adult rats with neonatal hippocampal damage. *Cereb Cortex* 2002; 12: 983-90.
- Bertram EH, Mangan PS, Zhang D, Scott CA, Williamson JM. The midline thalamus: alterations and a potential role in limbic epilepsy. *Epilepsia* 2001; 42: 967-78.
- Bertram EH, Zhang DX, Mangan P, Fountain N, Rempe D. Functional anatomy of limbic epilepsy: a proposal for central synchronization of a diffusely hyperexcitable network. *Epilepsy Res* 1998; 32: 194-205.
- Bhagat YA, Obenaus A, Hamilton MG, Mikler J, Kendall EJ. Neuroprotection from soman-induced seizures in the rodent: evaluation with diffusion- and T2-weighted magnetic resonance imaging. *Neurotoxicology* 2005; 26: 1001-13.
- Bilder RM, Volavka J, Czobor P, Malhotra AK, Kennedy JL, Ni X, et al. Neurocognitive correlates of the COMT Val(158)Met polymorphism in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 701-7.
- Binder DK, Routbort MJ, McNamara JO. Immunohistochemical evidence of seizure-induced activation of trk receptors in the mossy fiber pathway of adult rat hippocampus. *J Neurosci* 1999; 19: 4616-26.
- Bird ED, Spokes EG, Barnes J, Mackay AV, Iversen LL, Shepherd M. Glutamic-acid decarboxylase in schizophrenia. *Lancet* 1978; 1: 156.
- Biton V, Montouris GD, Ritter F, Riviello JJ, Reife R, Lim P, et al. A randomized, placebo-controlled study of topiramate in primary generalized tonic-clonic seizures. Topiramate YTC Study Group. *Neurology* 1999; 52: 1330-7.
- Björklund A, Lindvall O. Dopamine-containing systems in the CNS. In: Björklund A and Hökfelt T, editors. *Handbook of Chemical Neuroanatomy Classical Neurotransmitters in the CNS*. Vol 2, 1984: 55-122.
- Black JE, Kodish IM, Grossman AW, Klintsova AY, Orlovskaya D, Vostrikov V, et al. Pathology of layer V pyramidal neurons in the prefrontal cortex of patients with schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2004; 161: 742-4.
- Bodor AL, Katona I, Nyiri G, Mackie K, Ledent C, Hajos N, et al. Endocannabinoid signaling in rat somatosensory cortex: laminar differences and involvement of specific interneuron types. *J Neurosci* 2005; 25: 6845-56.
- Bolanos AR, Sarkisian M, Yang Y, Hori A, Helmers SL, Mikati M, et al. Comparison of valproate and phenobarbital treatment after status epilepticus in rats. *Neurology* 1998; 51: 41-8.
- Bonilha L, Kobayashi E, Rorden C, Cendes F, Li LM. Medial temporal lobe atrophy in patients with refractory temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2003; 74: 1627-30.
- Bonilha L, Rorden C, Castellano G, Cendes F, Li LM. Voxel-based morphometry of the thalamus in patients with refractory medial temporal lobe epilepsy. *Neuroimage* 2005; 25: 1016-21.
- Bouchet C, Cazauviehl, Y.C. De l'épilepsie considérée dans ses rapports avec l'aliénation mentale. Paris 9: *Archives Générales de Médecine*, 1825.
- Bough KJ, Eagles DA. A ketogenic diet increases the resistance to pentylentetrazole-induced seizures in the rat. *Epilepsia* 1999; 40: 138-43.
- Bragin A, Csicsvari J, Penttonen M, Buzsáki G. Epileptic afterdischarge in the hippocampal-entorhinal system: current source density and unit studies. *Neuroscience* 1997; 76: 1187-203.
- Brandt C, Gastens AM, Sun M, Hausknecht M, Loscher W. Treatment with valproate after status epilepticus: effect on neuronal damage, epileptogenesis, and behavioral alterations in rats. *Neuropharmacology* 2006; 51: 789-804.
- Brandt C, Glien M, Potschka H, Volk H, Loscher W. Epileptogenesis and neuropathology after different types of status epilepticus induced by prolonged electrical stimulation of the basolateral amygdala in rats. *Epilepsy Res* 2003; 55: 83-103.

- Braun I, Genius J, Grunze H, Bender A, Moller HJ, Rujescu D. Alterations of hippocampal and prefrontal GABAergic interneurons in an animal model of psychosis induced by NMDA receptor antagonism. *Schizophr Res* 2007; 97: 254-63.
- Brigman JL, Padukiewicz KE, Sutherland ML, Rothblat LA. Executive functions in the heterozygous reeler mouse model of schizophrenia. *Behav Neurosci* 2006; 120: 984-8.
- Brines ML, Ghezzi P, Keenan S, Agnello D, de Lanerolle NC, Cerami C, et al. Erythropoietin crosses the blood-brain barrier to protect against experimental brain injury. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 10526-31.
- Brown-Croyts LM, Caton PW, Radecki DT, McPherson SL. Phenobarbital pre-treatment prevents kainic acid-induced impairments in acquisition learning. *Life Sci* 2000; 67: 643-50.
- Brown AS, Susser ES. In utero infection and adult schizophrenia. *Ment Retard Dev Disabil Res Rev* 2002; 8: 51-7.
- Brun P, Begou M, Andrieux A, Mouly-Badina L, Clerget M, Schweitzer A, et al. Dopaminergic transmission in STOP null mice. *J Neurochem* 2005; 94: 63-73.
- Bruton CJ. The neuropathology of temporal lobe epilepsy. New York: Oxford University Press, 1988.
- Buckmaster PS, Zhang GF, Yamawaki R. Axon sprouting in a model of temporal lobe epilepsy creates a predominantly excitatory feedback circuit. *J Neurosci* 2002; 22: 6650-8.
- Buelow JM. Epilepsy management issues and techniques. *J Neurosci Nurs* 2001; 33: 260-9.
- Burmeister M, McInnis MG, Zollner S. Psychiatric genetics: progress amid controversy. *Nat Rev Genet* 2008; 9: 527-40.
- Burnet PW, Eastwood SL, Harrison PJ. 5-HT1A and 5-HT2A receptor mRNAs and binding site densities are differentially altered in schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 1996; 15: 442-55.
- Bustillo J, Lauriello J, Horan W, Keith S. The psychosocial treatment of schizophrenia: an update. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 163-75.

- C -

- Cannon M, Jones PB, Murray RM. Obstetric complications and schizophrenia: historical and meta-analytic review. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1080-92.
- Cao X, Phillis JW. alpha-Phenyl-tert-butyl-nitron reduces cortical infarct and edema in rats subjected to focal ischemia. *Brain Res* 1994; 644: 267-72.
- Carcak N, Ferrandon A, Koning E, Aker RG, Ozdemir O, Onat FY, et al. Effect of stage 2 kindling on local cerebral blood flow rates in rats with genetic absence epilepsy. *Epilepsia* 2008.
- Carlsson A, Waters N, Holm-Waters S, Tedroff J, Nilsson M, Carlsson ML. Interactions between monoamines, glutamate, and GABA in schizophrenia: new evidence. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 2001; 41: 237-60.
- Carpenter, MB. Core text of neuroanatomy 2nd Edition. (1983) Williams & Wilkins. Baltimore, London.
- Casanova MF, Rothberg B. Shape distortion of the hippocampus: a possible explanation of the pyramidal cell disarray reported in schizophrenia. *Schizophr Res* 2002; 55: 19-24.
- Cavalheiro EA. The pilocarpine model of epilepsy. *Ital J Neurol Sci* 1995; 16: 33-7.
- Cavalheiro EA, Leite JP, Bortolotto ZA, Turski WA, Ikonomidou C, Turski L. Long-term effects of pilocarpine in rats: structural damage of the brain triggers kindling and spontaneous recurrent seizures. *Epilepsia* 1991; 32: 778-82.

- Cavalleri GL, Lynch JM, Depondt C, Burley MW, Wood NW, Sisodiya SM, et al. Failure to replicate previously reported genetic associations with sporadic temporal lobe epilepsy: where to from here? *Brain* 2005; 128: 1832-40.
- Cavdar S, Onat FY, Cakmak YO, Yananli HR, Gulcebi M, Aker R. The pathways connecting the hippocampal formation, the thalamic reuniens nucleus and the thalamic reticular nucleus in the rat. *J Anat* 2008; 212: 249-56.
- Cendes F, Andermann F, Gloor P, Evans A, Jones-Gotman M, Watson C, et al. MRI volumetric measurement of amygdala and hippocampus in temporal lobe epilepsy. *Neurology* 1993a; 43: 719-25.
- Cendes F, Andermann F, Gloor P, Lopes-Cendes I, Andermann E, Melanson D, et al. Atrophy of mesial structures in patients with temporal lobe epilepsy: cause or consequence of repeated seizures? *Ann Neurol* 1993b; 34: 795-801.
- Chattopadhyaya B, Di Cristo G, Higashiyama H, Knott GW, Kuhlman SJ, Welker E, et al. Experience and activity-dependent maturation of perisomatic GABAergic innervation in primary visual cortex during a postnatal critical period. *J Neurosci* 2004; 24: 9598-611.
- Chattopadhyaya B, Di Cristo G, Wu CZ, Knott G, Kuhlman S, Fu Y, et al. GAD67-mediated GABA synthesis and signaling regulate inhibitory synaptic innervation in the visual cortex. *Neuron* 2007; 54: 889-903.
- Chen J, Lipska BK, Weinberger DR. Genetic mouse models of schizophrenia: from hypothesis-based to susceptibility gene-based models. *Biol Psychiatry* 2006; 59: 1180-8.
- Cheng CM, Hicks K, Wang J, Eagles DA, Bondy CA. Caloric restriction augments brain glutamic acid decarboxylase-65 and -67 expression. *J Neurosci Res* 2004; 77: 270-6.
- Chikuma M, Masuda S, Kobayashi T, Nagao M, Sasaki R. Tissue-specific regulation of erythropoietin production in the murine kidney, brain, and uterus. *Am J Physiol Endocrinol Metab* 2000; 279: E1242-8.
- Cho RY, Konecky RO, Carter CS. Impairments in frontal cortical gamma synchrony and cognitive control in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 19878-83.
- Choi DW. Glutamate neurotoxicity and diseases of the nervous system. *Neuron* 1988; 1: 623-34.
- Chong VZ, Thompson M, Beltaifa S, Webster MJ, Law AJ, Weickert CS. Elevated neuregulin-1 and ErbB4 protein in the prefrontal cortex of schizophrenic patients. *Schizophr Res* 2008; 100: 270-80.
- Chumakov I, Blumenfeld M, Guerassimenko O, Cavarec L, Palicio M, Abderrahim H, et al. Genetic and physiological data implicating the new human gene G72 and the gene for D-amino acid oxidase in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002; 99: 13675-80.
- Clifford DB, Olney JW, Maniotis A, Collins RC, Zorumski CF. The functional anatomy and pathology of lithium-pilocarpine and high-dose pilocarpine seizures. *Neuroscience* 1987; 23: 953-68.
- Clusmann H, Schramm J, Kral T, Helmstaedter C, Ostertun B, Fimmers R, et al. Prognostic factors and outcome after different types of resection for temporal lobe epilepsy. *J Neurosurg* 2002; 97: 1131-41.
- Cobb SR, Buhl EH, Halasy K, Paulsen O, Somogyi P. Synchronization of neuronal activity in hippocampus by individual GABAergic interneurons. *Nature* 1995; 378: 75-8.
- Cohen AS, Lin DD, Quirk GL, Coulter DA. Dentate granule cell GABA(A) receptors in epileptic hippocampus: enhanced synaptic efficacy and altered pharmacology. *Eur J Neurosci* 2003; 17: 1607-16.
- Conde F, Lund JS, Lewis DA. The hierarchical development of monkey visual cortical regions as revealed by the maturation of parvalbumin-immunoreactive neurons. *Brain Res Dev Brain Res* 1996; 96: 261-76.
- Corey-bloom J, Sabbagh MN, Bondi MW, Hansen L, Alford MF, Masliah E, Thal LJ. Hippocampal sclerosis contributes to dementia in elderly. *Neurology* 1997; 48: 154-160.
- Corfas G, Roy K, Buxbaum JD. Neuregulin 1-erbB signaling and the molecular/cellular basis of schizophrenia. *Nat Neurosci* 2004; 7: 575-80.

- Costello DJ, Delanty N. Oxidative injury in epilepsy: potential for antioxidant therapy? *Expert Rev Neurother* 2004; 4: 541-53.
- Covolán L, Ribeiro LT, Longo BM, Mello LE. Cell damage and neurogenesis in the dentate granule cell layer of adult rats after pilocarpine- or kainate-induced status epilepticus. *Hippocampus* 2000; 10: 169-80.
- Cramer JA. Quality of life assessment in clinical practice. *Neurology* 1999; 53: S49-52.
- Crespel A, Coubes P, Rousset MC, Alonso G, Bockaert J, Baldy-Moulinier M, et al. Immature-like astrocytes are associated with dentate granule cell migration in human temporal lobe epilepsy. *Neurosci Lett* 2002b; 330: 114-8.
- Crespel A, Coubes P, Rousset MC, Brana C, Rougier A, Rondouin G, et al. Inflammatory reactions in human medial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Brain Res* 2002a; 952: 159-69.
- Crespel A, Rigau V, Coubes P, Rousset MC, de Bock F, Okano H, et al. Increased number of neural progenitors in human temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis* 2005; 19: 436-50.
- Crow TJ, Ball J, Bloom SR, Brown R, Bruton CJ, Colter N, et al. Schizophrenia as an anomaly of development of cerebral asymmetry. A postmortem study and a proposal concerning the genetic basis of the disease. *Arch Gen Psychiatry* 1989; 46: 1145-50.
- Cruz DA, Eggan SM, Lewis DA. Postnatal development of pre- and postsynaptic GABA markers at chandelier cell connections with pyramidal neurons in monkey prefrontal cortex. *J Comp Neurol* 2003; 465: 385-400.
- Cullen TJ, Walker MA, Parkinson N, Craven R, Crow TJ, Esiri MM, et al. A postmortem study of the mediodorsal nucleus of the thalamus in schizophrenia. *Schizophr Res* 2003; 60: 157-66.

- D -

- D'Arcangelo G, Tancredi V, Avoli M. Intrinsic optical signals and electrographic seizures in the rat limbic system. *Neurobiol Dis* 2001; 8: 993-1005.
- Danion JM, Weingartner H, Singer L. Is cognitive psychopathology plausible? Illustrations from memory research. *Can J Psychiatry* 1996; 41: S5-13.
- Danober L, Deransart C, Depaulis A, Vergnes M, Marescaux C. Pathophysiological mechanisms of genetic absence epilepsy in the rat. *Prog Neurobiol* 1998; 55: 27-57.
- Daskalakis ZJ, Christensen BK, Chen R, Fitzgerald PB, Zipursky RB, Kapur S. Evidence for impaired cortical inhibition in schizophrenia using transcranial magnetic stimulation. *Arch Gen Psychiatry* 2002; 59: 347-54.
- Daskalakis ZJ, Fitzgerald PB, Christensen BK. The role of cortical inhibition in the pathophysiology and treatment of schizophrenia. *Brain Res Rev* 2007; 56: 427-42.
- Davidson LL, Heinrichs RW. Quantification of frontal and temporal lobe brain-imaging findings in schizophrenia: a meta-analysis. *Psychiatry Res* 2003; 122: 69-87.
- Davidson M, Reichenberg A, Rabinowitz J, Weiser M, Kaplan Z, Mark M. Behavioral and intellectual markers for schizophrenia in apparently healthy male adolescents. *Am J Psychiatry* 1999; 156: 1328-35.
- de Boer H, Mula M, Sander JW. The global burden and stigma of epilepsy. *Epilepsy Behav.* 2008; 12: 540-6.
- De Simoni MG, Perego C, Ravizza T, Moneta D, Conti M, Marchesi F, et al. Inflammatory cytokines and related genes are induced in the rat hippocampus by limbic status epilepticus. *Eur J Neurosci* 2000; 12: 2623-33.
- Dean B, Hussain T, Hayes W, Scarr E, Kitsoulis S, Hill C, et al. Changes in serotonin_{2A} and GABA(A) receptors in schizophrenia: studies on the human dorsolateral prefrontal cortex. *J Neurochem* 1999; 72: 1593-9.

- Deasy NP, Jarosz JM, Elwes RC, Polkey CE, Cox TC. Thalamic changes with mesial temporal sclerosis: MRI. *Neuroradiology* 2000; 42: 346-51.
- Deckers CL, Czuczwar SJ, Hekster YA, Keyser A, Kubova H, Meinardi H, et al. Selection of antiepileptic drug polytherapy based on mechanisms of action: the evidence reviewed. *Epilepsia* 2000; 41: 1364-74.
- Depondt C, Van Paesschen W, Matthijs G, Legius E, Martens K, Demaerel P, et al. Familial temporal lobe epilepsy with febrile seizures. *Neurology* 2002; 58: 1429-33.
- DeRosse P, Funke B, Burdick KE, Lencz T, Ekholm JM, Kane JM, et al. Dysbindin genotype and negative symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2006; 163: 532-4.
- Deshpande LS, Nagarkatti N, Ziobro JM, Sombati S, Delorenzo RJ. Carisbamate prevents the development and expression of spontaneous recurrent epileptiform discharges and is neuroprotective in cultured hippocampal neurons. *Epilepsia* 2008.
- Dreifuss S, Vingerhoets FJ, Lazeyras F, Andino SG, Spinelli L, Delavelle J, et al. Volumetric measurements of subcortical nuclei in patients with temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2001; 57: 1636-41.
- Du F, Schwarcz R, Tamminga CA. Entorhinal cortex in temporal lobe epilepsy. *Am J Psychiatry* 1995; 152: 826.
- Dube C, Boyet S, Marescaux C, Nehlig A. Relationship between neuronal loss and interictal glucose metabolism during the chronic phase of the lithium-pilocarpine model of epilepsy in the immature and adult rat. *Exp Neurol* 2001; 167: 227-41.
- Dube C, da Silva Fernandes MJ, Nehlig A. Age-dependent consequences of seizures and the development of temporal lobe epilepsy in the rat. *Dev Neurosci* 2001a; 23: 219-23.
- Dube C, Marescaux C, Nehlig A. A metabolic and neuropathological approach to the understanding of plastic changes that occur in the immature and adult rat brain during lithium-pilocarpine-induced epileptogenesis. *Epilepsia* 2000; 41 Suppl 6: S36-43.
- Dube C, Richichi C, Bender RA, Chung G, Litt B, Baram TZ. Temporal lobe epilepsy after experimental prolonged febrile seizures: prospective analysis. *Brain* 2006; 129: 911-22.
- Dube CM, Brewster AL, Richichi C, Zha Q, Baram TZ. Fever, febrile seizures and epilepsy. *Trends Neurosci* 2007; 30: 490-6.
- Duncan GE, Zorn S, Lieberman JA. Mechanisms of typical and atypical antipsychotic drug action in relation to dopamine and NMDA receptor hypofunction hypotheses of schizophrenia. *Mol Psychiatry* 1999; 4: 418-28.
- During MJ, Spencer DD. Extracellular hippocampal glutamate and spontaneous seizure in the conscious human brain. *Lancet* 1993; 341: 1607-10.

- E -

- Ebert U, Brandt C, Loscher W. Delayed sclerosis, neuroprotection, and limbic epileptogenesis after status epilepticus in the rat. *Epilepsia* 2002; 43 Suppl 5: 86-95.
- Edwards MJ. Hyperthermia as a teratogen: a review of experimental studies and their clinical significance. *Teratog Carcinog Mutagen* 1986; 6: 563-82.
- Eggan SM, Lewis DA. Immunocytochemical distribution of the cannabinoid CB1 receptor in the primate neocortex: a regional and laminar analysis. *Cereb Cortex* 2007; 17: 175-91.
- Elliott RC, Miles MF, Lowenstein DH. Overlapping microarray profiles of dentate gyrus gene expression during development- and epilepsy-associated neurogenesis and axon outgrowth. *J Neurosci* 2003; 23: 2218-27.
- Elterman RD, Glauser TA, Wyllie E, Reife R, Wu SC, Pledger G. A double-blind, randomized trial of topiramate as adjunctive therapy for partial-onset seizures in children. Topiramate YP Study Group. *Neurology* 1999; 52: 1338-44.
- Engel J, Jr. Introduction to temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 1996; 26: 141-50.

- Engel J, Jr. Mesial temporal lobe epilepsy: what have we learned? *Neuroscientist* 2001; 7: 340-352.
- Erdely HA, Tamminga CA, Roberts RC, Vogel MW. Regional alterations in RGS4 protein in schizophrenia. *Synapse* 2006; 59: 472-9.
- Eriksson KJ, Koivikko MJ. Status epilepticus in children: aetiology, treatment, and outcome. *Dev Med Child Neurol* 1997; 39: 652-8.
- Eskazan E, Onat FY, Aker R, Oner G. Resistance to propagation of amygdaloid kindling seizures in rats with genetic absence epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43: 1115-9.

- F -

- Fallgatter AJ, Herrmann MJ, Hohoff C, Ehlis AC, Jarczok TA, Freitag CM, et al. DTNBP1 (dysbindin) gene variants modulate prefrontal brain function in healthy individuals. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 2002-10.
- Fatemi SH, Laurence JA, Araghi-Niknam M, Stary JM, Schulz SC, Lee S, et al. Glial fibrillary acidic protein is reduced in cerebellum of subjects with major depression, but not schizophrenia. *Schizophr Res* 2004; 69: 317-23.
- Faught EaD, C. Generalized convulsive status epilepticus: principles of treatment. In: *Status Epilepticus: mechanisms and management* (Eds) Wasterlain G, Treiman, D.M. Cambridge, Massachusetts. London, England: The MIT press, 2006.
- Fernandes MJ, Dube C, Boyet S, Marescaux C, Nehlig A. Correlation between hypermetabolism and neuronal damage during status epilepticus induced by lithium and pilocarpine in immature and adult rats. *J Cereb Blood Flow Metab* 1999; 19: 195-209.
- Flames N, Long JE, Garratt AN, Fischer TM, Gassmann M, Birchmeier C, et al. Short- and long-range attraction of cortical GABAergic interneurons by neuregulin-1. *Neuron* 2004; 44: 251-61.
- Floresco SB, Todd CL, Grace AA. Glutamatergic afferents from the hippocampus to the nucleus accumbens regulate activity of ventral tegmental area dopamine neurons. *J Neurosci* 2001; 21: 4915-22.
- Floresco SB, West AR, Ash B, Moore H, Grace AA. Afferent modulation of dopamine neuron firing differentially regulates tonic and phasic dopamine transmission. *Nat Neurosci* 2003; 6: 968-73.
- Foong J, Maier M, Barker GJ, Brocklehurst S, Miller DH, Ron MA. In vivo investigation of white matter pathology in schizophrenia with magnetisation transfer imaging. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2000; 68: 70-4.
- Ford JM, Mathalon DH, Whitfield S, Faustman WO, Roth WT. Reduced communication between frontal and temporal lobes during talking in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 485-92.
- Forti M, Biella G, Caccia S, de Curtis M. Persistent excitability changes in the piriform cortex of the isolated guinea-pig brain after transient exposure to bicuculline. *Eur J Neurosci* 1997; 9: 435-51.
- Foucher JR, Luck D. Psychosis related to neurological conditions: pro and cons of the dis- / mis-connectivity models of schizophrenia. *Dialogues Clin Neurosci* 2006; 8: 17-27.
- Fountain NB. Status epilepticus: risk factors and complications. *Epilepsia* 2000; 41 Suppl 2: S23-30.
- Francois J, Boehrer A, Nehlig A. Effects of carisbamate (RWJ-333369) in two models of genetically determined generalized epilepsy, the GAERS and the audiogenic Wistar AS. *Epilepsia* 2008; 49: 393-9.

- Francois J, Koning E, Ferrandon A, Nehlig A. The combination of topiramate and diazepam is partially neuroprotective in the hippocampus but not antiepileptogenic in the lithium-pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 2006; 72: 147-63.
- Freeman JM, Kossoff EH, Hartman AL. The ketogenic diet: one decade later. *Pediatrics* 2007; 119: 535-43.
- Freeman JM, Vining EP, Pillas DJ, Pyzik PL, Casey JC, Kelly LM. The efficacy of the ketogenic diet-1998: a prospective evaluation of intervention in 150 children. *Pediatrics* 1998; 102: 1358-63.
- French JA, Williamson PD, Thadani VM, Darcey TM, Mattson RH, Spencer SS, et al. Characteristics of medial temporal lobe epilepsy: I. Results of history and physical examination. *Ann Neurol* 1993; 34: 774-80.
- Freund TF, Buzsaki G. Interneurons of the hippocampus. *Hippocampus* 1996; 6: 347-470.
- Freund TF, Katona I, Piomelli D. Role of endogenous cannabinoids in synaptic signaling. *Physiol Rev* 2003; 83: 1017-66.
- Friston KJ. The disconnection hypothesis. *Schizophr Res* 1998; 30: 115-25.
- Friston KJ. Dysfunctional connectivity in schizophrenia. *World Psychiatry* 2002; 1: 66-71.
- Friston KJ, Frith CD, Fletcher P, Liddle PF, Frackowiak RS. Functional topography: multidimensional scaling and functional connectivity in the brain. *Cereb Cortex* 1996; 6: 156-64.
- Fritschy JM, Paysan J, Enna A, Mohler H. Switch in the expression of rat GABAA-receptor subtypes during postnatal development: an immunohistochemical study. *J Neurosci* 1994; 14: 5302-24.
- Fujikawa DG. The temporal evolution of neuronal damage from pilocarpine-induced status epilepticus. *Brain Res* 1996; 725: 11-22.
- Fukuchi T, Kanemoto K, Kato M, Ishida S, Yuasa S, Kawasaki J, et al. Death in epilepsy with special attention to suicide cases. *Epilepsy Res* 2002; 51: 233-6.
- Fuller R, Nopoulos P, Arndt S, O'Leary D, Ho BC, Andreasen NC. Longitudinal assessment of premorbid cognitive functioning in patients with schizophrenia through examination of standardized scholastic test performance. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 1183-9.

- G -

- Gainetdinov RR, Mohn AR, Caron MG. Genetic animal models: focus on schizophrenia. *Trends Neurosci* 2001; 24: 527-33.
- Gaitatzis A, Trimble MR, Sander JW. The psychiatric comorbidity of epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2004; 110: 207-20.
- Galarreta M, Hestrin S. Electrical synapses between GABA-releasing interneurons. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 425-33.
- Gao XM, Sakai K, Roberts RC, Conley RR, Dean B, Tamminga CA. Ionotropic glutamate receptors and expression of N-methyl-D-aspartate receptor subunits in subregions of human hippocampus: effects of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1141-9.
- Gelisse P, Samuelian JC, Genton P. Is schizophrenia a risk factor for epilepsy or acute symptomatic seizures? *Epilepsia* 1999; 40: 1566-71.
- Germano IM, Sperber EF. Increased seizure susceptibility in adult rats with neuronal migration disorders. *Brain Res* 1997; 777: 219-22.
- Germano IM, Sperber EF. Transplacentally induced neuronal migration disorders: an animal model for the study of the epilepsies. *J Neurosci Res* 1998a; 51: 473-88.
- Germano IM, Sperber EF, Ahuja S, Moshe SL. Evidence of enhanced kindling and hippocampal neuronal injury in immature rats with neuronal migration disorders. *Epilepsia* 1998b; 39: 1253-60.

- Germano IM, Zhang YF, Sperber EF, Moshe SL. Neuronal migration disorders increase susceptibility to hyperthermia-induced seizures in developing rats. *Epilepsia* 1996; 37: 902-10.
- Germroth P, Schwerdtfeger WK, Buhl EH. GABAergic neurons in the entorhinal cortex project to the hippocampus. *Brain Res* 1989; 494: 187-92.
- Geyer MA, Swerdlow NR. Measurement of startle response, prepulse inhibition, and habituation. *Curr Protoc Neurosci* 2001; Chapter 8: Unit 8 7.
- Gibbs JW, 3rd, Sombati S, DeLorenzo RJ, Coulter DA. Cellular actions of topiramate: blockade of kainate-evoked inward currents in cultured hippocampal neurons. *Epilepsia* 2000; 41 Suppl 1: S10-6.
- Glahn DC, Ragland JD, Abramoff A, Barrett J, Laird AR, Bearden CE, et al. Beyond hypofrontality: a quantitative meta-analysis of functional neuroimaging studies of working memory in schizophrenia. *Hum Brain Mapp* 2005; 25: 60-9.
- Glaser GH. Natural history of the temporal lobe-limbic epilepsy. In: Engel JJ, editor. *Epilepsy Surgery*. New York: Raven Press, 1987: 13-30.
- Gloor P. Experiential phenomena of temporal lobe epilepsy. Facts and hypotheses. *Brain* 1990; 113 (Pt 6): 1673-94.
- Goldman-Rakic PS. Cellular basis of working memory. *Neuron* 1995; 14: 477-85.
- Goldman MB, Mitchell CP. What is the functional significance of hippocampal pathology in schizophrenia? *Schizophr Bull* 2004; 30: 367-92.
- Gorelova N, Seamans JK, Yang CR. Mechanisms of dopamine activation of fast-spiking interneurons that exert inhibition in rat prefrontal cortex. *J Neurophysiol* 2002; 88: 3150-66.
- Goto Y, O'Donnell P. Delayed mesolimbic system alteration in a developmental animal model of schizophrenia. *J Neurosci* 2002; 22: 9070-7.
- Gottesman II. *Schizophrenia genesis: The Origins of Madness*. New York: Freeman, 1991.
- Grabenstatter HL, Dudek FE. A new potential AED, carisbamate, substantially reduces spontaneous motor seizures in rats with kainate-induced epilepsy. *Epilepsia* 2008.
- Gray WP, Sundstrom LE. Kainic acid increases the proliferation of granule cell progenitors in the dentate gyrus of the adult rat. *Brain Res* 1998; 790: 52-9.
- Grunze HC, Rainnie DG, Hasselmo ME, Barkai E, Hearn EF, McCarley RW, et al. NMDA-dependent modulation of CA1 local circuit inhibition. *J Neurosci* 1996; 16: 2034-43.
- Guidotti A, Auta J, Davis JM, Di-Giorgi-Gerevini V, Dwivedi Y, Grayson DR, et al. Decrease in reelin and glutamic acid decarboxylase67 (GAD67) expression in schizophrenia and bipolar disorder: a postmortem brain study. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 1061-9.
- Guidotti A, Auta J, Davis JM, Dong E, Grayson DR, Veldic M, et al. GABAergic dysfunction in schizophrenia: new treatment strategies on the horizon. *Psychopharmacology (Berl)* 2005; 180: 191-205.
- Gurbanova AA, Aker RG, Sirvanci S, Demiralp T, Onat FY. Intra-amygdaloid injection of kainic acid in rats with genetic absence epilepsy: the relationship of typical absence epilepsy and temporal lobe epilepsy. *J Neurosci* 2008; 28: 7828-36.
- Gurevich EV, Joyce JN. Alterations in the cortical serotonergic system in schizophrenia: a postmortem study. *Biol Psychiatry* 1997; 42: 529-45.

- H -

- Hallcher LM, Sherman WR. The effects of lithium ion and other agents on the activity of myo-inositol-1-phosphatase from bovine brain. *J Biol Chem* 1980; 255: 10896-901.
- Halonen T, Nissinen J, Jansen JA, Pitkanen A. Tiagabine prevents seizures, neuronal damage and memory impairment in experimental status epilepticus. *Eur J Pharmacol* 1996; 299: 69-81.

- Haltiner AM, Temkin NR, Dikmen SS. Risk of seizure recurrence after the first late posttraumatic seizure. *Arch Phys Med Rehabil* 1997; 78: 835-40.
- Hamilton SE, Loose MD, Qi M, Levey AI, Hille B, McKnight GS, et al. Disruption of the m1 receptor gene ablates muscarinic receptor-dependent M current regulation and seizure activity in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1997; 94: 13311-6.
- Hanaya R, Koning E, Ferrandon A, Nehlig A. The role of the inherited genetic background on the consequences of lithium-pilocarpine status epilepticus: study in Genetic Absence Epilepsy Rats from Strasbourg and Wistar audiogenic rats. *Neurobiol Dis* 2008; 31: 451-8.
- Hanaya R, Koning E, Ferrandon A, Schweitzer A, Andrieux A, Nehlig A. Deletion of the STOP gene, a microtubule stabilizing factor, leads only to discrete cerebral metabolic changes in mice. *J Neurosci Res* 2008; 86: 813-20.
- Handforth A, Treiman DM. Functional mapping of the late stages of status epilepticus in the lithium-pilocarpine model in rat: a 14C-2-deoxyglucose study. *Neuroscience* 1995; 64: 1075-89.
- Harden CL. Sexuality in men and women with epilepsy. *CNS Spectr* 2006; 11: 13-8.
- Harrison PJ. Schizophrenia: a disorder of neurodevelopment? *Curr Opin Neurobiol* 1997; 7: 285-9.
- Harrison PJ. The neuropathology of schizophrenia. A critical review of the data and their interpretation. *Brain* 1999; 122 (Pt 4): 593-624.
- Harrison PJ. Schizophrenia susceptibility genes and their neurodevelopmental implications: focus on neuregulin 1. *Novartis Found Symp* 2007; 288: 246-55; discussion 255-9, 276-81.
- Harrison PJ, Eastwood SL. Neuropathological studies of synaptic connectivity in the hippocampal formation in schizophrenia. *Hippocampus* 2001; 11: 508-19.
- Harrison PJ, Freemantle N, Geddes JR. Meta-analysis of brain weight in schizophrenia. *Schizophr Res* 2003; 64: 25-34.
- Harrison PJ, Weinberger DR. Schizophrenia genes, gene expression, and neuropathology: on the matter of their convergence. *Mol Psychiatry* 2005; 10: 40-68; image 5.
- Hashimoto T, Volk DW, Eggan SM, Mirnics K, Pierri JN, Sun Z, et al. Gene expression deficits in a subclass of GABA neurons in the prefrontal cortex of subjects with schizophrenia. *J Neurosci* 2003; 23: 6315-26.
- Hauser WA, Annegers JF, Kurland LT. Incidence of epilepsy and unprovoked seizures in Rochester, Minnesota: 1935-1984. *Epilepsia* 1993; 34: 453-68.
- Hayashi T, Deguchi K, Nagotani S, Zhang H, Sehara Y, Tsuchiya A, et al. Cerebral ischemia and angiogenesis. *Curr Neurovasc Res* 2006; 3: 119-29.
- He XP, Kotloski R, Nef S, Luikart BW, Parada LF, McNamara JO. Conditional deletion of TrkB but not BDNF prevents epileptogenesis in the kindling model. *Neuron* 2004; 43: 31-42.
- Heckers S, Konradi C. Hippocampal neurons in schizophrenia. *J Neural Transm* 2002; 109: 891-905.
- Hennah W, Thomson P, Peltonen L, Porteous D. Genes and schizophrenia: beyond schizophrenia: the role of DISC1 in major mental illness. *Schizophr Bull* 2006; 32: 409-16.
- Henquet C, Murray R, Linszen D, van Os J. The environment and schizophrenia: the role of cannabis use. *Schizophr Bull* 2005; 31: 608-12.
- Herman ST. Epilepsy after brain insult: targeting epileptogenesis. *Neurology* 2002; 59: S21-6.
- Hesdorffer DC, Hauser WA. Febrile seizure and the risk for epilepsy. In: Baram TZ and Shinnar S, editors. *Febrile seizure*. San Diego, California: Academic Press, 2002.
- Hesdorffer DC, Logroscino G, Cascino G, Annegers JF, Hauser WA. Risk of unprovoked seizure after acute symptomatic seizure: effect of status epilepticus. *Ann Neurol* 1998; 44: 908-12.
- Heston LL. Psychiatric disorders in foster home reared children of schizophrenic mothers. *Br J Psychiatry* 1966; 112: 819-25.
- Heuts-van Raak L, Lodder J, Kessels F. Late seizures following a first symptomatic brain infarct are related to large infarcts involving the posterior area around the lateral sulcus. *Seizure* 1996; 5: 185-94.

- Hill K, Mann L, Laws KR, Stephenson CM, Nimmo-Smith I, McKenna PJ. Hypofrontality in schizophrenia: a meta-analysis of functional imaging studies. *Acta Psychiatr Scand* 2004; 110: 243-56.
- Ho SS, Consalvo D, Gilliam F, Faught E, Bilir E, Morawetz R, et al. Amygdala atrophy and seizure outcome after temporal lobe epilepsy surgery. *Neurology* 1998; 51: 1502-4.
- Hoffman RE, Gueorguieva R, Hawkins KA, Varanko M, Boutros NN, Wu YT, et al. Temporoparietal transcranial magnetic stimulation for auditory hallucinations: safety, efficacy and moderators in a fifty patient sample. *Biol Psychiatry* 2005; 58: 97-104.
- Honchar MP, Olney JW, Sherman WR. Systemic cholinergic agents induce seizures and brain damage in lithium-treated rats. *Science* 1983; 220: 323-5.
- Honchar MP, Vogler GP, Gish BG, Sherman WR. Evidence that phosphoinositide metabolism in rat cerebral cortex stimulated by pilocarpine, physostigmine, and pargyline in vivo is not changed by chronic lithium treatment. *J Neurochem* 1990; 55: 1521-5.
- Honer WG, Young CE. Presynaptic proteins and schizophrenia. *Int Rev Neurobiol* 2004; 59: 175-99.
- Houser CR. Granule cell dispersion in the dentate gyrus of humans with temporal lobe epilepsy. *Brain Res* 1990; 535: 195-204.
- Howard MW, Rizzuto DS, Caplan JB, Madsen JR, Lisman J, Aschenbrenner-Scheibe R, et al. Gamma oscillations correlate with working memory load in humans. *Cereb Cortex* 2003; 13: 1369-74.
- Howes OD, McDonald C, Cannon M, Arseneault L, Boydell J, Murray RM. Pathways to schizophrenia: the impact of environmental factors. *Int J Neuropsychopharmacol* 2004; 7 Suppl 1: S7-S13.
- Huang Y, Doherty JJ, Dingledine R. Altered histone acetylation at glutamate receptor 2 and brain-derived neurotrophic factor genes is an early event triggered by status epilepticus. *J Neurosci* 2002; 22: 8422-8.
- Huang ZJ, Kirkwood A, Pizzorusso T, Porciatti V, Morales B, Bear MF, et al. BDNF regulates the maturation of inhibition and the critical period of plasticity in mouse visual cortex. *Cell* 1999; 98: 739-55.
- Hudson LP, Munoz DG, Miller L, McLachlan RS, Girvin JP, Blume WT. Amygdaloid sclerosis in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 1993; 33: 622-31.
- Huttmann K, Sadgrove M, Wallraff A, Hinterkeuser S, Kirchhoff F, Steinhauser C, et al. Seizures preferentially stimulate proliferation of radial glia-like astrocytes in the adult dentate gyrus: functional and immunocytochemical analysis. *Eur J Neurosci* 2003; 18: 2769-78.

- I -

- Ibrahim HM, Hogg AJ, Jr., Healy DJ, Haroutunian V, Davis KL, Meador-Woodruff JH. Ionotropic glutamate receptor binding and subunit mRNA expression in thalamic nuclei in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 1811-23.
- Impagnatiello F, Guidotti AR, Pesold C, Dwivedi Y, Caruncho H, Pisu MG, et al. A decrease of reelin expression as a putative vulnerability factor in schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1998; 95: 15718-23.
- Ishikawa M, Mizukami K, Iwakiri M, Hidaka S, Asada T. GABAA receptor gamma subunits in the prefrontal cortex of patients with schizophrenia and bipolar disorder. *Neuroreport* 2004; 15: 1809-12.

- J -

- Jack CR., Dickson DW, Parisi JE, Xu YC, Cha RH, O'Brien PC, Edland SD, Smith GE, Boeve BF, Tangalos, EG, Kokmen E, Petersen RC. Antemortem MRI findings correlate with hippocampal neuropathology in typical aging and dementia. *Neurology* 2002; 58: 750-757
- Jablensky A. Prevalence and incidence of schizophrenia spectrum disorders: implications for prevention. *Aust N Z J Psychiatry* 2000; 34 Suppl: S26-34; discussion S35-8.
- Jeha LE, Najm IM, Bingaman WE, Khandwala F, Widdess-Walsh P, Morris HH, et al. Predictors of outcome after temporal lobectomy for the treatment of intractable epilepsy. *Neurology* 2006; 66: 1938-40.
- Jessberger S, Romer B, Babu H, Kempermann G. Seizures induce proliferation and dispersion of doublecortin-positive hippocampal progenitor cells. *Exp Neurol* 2005; 196: 342-51.
- Johnson EW, Dubovsky J, Rich SS, O'Donovan CA, Orr HT, Anderson VE, et al. Evidence for a novel gene for familial febrile convulsions, FEB2, linked to chromosome 19p in an extended family from the Midwest. *Hum Mol Genet* 1998; 7: 63-7.
- Jolkkonen J, Halonen T, Jolkkonen E, Nissinen J, Pitkanen A. Seizure-induced damage to the hippocampus is prevented by modulation of the GABAergic system. *Neuroreport* 1996; 7: 2031-5.
- Jones P. The early origins of schizophrenia. *Br Med Bull* 1997; 53: 135-55.
- Jones P, Rodgers B, Murray R, Marmot M. Child development risk factors for adult schizophrenia in the British 1946 birth cohort. *Lancet* 1994; 344: 1398-402.
- Jones RS, Buhl EH. Basket-like interneurons in layer II of the entorhinal cortex exhibit a powerful NMDA-mediated synaptic excitation. *Neurosci Lett* 1993; 149: 35-9.
- Jope RS, Gu X. Seizures increase acetylcholine and choline concentrations in rat brain regions. *Neurochem Res* 1991; 16: 1219-26.
- Jope RS, Simonato M, Lally K. Acetylcholine content in rat brain is elevated by status epilepticus induced by lithium and pilocarpine. *J Neurochem* 1987; 49: 944-51.
- Jung KH, Chu K, Kim M, Jeong SW, Song YM, Lee ST, et al. Continuous cytosine-b-D-arabinofuranoside infusion reduces ectopic granule cells in adult rat hippocampus with attenuation of spontaneous recurrent seizures following pilocarpine-induced status epilepticus. *Eur J Neurosci* 2004; 19: 3219-26.
- Jung KH, Chu K, Lee ST, Kim J, Sinn DI, Kim JM, et al. Cyclooxygenase-2 inhibitor, celecoxib, inhibits the altered hippocampal neurogenesis with attenuation of spontaneous recurrent seizures following pilocarpine-induced status epilepticus. *Neurobiol Dis* 2006; 23: 237-46.
- Jutila L, Ylinen A, Partanen K, Alafuzoff I, Mervaala E, Partanen J, et al. MR volumetry of the entorhinal, perirhinal, and temporopolar cortices in drug-refractory temporal lobe epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol* 2001; 22: 1490-501.

- K -

- Kalviainen R, Salmenpera T, Partanen K, Vainio P, Riekkinen P, Sr., Pitkanen A. MRI volumetry and T2 relaxometry of the amygdala in newly diagnosed and chronic temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 1997; 28: 39-50.
- Kanemoto K, Kawasaki J, Miyamoto T, Obayashi H, Nishimura M. Interleukin (IL)1beta, IL-1alpha, and IL-1 receptor antagonist gene polymorphisms in patients with temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2000; 47: 571-4.

- Kanemoto K, Kawasaki J, Yuasa S, Kumaki T, Tomohiro O, Kaji R, et al. Increased frequency of interleukin-1beta-511T allele in patients with temporal lobe epilepsy, hippocampal sclerosis, and prolonged febrile convulsion. *Epilepsia* 2003; 44: 796-9.
- Kanemoto K, Takuji N, Kawasaki J, Kawai I. Characteristics and treatment of temporal lobe epilepsy with a history of complicated febrile convulsion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1998; 64: 245-8.
- Karson CN, Mrazek RE, Schluterman KO, Sturmer WQ, Sheng JG, Griffin WS. Alterations in synaptic proteins and their encoding mRNAs in prefrontal cortex in schizophrenia: a possible neurochemical basis for 'hypofrontality'. *Mol Psychiatry* 1999; 4: 39-45.
- Kasai K, Iwanami A, Yamasue H, Kuroki N, Nakagome K, Fukuda M. Neuroanatomy and neurophysiology in schizophrenia. *Neurosci Res* 2002; 43: 93-110.
- Kasper BS, Stefan H, Buchfelder M, Paulus W. Temporal lobe microdysgenesis in epilepsy versus control brains. *J Neuropathol Exp Neurol* 1999; 58: 22-8.
- Kasper BS, Stefan H, Paulus W. Microdysgenesis in mesial temporal lobe epilepsy: a clinicopathological study. *Ann Neurol* 2003; 54: 501-6.
- Keck CA, Thompson HJ, Pitkanen A, LeBold DG, Morales DM, Plevy JB, et al. The novel antiepileptic agent RWJ-333369-A, but not its analog RWJ-333369, reduces regional cerebral edema without affecting neurobehavioral outcome or cell death following experimental traumatic brain injury. *Restor Neurol Neurosci* 2007; 25: 77-90.
- Kelly ME, Staines WA, McIntyre DC. Secondary generalization of hippocampal kindled seizures in rats: examining the role of the piriform cortex. *Brain Res* 2002; 957: 152-61.
- Kelsey JE, Sanderson KL, Frye CA. Perforant path stimulation in rats produces seizures, loss of hippocampal neurons, and a deficit in spatial mapping which are reduced by prior MK-801. *Behav Brain Res* 2000; 107: 59-69.
- Kety SS. Schizophrenic illness in the families of schizophrenic adoptees: findings from the Danish national sample. *Schizophr Bull* 1988; 14: 217-22.
- Kim HJ, Rowe M, Ren M, Hong JS, Chen PS, Chuang DM. Histone deacetylase inhibitors exhibit anti-inflammatory and neuroprotective effects in a rat permanent ischemic model of stroke: multiple mechanisms of action. *J Pharmacol Exp Ther* 2007; 321: 892-901.
- Kim JS, Kornhuber HH, Schmid-Burgk W, Holzmüller B. Low cerebrospinal fluid glutamate in schizophrenic patients and a new hypothesis on schizophrenia. *Neurosci Lett* 1980; 20: 379-82.
- King D, Spencer S. Invasive electroencephalography in mesial temporal lobe epilepsy. *J Clin Neurophysiol* 1995; 12: 32-45.
- King D, Spencer SS, McCarthy G, Spencer DD. Surface and depth EEG findings in patients with hippocampal atrophy. *Neurology* 1997; 48: 1363-7.
- Klausberger T., Somogyi P. Neuronal diversity and temporal dynamics: the unity of hippocampal circuit operations. *Science* 2008; 321:53-7
- Knudsen FU. Febrile seizures: treatment and prognosis. *Epilepsia* 2000; 41: 2-9.
- Knudsen FU, Paerregaard A, Andersen R, Andresen J. Long term outcome of prophylaxis for febrile convulsions. *Arch Dis Child* 1996; 74: 13-8.
- Koenig JI. Schizophrenia: a unique translational opportunity in behavioral neuroendocrinology. *Horm Behav* 2006; 50: 602-11.
- Koenig JI, Elmer GI, Shepard PD, Lee PR, Mayo C, Joy B, et al. Prenatal exposure to a repeated variable stress paradigm elicits behavioral and neuroendocrinological changes in the adult offspring: potential relevance to schizophrenia. *Behav Brain Res* 2005; 156: 251-61.
- Kofman O, Sherman WR, Katz V, Belmaker RH. Restoration of brain myo-inositol levels in rats increases latency to lithium-pilocarpine seizures. *Psychopharmacology (Berl)* 1993; 110: 229-34.
- Konick LC, Friedman L. Meta-analysis of thalamic size in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001; 49: 28-38.

- Koutroumanidis M, Hennessy MJ, Elwes RD, Binnie CD, Polkey CE. Coexistence of temporal lobe and idiopathic generalized epilepsies. *Neurology* 1999; 53: 490-5.
- Koutroumanidis M, Martin-Miguel C, Hennessy MJ, Akanuma N, Valentin A, Alarcon G, et al. Interictal temporal delta activity in temporal lobe epilepsy: correlations with pathology and outcome. *Epilepsia* 2004; 45: 1351-67.
- Krieckhaus EE, Donahoe JW, Morgan MA. Paranoid schizophrenia may be caused by dopamine hyperactivity of CA1 hippocampus. *Biol Psychiatry* 1992; 31: 560-70.
- Krystal JH, Karper LP, Seibyl JP, Freeman GK, Delaney R, Bremner JD, et al. Subanesthetic effects of the noncompetitive NMDA antagonist, ketamine, in humans. Psychotomimetic, perceptual, cognitive, and neuroendocrine responses. *Arch Gen Psychiatry* 1994; 51: 199-214.
- Kubicki M, McCarley R, Westin CF, Park HJ, Maier S, Kikinis R, et al. A review of diffusion tensor imaging studies in schizophrenia. *J Psychiatr Res* 2007; 41: 15-30.
- Kubova H, Druga R, Lukasiuk K, Suchomelova L, Haugvicova R, Jirmanova I, et al. Status epilepticus causes necrotic damage in the mediodorsal nucleus of the thalamus in immature rats. *J Neurosci* 2001; 21: 3593-9.
- Kubova H, Mares P, Suchomelova L, Brozek G, Druga R, Pitkanen A. Status epilepticus in immature rats leads to behavioural and cognitive impairment and epileptogenesis. *Eur J Neurosci* 2004; 19: 3255-65.
- Kugler SL, Stenroos ES, Mandelbaum DE, Lehner T, McKoy VV, Prossick T, et al. Hereditary febrile seizures: phenotype and evidence for a chromosome 19p locus. *Am J Med Genet* 1998; 79: 354-61.
- Kuperberg G, Heckers S. Schizophrenia and cognitive function. *Curr Opin Neurobiol* 2000; 10: 205-10.
- Kuperberg GR, Broome MR, McGuire PK, David AS, Eddy M, Ozawa F, et al. Regionally localized thinning of the cerebral cortex in schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 878-88.
- Kuzmiski JB, Barr W, Zamponi GW, MacVicar BA. Topiramate inhibits the initiation of plateau potentials in CA1 neurons by depressing R-type calcium channels. *Epilepsia* 2005; 46: 481-9.
- Kuzniecky RI, Burgard S, Bilir E, Morawetz R, Gilliam F, Faught E, et al. Qualitative MRI segmentation in mesial temporal sclerosis: clinical correlations. *Epilepsia* 1996; 37: 433-9.

- L -

- Lado FA, Sun W, Pan C., Hetherington H. Can 1H-spectroscopy prospectively identify rats undergoing epileptogenesis following status epilepticus. Abstract of the annual meeting of the american epilepsy society 2006; Poster 3.053.
- Laruelle M, Kegeles LS, Abi-Dargham A. Glutamate, dopamine, and schizophrenia: from pathophysiology to treatment. *Ann N Y Acad Sci* 2003; 1003: 138-58.
- Law AJ, Lipska BK, Weickert CS, Hyde TM, Straub RE, Hashimoto R, et al. Neuregulin 1 transcripts are differentially expressed in schizophrenia and regulated by 5' SNPs associated with the disease. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2006; 103: 6747-52.
- Lawrie SM, Abukmeil SS. Brain abnormality in schizophrenia. A systematic and quantitative review of volumetric magnetic resonance imaging studies. *Br J Psychiatry* 1998; 172: 110-20.
- Lawrie SM, Buechel C, Whalley HC, Frith CD, Friston KJ, Johnstone EC. Reduced frontotemporal functional connectivity in schizophrenia associated with auditory hallucinations. *Biol Psychiatry* 2002; 51: 1008-11.

- Le Pen G, Kew J, Alberati D, Borroni E, Heitz MP, Moreau JL. Prepulse inhibition deficits of the startle reflex in neonatal ventral hippocampal-lesioned rats: reversal by glycine and a glycine transporter inhibitor. *Biol Psychiatry* 2003; 54: 1162-70.
- Le Pen G, Moreau JL. Disruption of prepulse inhibition of startle reflex in a neurodevelopmental model of schizophrenia: reversal by clozapine, olanzapine and risperidone but not by haloperidol. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27: 1-11.
- Lee J, Kim D, Hong H, Han S, Kim J. Protective effect of etomidate on kainic acid-induced neurotoxicity in rat hippocampus. *Neurosci Lett* 2000; 286: 179-82.
- Legault M, Rompre PP, Wise RA. Chemical stimulation of the ventral hippocampus elevates nucleus accumbens dopamine by activating dopaminergic neurons of the ventral tegmental area. *J Neurosci* 2000; 20: 1635-42.
- Legault M, Wise RA. Injections of N-methyl-D-aspartate into the ventral hippocampus increase extracellular dopamine in the ventral tegmental area and nucleus accumbens. *Synapse* 1999; 31: 241-9.
- Lehericy S, Dormont D, Semah F, Clemenceau S, Granat O, Marsault C, et al. Developmental abnormalities of the medial temporal lobe in patients with temporal lobe epilepsy. *AJNR Am J Neuroradiol* 1995; 16: 617-26.
- Lemos T, Cavalheiro EA. Suppression of pilocarpine-induced status epilepticus and the late development of epilepsy in rats. *Exp Brain Res* 1995; 102: 423-8.
- Leonardi M, Ustun TB. The global burden of epilepsy. *Epilepsia* 2002; 43 Suppl 6: 21-5.
- Levesque MF, Nakasato N, Vinters HV, Babb TL. Surgical treatment of limbic epilepsy associated with extrahippocampal lesions: the problem of dual pathology. *J Neurosurg* 1991; 75: 364-70.
- Lewis DA, Cruz D, Eggan S, Erickson S. Postnatal development of prefrontal inhibitory circuits and the pathophysiology of cognitive dysfunction in schizophrenia. *Ann N Y Acad Sci* 2004; 1021: 64-76.
- Lewis DA, Hashimoto T, Volk DW. Cortical inhibitory neurons and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6: 312-24.
- Lewis DA, Lieberman JA. Catching up on schizophrenia: natural history and neurobiology. *Neuron* 2000; 28: 325-34.
- Lewis DA, Volk DW, Hashimoto T. Selective alterations in prefrontal cortical GABA neurotransmission in schizophrenia: a novel target for the treatment of working memory dysfunction. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 174: 143-50.
- Lewis DV. Febrile convulsions and mesial temporal sclerosis. *Curr Opin Neurol* 1999; 12: 197-201.
- Lewis DV. Losing neurons: selective vulnerability and mesial temporal sclerosis. *Epilepsia* 2005; 46 Suppl 7: 39-44.
- Li W, Zhou Y, Jentsch JD, Brown RA, Tian X, Ehninger D, et al. Specific developmental disruption of disrupted-in-schizophrenia-1 function results in schizophrenia-related phenotypes in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007; 104: 18280-5.
- Lillrank SM, Lipska BK, Kolachana BS, Weinberger DR. Attenuated extracellular dopamine levels after stress and amphetamine in the nucleus accumbens of rats with neonatal ventral hippocampal damage. *J Neural Transm* 1999; 106: 183-96.
- Lipska BK. Using animal models to test a neurodevelopmental hypothesis of schizophrenia. *J Psychiatry Neurosci* 2004; 29: 282-6.
- Lipska BK, al-Amin HA, Weinberger DR. Excitotoxic lesions of the rat medial prefrontal cortex. Effects on abnormal behaviors associated with neonatal hippocampal damage. *Neuropsychopharmacology* 1998; 19: 451-64.
- Lipska BK, Aultman JM, Verma A, Weinberger DR, Moghaddam B. Neonatal damage of the ventral hippocampus impairs working memory in the rat. *Neuropsychopharmacology* 2002; 27: 47-54.

- Lipska BK, Chrapusta SJ, Egan MF, Weinberger DR. Neonatal excitotoxic ventral hippocampal damage alters dopamine response to mild repeated stress and to chronic haloperidol. *Synapse* 1995; 20: 125-30.
- Lipska BK, Lerman DN, Khaing ZZ, Weinberger DR. The neonatal ventral hippocampal lesion model of schizophrenia: effects on dopamine and GABA mRNA markers in the rat midbrain. *Eur J Neurosci* 2003; 18: 3097-104.
- Lipska BK, Weinberger DR. Subchronic treatment with haloperidol and clozapine in rats with neonatal excitotoxic hippocampal damage. *Neuropsychopharmacology* 1994; 10: 199-205.
- Lipska BK, Weinberger DR. To model a psychiatric disorder in animals: schizophrenia as a reality test. *Neuropsychopharmacology* 2000; 23: 223-39.
- Lisman JE, Fellous JM, Wang XJ. A role for NMDA-receptor channels in working memory. *Nat Neurosci* 1998; 1: 273-5.
- Liu Z, Stafstrom CE, Sarkisian MR, Yang Y, Hori A, Tandon P, et al. Seizure-induced glutamate release in mature and immature animals: an in vivo microdialysis study. *Neuroreport* 1997; 8: 2019-23.
- Lodge DJ, Grace AA. The hippocampus modulates dopamine neuron responsivity by regulating the intensity of phasic neuron activation. *Neuropsychopharmacology* 2006; 31: 1356-61.
- Lodge DJ, Grace AA. Aberrant hippocampal activity underlies the dopamine dysregulation in an animal model of schizophrenia. *J Neurosci* 2007; 27: 11424-30.
- Logroschino G, Hesdorffer DC, Cascino GD, Annegers JF, Bagiella E, Hauser WA. Long-term mortality after a first episode of status epilepticus. *Neurology* 2002; 58: 537-41.
- Longo BM, Mello LE. Blockade of pilocarpine- or kainate-induced mossy fiber sprouting by cycloheximide does not prevent subsequent epileptogenesis in rats. *Neurosci Lett* 1997; 226: 163-6.
- Lorente de No R. Studies on the structure of the cerebral cortex. II. Continuation of a study of the Ammonic system. *J F Psychology und Neurology* 1934; 46: 113-177.
- Loscher W, Ebert U. The role of the piriform cortex in kindling. *Prog Neurobiol* 1996; 50: 427-81.
- Lubow RE, Gewirtz JC. Latent inhibition in humans: data, theory, and implications for schizophrenia. *Psychol Bull* 1995; 117: 87-103.
- Luntz-Leybman V, Bickford PC, Freedman R. Cholinergic gating of response to auditory stimuli in rat hippocampus. *Brain Res* 1992; 587: 130-6.
- Lurton D, El Bahh B, Sundstrom L, Rougier A. Granule cell dispersion is correlated with early epileptic events in human temporal lobe epilepsy. *J Neurol Sci* 1998; 154: 133-6.
- Lynberg MC, Khoury MJ, Lu X, Cocian T. Maternal flu, fever, and the risk of neural tube defects: a population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 1994; 140: 244-55.

- M -

- MacGregor DG, Graham DI, Stone TW. The attenuation of kainate-induced neurotoxicity by chlormethiazole and its enhancement by dizocilpine, muscimol, and adenosine receptor agonists. *Exp Neurol* 1997; 148: 110-23.
- Mady MA, Kossoff EH, McGregor AL, Wheless JW, Pyzik PL, Freeman JM. The ketogenic diet: adolescents can do it, too. *Epilepsia* 2003; 44: 847-51.
- Maj R, Fariello RG, Ukmar G, Varasi M, Pevarello P, McArthur RA, et al. PNU-151774E protects against kainate-induced status epilepticus and hippocampal lesions in the rat. *Eur J Pharmacol* 1998; 359: 27-32.
- Malhotra AK, Kestler LJ, Mazzanti C, Bates JA, Goldberg T, Goldman D. A functional polymorphism in the COMT gene and performance on a test of prefrontal cognition. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 652-4.
- Malow BA, Selwa LM, Ross D, Aldrich MS. Lateralizing value of interictal spikes on overnight sleep-EEG studies in temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1999; 40: 1587-92.

- Mangalore R, Knapp M. Cost of schizophrenia in England. *J Ment Health Policy Econ* 2007; 10: 23-41.
- Marciani MG, Santone G, Sancesario G, Massa R, Stanzione P, Bernardi G. Protective effect of clonazepam on ischemic brain damage induced by 10-minute bilateral carotid occlusion in Mongolian gerbils. *Funct Neurol* 1993; 8: 115-20.
- Margerison JH, Corsellis, J. Epilepsy and the temporal lobe. A clinical, electroencephalographic and neuropathological study of the brain in epilepsy, with particular reference to the temporal lobes. *Brain* 1966; 89: 499-530.
- Marinho MM, de Sousa FC, de Bruin VM, Vale MR, Viana GS. Effects of lithium, alone or associated with pilocarpine, on muscarinic and dopaminergic receptors and on phosphoinositide metabolism in rat hippocampus and striatum. *Neurochem Int* 1998; 33: 299-306.
- Marks DA, Kim J, Spencer DD, Spencer SS. Characteristics of intractable seizures following meningitis and encephalitis. *Neurology* 1992; 42: 1513-8.
- Marques CM, Caboclo LO, da Silva TI, Noffs MH, Carrete H, Jr., Lin K, et al. Cognitive decline in temporal lobe epilepsy due to unilateral hippocampal sclerosis. *Epilepsy Behav* 2007; 10: 477-85.
- Marson AG, Appleton R, Baker GA, Chadwick DW, Doughty J, Eaton B, et al. A randomised controlled trial examining the longer-term outcomes of standard versus new antiepileptic drugs. The SANAD trial. *Health Technol Assess* 2007; 11: iii-iv, ix-x, 1-134.
- Massetani R, Strata G, Galli R, Gori S, Gneri C, Limbruno U, et al. Alteration of cardiac function in patients with temporal lobe epilepsy: different roles of EEG-ECG monitoring and spectral analysis of RR variability. *Epilepsia* 1997; 38: 363-9.
- Mathern GW, Babb TL, Leite JP, Pretorius K, Yeoman KM, Kuhlman PA. The pathogenic and progressive features of chronic human hippocampal epilepsy. *Epilepsy Res* 1996; 26: 151-61.
- Mathern GW, Babb TL, Pretorius JK, Leite JP. Reactive synaptogenesis and neuron densities for neuropeptide Y, somatostatin, and glutamate decarboxylase immunoreactivity in the epileptogenic human fascia dentata. *J Neurosci* 1995; 15: 3990-4004.
- Mathern GW, Kuhlman PA, Mendoza D, Pretorius JK. Human fascia dentata anatomy and hippocampal neuron densities differ depending on the epileptic syndrome and age at first seizure. *J Neuropathol Exp Neurol* 1997; 56: 199-212.
- McCloskey DP, Croll SD, Scharfman HE. Depression of synaptic transmission by vascular endothelial growth factor in adult rat hippocampus and evidence for increased efficacy after chronic seizures. *J Neurosci* 2005; 25: 8889-97.
- McGrath J. Hypothesis: is low prenatal vitamin D a risk-modifying factor for schizophrenia? *Schizophr Res* 1999; 40: 173-7.
- McIntosh AM, Kalnins RM, Mitchell LA, Fabinyi GC, Briellmann RS, Berkovic SF. Temporal lobectomy: long-term seizure outcome, late recurrence and risks for seizure recurrence. *Brain* 2004; 127: 2018-30.
- McNamara JO. Pharmacotherapy of the epilepsies. In: Brunton, L, Laszo, J, Parker K, (Eds) Goodman and Gilman's. *The Pharmacological Basis of Therapeutics*. New York: The McGraw-Hill Mediacl Publishing Division, 2006.
- Meador-Woodruff JH, Healy DJ. Glutamate receptor expression in schizophrenic brain. *Brain Res Brain Res Rev* 2000; 31: 288-94.
- Mednick SA. Breakdown in individuals at high risk for schizophrenia: possible predispositional perinatal factors. *Ment Hyg* 1970; 54: 51-63.
- Medoff DR, Holcomb HH, Lahti AC, Tamminga CA. Probing the human hippocampus using rCBF: contrasts in schizophrenia. *Hippocampus* 2001; 11: 543-50.
- Mei L, Xiong WC. Neuregulin 1 in neural development, synaptic plasticity and schizophrenia. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9: 437-52.

- Melchitzky DS, Lewis DA. Pyramidal neuron local axon terminals in monkey prefrontal cortex: differential targeting of subclasses of GABA neurons. *Cereb Cortex* 2003; 13: 452-60.
- Meldrum BS. First Alfred Meyer Memorial Lecture. Epileptic brain damage: a consequence and a cause of seizures. *Neuropathol Appl Neurobiol* 1997; 23: 185-201; discussion 201-2.
- Mello LE, Cavalheiro EA, Tan AM, Kupfer WR, Pretorius JK, Babb TL, et al. Circuit mechanisms of seizures in the pilocarpine model of chronic epilepsy: cell loss and mossy fiber sprouting. *Epilepsia* 1993; 34: 985-95.
- Meltzer HY, Nash JF. Effects of antipsychotic drugs on serotonin receptors. *Pharmacol Rev* 1991; 43: 587-604.
- Meyer A, Beck E. The hippocampal formation in temporal lobe epilepsy. *Proc R Soc Med* 1955; 48: 457-62.
- Meyer A, Falconer MA, Beck E. Pathological findings in temporal lobe epilepsy. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1954; 17: 276-85.
- Miller CL, Freedman R. The activity of hippocampal interneurons and pyramidal cells during the response of the hippocampus to repeated auditory stimuli. *Neuroscience* 1995; 69: 371-81.
- Mirnic K, Middleton FA, Stanwood GD, Lewis DA, Levitt P. Disease-specific changes in regulator of G-protein signaling 4 (RGS4) expression in schizophrenia. *Mol Psychiatry* 2001; 6: 293-301.
- Miyamoto S, Duncan GE, Marx CE, Lieberman JA. Treatments for schizophrenia: a critical review of pharmacology and mechanisms of action of antipsychotic drugs. *Mol Psychiatry* 2005; 10: 79-104.
- Miyamoto S, LaMantia AS, Duncan GE, Sullivan P, Gilmore JH, Lieberman JA. Recent advances in the neurobiology of schizophrenia. *Mol Interv* 2003; 3: 27-39.
- Moghaddam B. Bringing order to the glutamate chaos in schizophrenia. *Neuron* 2003; 40: 881-4.
- Moran NF, Lemieux L, Kitchen ND, Fish DR, Shorvon SD. Extrahippocampal temporal lobe atrophy in temporal lobe epilepsy and mesial temporal sclerosis. *Brain* 2001; 124: 167-75.
- Morris BJ, Cochran SM, Pratt JA. PCP: from pharmacology to modelling schizophrenia. *Curr Opin Pharmacol* 2005; 5: 101-6.
- Morrisett RA, Jope RS, Snead OC, 3rd. Effects of drugs on the initiation and maintenance of status epilepticus induced by administration of pilocarpine to lithium-pretreated rats. *Exp Neurol* 1987; 97: 193-200.
- Morrow BA, Elsworth JD, Roth RH. Repeated phencyclidine in monkeys results in loss of parvalbumin-containing axo-axonic projections in the prefrontal cortex. *Psychopharmacology (Berl)* 2007; 192: 283-90.
- Motte J, Fernandes MJ, Baram TZ, Nehlig A. Spatial and temporal evolution of neuronal activation, stress and injury in lithium-pilocarpine seizures in adult rats. *Brain Res* 1998; 793: 61-72.
- Muller-Schwarze AB, Tandon P, Liu Z, Yang Y, Holmes GL, Stafstrom CE. Ketogenic diet reduces spontaneous seizures and mossy fiber sprouting in the kainic acid model. *Neuroreport* 1999; 10: 1517-22.
- Murray CJL, Lopez, A.D. *The Global Burden of Disease*. Cambridge: Harvard School of Public Health, 1996.

- N -

- Nabbout R, Prud'homme JF, Herman A, Feingold J, Brice A, Dulac O, et al. A locus for simple pure febrile seizures maps to chromosome 6q22-q24. *Brain* 2002; 125: 2668-80.
- Nadam J, Navarro F, Sanchez P, Moulin C, Georges B, Laglaine A, et al. Neuroprotective effects of erythropoietin in the rat hippocampus after pilocarpine-induced status epilepticus. *Neurobiol Dis* 2007; 25: 412-26.

- Nadkarni S, Arnedo V, Devinsky O. Psychosis in epilepsy patients. *Epilepsia* 2007; 48 Suppl 9: 17-9.
- Nadler JV. Minireview. Kainic acid as a tool for the study of temporal lobe epilepsy. *Life Sci* 1981; 29: 2031-42.
- Nadri C, Lipska BK, Kozlovsky N, Weinberger DR, Belmaker RH, Agam G. Glycogen synthase kinase (GSK)-3 β levels and activity in a neurodevelopmental rat model of schizophrenia. *Brain Res Dev Brain Res* 2003; 141: 33-7.
- Nairismagi J, Pitkanen A, Kettunen MI, Kauppinen RA, Kubova H. Status epilepticus in 12-day-old rats leads to temporal lobe neurodegeneration and volume reduction: a histologic and MRI study. *Epilepsia* 2006; 47: 479-88.
- Nakamura H, Kitagawa H, Kawaguchi Y, Tsuji H. Intracortical facilitation and inhibition after transcranial magnetic stimulation in conscious humans. *J Physiol* 1997; 498 (Pt 3): 817-23.
- Nakayama J, Hamano K, Iwasaki N, Nakahara S, Horigome Y, Saitoh H, et al. Significant evidence for linkage of febrile seizures to chromosome 5q14-q15. *Hum Mol Genet* 2000; 9: 87-91.
- Narr KL, Thompson PM, Sharma T, Moussai J, Blanton R, Anvar B, et al. Three-dimensional mapping of temporo-limbic regions and the lateral ventricles in schizophrenia: gender effects. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 84-97.
- Natsume J, Bernasconi N, Andermann F, Bernasconi A. MRI volumetry of the thalamus in temporal, extratemporal, and idiopathic generalized epilepsy. *Neurology* 2003; 60: 1296-300.
- Nehlig A, de Vasconcelos AP, Boyet S. Quantitative autoradiographic measurement of local cerebral glucose utilization in freely moving rats during postnatal development. *J Neurosci* 1988; 8: 2321-33.
- Nelson KB, Dambrosia JM, Grether JK, Phillips TM. Neonatal cytokines and coagulation factors in children with cerebral palsy. *Ann Neurol* 1998; 44: 665-75.
- Nelson MD, Saykin AJ, Flashman LA, Riordan HJ. Hippocampal volume reduction in schizophrenia as assessed by magnetic resonance imaging: a meta-analytic study. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 433-40.
- Nestler EJ, Gould E, Manji H, Buncan M, Duman RS, Greshenfeld HK, et al. Preclinical models: status of basic research in depression. *Biol Psychiatry* 2002; 52: 503-28.
- Niebauer M, Gruenthal M. Topiramate reduces neuronal injury after experimental status epilepticus. *Brain Res* 1999; 837: 263-9.
- Niittykoski M, Nissinen J, Penttonen M, Pitkanen A. Electrophysiologic changes in the lateral and basal amygdaloid nuclei in temporal lobe epilepsy: an in vitro study in epileptic rats. *Neuroscience* 2004; 124: 269-81.
- Nishiyori A, Minami M, Takami S, Satoh M. Type 2 interleukin-1 receptor mRNA is induced by kainic acid in the rat brain. *Brain Res Mol Brain Res* 1997; 50: 237-45.
- Noh HS, Kim DW, Cho GJ, Choi WS, Kang SS. Increased nitric oxide caused by the ketogenic diet reduces the onset time of kainic acid-induced seizures in ICR mice. *Brain Res* 2006b; 1075: 193-200.
- Noh HS, Kim YS, Kim YH, Han JY, Park CH, Kang AK, et al. Ketogenic diet protects the hippocampus from kainic acid toxicity by inhibiting the dissociation of bad from 14-3-3. *J Neurosci Res* 2006a; 84: 1829-36.
- Norman RM, Malla AK, Williamson PC, Morrison-Stewart SL, Helmes E, Cortese L. EEG coherence and syndromes in schizophrenia. *Br J Psychiatry* 1997; 170: 411-5.
- Novak GP, Kelley M, Zannikos P, Klein B. Carisbamate (RWJ-333369). *Neurotherapeutics* 2007; 4: 106-9.
- Nyiri G, Freund TF, Somogyi P. Input-dependent synaptic targeting of alpha(2)-subunit-containing GABA(A) receptors in synapses of hippocampal pyramidal cells of the rat. *Eur J Neurosci* 2001; 13: 428-42.

- O -

- O'Donnell P, Lewis BL, Weinberger DR, Lipska BK. Neonatal hippocampal damage alters electrophysiological properties of prefrontal cortical neurons in adult rats. *Cereb Cortex* 2002; 12: 975-82.
- O'Tuathaigh CM, O'Sullivan GJ, Kinsella A, Harvey RP, Tighe O, Croke DT, et al. Sexually dimorphic changes in the exploratory and habituation profiles of heterozygous neuregulin-1 knockout mice. *Neuroreport* 2006; 17: 79-83.
- Oddo S, Solis P, Consalvo D, Giagante B, Silva W, D'Alessio L, et al. Mesial temporal lobe epilepsy and hippocampal sclerosis: cognitive function assessment in Hispanic patients. *Epilepsy Behav* 2003; 4: 717-22.
- Oikawa H, Sasaki M, Tamakawa Y, Kamei A. The circuit of Papez in mesial temporal sclerosis: MRI. *Neuroradiology* 2001; 43: 205-10.
- Okazaki MM, Evenson DA, Nadler JV. Hippocampal mossy fiber sprouting and synapse formation after status epilepticus in rats: visualization after retrograde transport of biocytin. *J Comp Neurol* 1995; 352: 515-34.
- Olney JW, de Gubareff T. Glutamate neurotoxicity and Huntington's chorea. *Nature* 1978; 271: 557-9.
- Olney JW, de Gubareff T, Labruyere J. Seizure-related brain damage induced by cholinergic agents. *Nature* 1983; 301: 520-2.
- Onat FY, Aker RG, Gurbanova AA, Ates N, van Luijtelaaar G. The effect of generalized absence seizures on the progression of kindling in the rat. *Epilepsia* 2007; 48 Suppl 5: 150-6.
- Oprica M, Eriksson C, Schultzberg M. Inflammatory mechanisms associated with brain damage induced by kainic acid with special reference to the interleukin-1 system. *J Cell Mol Med* 2003; 7: 127-40.
- Ormandy GC, Song L, Jope RS. Analysis of the convulsant-potentiating effects of lithium in rats. *Exp Neurol* 1991; 111: 356-61.
- Oyegbile TO, Dow C, Jones J, Bell B, Rutecki P, Sheth R, et al. The nature and course of neuropsychological morbidity in chronic temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2004; 62: 1736-42.

- P -

- Palizvan MR, Sohya K, Kohara K, Maruyama A, Yasuda H, Kimura F, et al. Brain-derived neurotrophic factor increases inhibitory synapses, revealed in solitary neurons cultured from rat visual cortex. *Neuroscience* 2004; 126: 955-66.
- Palmer BA, Pankratz VS, Bostwick JM. The lifetime risk of suicide in schizophrenia: a reexamination. *Arch Gen Psychiatry* 2005; 62: 247-53.
- Pare D, deCurtis M, Llinas R. Role of the hippocampal-entorhinal loop in temporal lobe epilepsy: extra- and intracellular study in the isolated guinea pig brain in vitro. *J Neurosci* 1992; 12: 1867-81.
- Parent JM, Lowenstein DH. Seizure-induced neurogenesis: are more new neurons good for an adult brain? *Prog Brain Res* 2002; 135: 121-31.
- Parent JM, Tada E, Fike JR, Lowenstein DH. Inhibition of dentate granule cell neurogenesis with brain irradiation does not prevent seizure-induced mossy fiber synaptic reorganization in the rat. *J Neurosci* 1999; 19: 4508-19.

- Parent JM, Yu TW, Leibowitz RT, Geschwind DH, Sloviter RS, Lowenstein DH. Dentate granule cell neurogenesis is increased by seizures and contributes to aberrant network reorganization in the adult rat hippocampus. *J Neurosci* 1997; 17: 3727-38.
- Park YD, Murro AM, King DW, Gallagher BB, Smith JR, Yaghai F. The significance of ictal depth EEG patterns in patients with temporal lobe epilepsy. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1996; 99: 412-5.
- Parrent AG, Blume WT. Stereotactic amygdalohippocampotomy for the treatment of medial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1999; 40: 1408-16.
- Pataria E, Lurger S, Serles W, Lindinger G, Aull S, Leutmezer F, et al. Ictal scalp EEG in unilateral mesial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1998; 39: 608-14.
- Pawlowski L, Mathe JM, Svensson TH. Phencyclidine activates rat A10 dopamine neurons but reduces burst activity and causes regularization of firing. *Acta Physiol Scand* 1990; 139: 529-30.
- Pedersen CB, Mortensen PB. Evidence of a dose-response relationship between urbanicity during upbringing and schizophrenia risk. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 1039-46.
- Pedersen CB, Mortensen PB. Are the cause(s) responsible for urban-rural differences in schizophrenia risk rooted in families or in individuals? *Am J Epidemiol* 2006; 163: 971-8.
- Peeters K, Adriaenssen I, Wapenaar R, Neto W, Pledger G. A pooled analysis of adjunctive topiramate in refractory partial epilepsy. *Acta Neurol Scand* 2003; 108: 9-15.
- Peiffer A, Thompson J, Charlier C, Otterud B, Varvil T, Pappas C, et al. A locus for febrile seizures (FEB3) maps to chromosome 2q23-24. *Ann Neurol* 1999; 46: 671-8.
- Peltola J, Eriksson K, Keranen T. Cytokines and seizures. *Arch Neurol* 2001; 58: 1168-9.
- Penn DL, Corrigan PW, Bentall RP, Racenstein JM, Newman L. Social cognition in schizophrenia. *Psychol Bull* 1997; 121: 114-32.
- Peredery O, Persinger MA, Parker G, Mastrosov L. Temporal changes in neuronal dropout following inductions of lithium/pilocarpine seizures in the rat. *Brain Res* 2000; 881: 9-17.
- Perlstein WM, Carter CS, Noll DC, Cohen JD. Relation of prefrontal cortex dysfunction to working memory and symptoms in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 1105-13.
- Perry W, Braff DL. Information-processing deficits and thought disorder in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 1994; 151: 363-7.
- Peterschmitt Y, Meyer F, Louilot A. Neonatal functional blockade of the entorhinal cortex results in disruption of accumbal dopaminergic responses observed in latent inhibition paradigm in adult rats. *Eur J Neurosci* 2007; 25: 2504-13.
- Peterson SL, Purvis RS, Griffith JW. Comparison of neuroprotective effects induced by alpha-phenyl-N-tert-butyl nitron (PBN) and N-tert-butyl-alpha-(2 sulfophenyl) nitron (S-PBN) in lithium-pilocarpine status epilepticus. *Neurotoxicology* 2005; 26: 969-79.
- Pitkanen A, Kharatishvili I, Karhunen H, Lukasiuk K, Immonen R, Nairismagi J, et al. Epileptogenesis in experimental models. *Epilepsia* 2007; 48 Suppl 2: 13-20.
- Pitkanen A, Kharatishvili I, Narkilahti S, Lukasiuk K, Nissinen J. Administration of diazepam during status epilepticus reduces development and severity of epilepsy in rat. *Epilepsy Res* 2005; 63: 27-42.
- Pitkanen A, Kubova H. Antiepileptic drugs in neuroprotection. *Expert Opin Pharmacother* 2004; 5: 777-98.
- Pitkanen A, Narkilahti S, Bezvenyuk Z, Haapalinna A, Nissinen J. Atipamezole, an alpha(2)-adrenoceptor antagonist, has disease modifying effects on epileptogenesis in rats. *Epilepsy Res* 2004; 61: 119-40.
- Pitkanen A, Nissinen J, Jolkkonen E, Tuunanen J, Halonen T. Effects of vigabatrin treatment on status epilepticus-induced neuronal damage and mossy fiber sprouting in the rat hippocampus. *Epilepsy Res* 1999; 33: 67-85.
- Pitkanen A, Nissinen J, Nairismagi J, Lukasiuk K, Grohn OH, Miettinen R, et al. Progression of neuronal damage after status epilepticus and during spontaneous seizures in a rat model of temporal lobe epilepsy. *Prog Brain Res* 2002; 135: 67-83.

- Pitkanen A, Pikkarainen M, Nurminen N, Ylinen A. Reciprocal connections between the amygdala and the hippocampal formation, perirhinal cortex, and postrhinal cortex in rat. A review. *Ann N Y Acad Sci* 2000; 911: 369-91.
- Pitkanen A, Tuunanen J, Kalviainen R, Partanen K, Salmenpera T. Amygdala damage in experimental and human temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res* 1998; 32: 233-53.
- Popken GJ, Bunney WE, Jr., Potkin SG, Jones EG. Subnucleus-specific loss of neurons in medial thalamus of schizophrenics. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2000; 97: 9276-80.
- Porter BE, Judkins AR, Clancy RR, Duhaime A, Dlugos DJ, Golden JA. Dysplasia: a common finding in intractable pediatric temporal lobe epilepsy. *Neurology* 2003; 61: 365-8.
- Prasad A, Williamson JM, Bertram EH. Phenobarbital and MK-801, but not phenytoin, improve the long-term outcome of status epilepticus. *Ann Neurol* 2002; 51: 175-81.
- Priel MR, Albuquerque EX. Short-term effects of pilocarpine on rat hippocampal neurons in culture. *Epilepsia* 2002; 43 Suppl 5: 40-6.
- Puchowicz MA, Zechel JL, Valerio J, Emancipator DS, Xu K, Pundik S, et al. Neuroprotection in diet-induced ketotic rat brain after focal ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab* 2008.
- Pulsipher DT, Seidenberg M, Morton JJ, Geary E, Parrish J, Hermann B. MRI volume loss of subcortical structures in unilateral temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Behav* 2007; 11: 442-9.

- R -

- Racine RJ. Modification of seizure activity by electrical stimulation. II. Motor seizure. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1972; 32: 281-94.
- Raedler TJ, Knable MB, Jones DW, Urbina RA, Egan MF, Weinberger DR. Central muscarinic acetylcholine receptor availability in patients treated with clozapine. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 1531-7.
- Raffo E, Francois J, Ferrandon A, Koning E, Nehlig A. Calorie-restricted ketogenic diet increases thresholds to all patterns of pentylenetetrazol-induced seizures: critical importance of electroclinical assessment. *Epilepsia* 2008; 49: 320-8.
- Rajkowska G, Selemon LD, Goldman-Rakic PS. Neuronal and glial somal size in the prefrontal cortex: a postmortem morphometric study of schizophrenia and Huntington disease. *Arch Gen Psychiatry* 1998; 55: 215-24.
- Rao SG, Williams GV, Goldman-Rakic PS. Isodirectional tuning of adjacent interneurons and pyramidal cells during working memory: evidence for microcolumnar organization in PFC. *J Neurophysiol* 1999; 81: 1903-16.
- Rao SG, Williams GV, Goldman-Rakic PS. Destruction and creation of spatial tuning by disinhibition: GABA(A) blockade of prefrontal cortical neurons engaged by working memory. *J Neurosci* 2000; 20: 485-94.
- Rapoport JL, Addington AM, Frangou S, Psych MR. The neurodevelopmental model of schizophrenia: update 2005. *Mol Psychiatry* 2005; 10: 434-49.
- Rasclé C, Mazas O, Vaiva G, Tournant M, Raybois O, Goudemand M, et al. Clinical features of latent inhibition in schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; 51: 149-61.
- Ratzliff AH, Santhakumar V, Howard A, Soltesz I. Mossy cells in epilepsy: rigor mortis or vigor mortis? *Trends Neurosci* 2002; 25: 140-4.
- Reddy DS. Role of neurosteroids in catamenial epilepsy. *Epilepsy Res* 2004; 62: 99-118.
- Regesta G, Tanganelli P. Clinical aspects and biological bases of drug-resistant epilepsies. *Epilepsy Res* 1999; 34: 109-22.
- Reibel S, Andre V, Chassagnon S, Andre G, Marescaux C, Nehlig A, et al. Neuroprotective effects of chronic estradiol benzoate treatment on hippocampal cell loss induced by status epilepticus in the female rat. *Neurosci Lett* 2000; 281: 79-82.

- Reijs R, Aldenkamp AP, De Krom M. Mood effects of antiepileptic drugs. *Epilepsy Behav* 2004; 5 Suppl 1: S66-76.
- Represa A, Jorquera I, Le Gal La Salle G, Ben-Ari Y. Epilepsy induced collateral sprouting of hippocampal mossy fibers: does it induce the development of ectopic synapses with granule cell dendrites? *Hippocampus* 1993; 3: 257-68.
- Reynolds GP, Beasley CL. GABAergic neuronal subtypes in the human frontal cortex--development and deficits in schizophrenia. *J Chem Neuroanat* 2001; 22: 95-100.
- Reynolds GP, Czudek C, Andrews HB. Deficit and hemispheric asymmetry of GABA uptake sites in the hippocampus in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1990; 27: 1038-44.
- Riban V. Rôle du thalamus dorsomedian dans un circuit de contrôle des crises épileptiques: étude dans deux modèles de crises généralisées et de crises focales. Thèse de pharmacologie. Strasbourg: Université Louis Pasteur, 2001.
- Rice AC, Floyd CL, Lyeth BG, Hamm RJ, DeLorenzo RJ. Status epilepticus causes long-term NMDA receptor-dependent behavioral changes and cognitive deficits. *Epilepsia* 1998; 39: 1148-57.
- Rice DS, Nusinowitz S, Azimi AM, Martinez A, Soriano E, Curran T. The reelin pathway modulates the structure and function of retinal synaptic circuitry. *Neuron* 2001; 31: 929-41.
- Rigau V, Morin M, Rousset MC, de Bock F, Lebrun A, Coubes P, et al. Angiogenesis is associated with blood-brain barrier permeability in temporal lobe epilepsy. *Brain* 2007; 130: 1942-56.
- Rigoulot MA, Koning E, Ferrandon A, Nehlig A. Neuroprotective properties of topiramate in the lithium-pilocarpine model of epilepsy. *J Pharmacol Exp Ther* 2004; 308: 787-95.
- Rigoulot MA, Leroy C, Koning E, Ferrandon A, Nehlig A. Prolonged low-dose caffeine exposure protects against hippocampal damage but not against the occurrence of epilepsy in the lithium-pilocarpine model in the rat. *Epilepsia* 2003; 44: 529-35.
- Risterucci C, Jeanneau K, Schoppenthau S, Bielser T, Kunnecke B, von Kienlin M, et al. Functional magnetic resonance imaging reveals similar brain activity changes in two different animal models of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 2005; 180: 724-34.
- Roch C, Leroy C, Nehlig A, Namer IJ. Magnetic resonance imaging in the study of the lithium-pilocarpine model of temporal lobe epilepsy in adult rats. *Epilepsia* 2002a; 43: 325-35.
- Roch C, Leroy C, Nehlig A, Namer IJ. Predictive value of cortical injury for the development of temporal lobe epilepsy in 21-day-old rats: an MRI approach using the lithium-pilocarpine model. *Epilepsia* 2002b; 43: 1129-36.
- Rogawski MA, Loscher W. The neurobiology of antiepileptic drugs. *Nat Rev Neurosci* 2004; 5: 553-64.
- Rudick CN, Woolley CS. Estrogen regulates functional inhibition of hippocampal CA1 pyramidal cells in the adult female rat. *J Neurosci* 2001; 21: 6532-43.
- Rueter LE, Ballard ME, Gallagher KB, Basso AM, Curzon P, Kohlhaas KL. Chronic low dose risperidone and clozapine alleviate positive but not negative symptoms in the rat neonatal ventral hippocampal lesion model of schizophrenia. *Psychopharmacology (Berl)* 2004; 176: 312-9.
- Rutherford LC, DeWan A, Lauer HM, Turrigiano GG. Brain-derived neurotrophic factor mediates the activity-dependent regulation of inhibition in neocortical cultures. *J Neurosci* 1997; 17: 4527-35.
- Ryu H, Lee J, Olofsson BA, Mwidau A, Dedeoglu A, Escudero M, et al. Histone deacetylase inhibitors prevent oxidative neuronal death independent of expanded polyglutamine repeats via an Sp1-dependent pathway. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100: 4281-6.

- Sachdev P. Schizophrenia-like psychosis and epilepsy: the status of the association. *Am J Psychiatry* 1998; 155: 325-36.
- Sadler M, Desbiens R. Scalp EEG in temporal lobe epilepsy surgery. *Can J Neurol Sci* 2000; 27 Suppl 1: S22-8; discussion S50-2.
- Saha S, Chant D, Welham J, McGrath J. A systematic review of the prevalence of schizophrenia. *PLoS Med* 2005; 2: e141.
- Salanova V, Markand O, Worth R. Temporal lobe epilepsy: analysis of patients with dual pathology. *Acta Neurol Scand* 2004; 109: 126-31.
- Salanova V, Markand O, Worth R, Smith R, Wellman H, Hutchins G, et al. FDG-PET and MRI in temporal lobe epilepsy: relationship to febrile seizures, hippocampal sclerosis and outcome. *Acta Neurol Scand* 1998; 97: 146-53.
- Salinas E, Sejnowski TJ. Correlated neuronal activity and the flow of neural information. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2: 539-50.
- Salmenpera T, Kalviainen R, Partanen K, Pitkanen A. Quantitative MRI volumetry of the entorhinal cortex in temporal lobe epilepsy. *Seizure* 2000; 9: 208-15.
- Salmenpera T, Kalviainen R, Partanen K, Pitkanen A. Hippocampal and amygdaloid damage in partial epilepsy: a cross-sectional MRI study of 241 patients. *Epilepsy Res* 2001; 46: 69-82.
- Sander JW. The epidemiology of epilepsy revisited. *Curr Opin Neurol* 2003; 16: 165-70.
- Sander JW, Bell G.S. Reducing mortality: an important aim of epilepsy management. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2004; 75: 349-51.
- Sankar R, Shin DH, Liu H, Mazarati A, Pereira de Vasconcelos A, Wasterlain CG. Patterns of status epilepticus-induced neuronal injury during development and long-term consequences. *J Neurosci* 1998; 18: 8382-93.
- Savolainen KM, Nelson SR, Samson FE, Pazdernik TL. Soman-induced convulsions affect the inositol lipid signaling system: potentiation by lithium; attenuation by atropine and diazepam. *Toxicol Appl Pharmacol* 1988; 96: 305-14.
- Sawaguchi T, Matsumura M, Kubota K. Delayed response deficits produced by local injection of bicuculline into the dorsolateral prefrontal cortex in Japanese macaque monkeys. *Exp Brain Res* 1989; 75: 457-69.
- Scharfman HE, MacLusky NJ. The influence of gonadal hormones on neuronal excitability, seizures, and epilepsy in the female. *Epilepsia* 2006; 47: 1423-40.
- Scharfman HE, Sollas AE, Berger RE, Goodman JH, Pierce JP. Perforant path activation of ectopic granule cells that are born after pilocarpine-induced seizures. *Neuroscience* 2003b; 121: 1017-29.
- Scharfman HE, Sollas AL, Berger RE, Goodman JH. Electrophysiological evidence of monosynaptic excitatory transmission between granule cells after seizure-induced mossy fiber sprouting. *J Neurophysiol* 2003a; 90: 2536-47.
- Scharfman HE, Sollas AL, Goodman JH. Spontaneous recurrent seizures after pilocarpine-induced status epilepticus activate calbindin-immunoreactive hilar cells of the rat dentate gyrus. *Neuroscience* 2002; 111: 71-81.
- Schroeder H, Grecksch G, Becker A, Bogerts B, Hoell V. Alterations of the dopaminergic and glutamatergic neurotransmission in adult rats with postnatal ibotenic acid hippocampal lesion. *Psychopharmacology (Berl)* 1999; 145: 61-6.
- Schwabe K, Ebert U, Loscher W. Bilateral lesions of the central but not anterior or posterior parts of the piriform cortex retard amygdala kindling in rats. *Neuroscience* 2000; 101: 513-21.
- Schwaller B, Tetko IV, Tandon P, Silveira DC, Vreugdenhil M, Henzi T, et al. Parvalbumin deficiency affects network properties resulting in increased susceptibility to epileptic seizures. *Mol Cell Neurosci* 2004; 25: 650-63.

- Seamans JK, Gorelova N, Durstewitz D, Yang CR. Bidirectional dopamine modulation of GABAergic inhibition in prefrontal cortical pyramidal neurons. *J Neurosci* 2001; 21: 3628-38.
- Seethalakshmi R, Krishnamoorthy ES. Depression in epilepsy: phenomenology, diagnosis and management. *Epileptic Disord* 2007; 9: 1-10.
- Sejnowski TJ, Paulsen O. Network oscillations: emerging computational principles. *J Neurosci* 2006; 26: 1673-6.
- Selemon LD, Goldman-Rakic PS. The reduced neuropil hypothesis: a circuit based model of schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1999; 45: 17-25.
- Sesack SR, Hawrylak VA, Melchitzky DS, Lewis DA. Dopamine innervation of a subclass of local circuit neurons in monkey prefrontal cortex: ultrastructural analysis of tyrosine hydroxylase and parvalbumin immunoreactive structures. *Cereb Cortex* 1998; 8: 614-22.
- Sesack SR, Snyder CL, Lewis DA. Axon terminals immunolabeled for dopamine or tyrosine hydroxylase synapse on GABA-immunoreactive dendrites in rat and monkey cortex. *J Comp Neurol* 1995; 363: 264-80.
- Shenton ME, Dickey CC, Frumin M, McCarley RW. A review of MRI findings in schizophrenia. *Schizophr Res* 2001; 49: 1-52.
- Sherman WR, Gish BG, Honchar MP, Munsell LY. Effects of lithium on phosphoinositide metabolism in vivo. *Fed Proc* 1986; 45: 2639-46.
- Sherman WR, Munsell LY, Gish BG, Honchar MP. Effects of systemically administered lithium on phosphoinositide metabolism in rat brain, kidney, and testis. *J Neurochem* 1985; 44: 798-807.
- Sherwin AL. Neuroactive amino acids in focally epileptic human brain: a review. *Neurochem Res* 1999; 24: 1387-95.
- Shi L, Fatemi SH, Sidwell RW, Patterson PH. Maternal influenza infection causes marked behavioral and pharmacological changes in the offspring. *J Neurosci* 2003; 23: 297-302.
- Shinnar S, Pellock JM, Moshe SL, Maytal J, O'Dell C, Driscoll SM, et al. In whom does status epilepticus occur: age-related differences in children. *Epilepsia* 1997; 38: 907-14.
- Shuai A., Waqaar T., Ijaz M.S., Kanthan R., Wishart T., Howlett W. Neuroprotection with felbamate: a 8- and 28 day study in transient forebrain ischemia in gerbils. *Brais research* 1996; 727: 65-70
- Shukla G, Srivastava, ON., Katiyar, BC., Joshi, V., Mohan, PK. Psychiatric manifestations in temporal lobe epilepsy: a controlled study. *Br J Psychiatry* 1979; 135: 411-17.
- Siebzehnrubl FA, Blumcke I. Neurogenesis in the human hippocampus and its relevance to temporal lobe epilepsies. *Epilepsia* 2008; 49 Suppl 5: 55-65.
- Silver H, Feldman P, Bilker W, Gur RC. Working memory deficit as a core neuropsychological dysfunction in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2003; 160: 1809-16.
- Simpson MD, Slater P, Deakin JF. Comparison of glutamate and gamma-aminobutyric acid uptake binding sites in frontal and temporal lobes in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 1998; 44: 423-7.
- Simpson MD, Slater P, Deakin JF, Royston MC, Skan WJ. Reduced GABA uptake sites in the temporal lobe in schizophrenia. *Neurosci Lett* 1989; 107: 211-5.
- Sinha S, Naritoku DK. Intravenous valproate is well tolerated in unstable patients with status epilepticus. *Neurology* 2000; 55: 722-4.
- Sirven J, Whedon B, Caplan D, Liporace J, Glosser D, O'Dwyer J, et al. The ketogenic diet for intractable epilepsy in adults: preliminary results. *Epilepsia* 1999; 40: 1721-6.
- Skradski S, White HS. Topiramate blocks kainate-evoked cobalt influx into cultured neurons. *Epilepsia* 2000; 41 Suppl 1: S45-7.
- Sloviter RS. Permanently altered hippocampal structure, excitability, and inhibition after experimental status epilepticus in the rat: the "dormant basket cell" hypothesis and its possible relevance to temporal lobe epilepsy. *Hippocampus* 1991; 1: 41-66.

- Smolders I, Khan GM, Manil J, Ebinger G, Michotte Y. NMDA receptor-mediated pilocarpine-induced seizures: characterization in freely moving rats by microdialysis. *Br J Pharmacol* 1997; 121: 1171-9.
- Snead OC, 3rd, Depaulis A, Vergnes M, Marescaux C. Absence epilepsy: advances in experimental animal models. *Adv Neurol* 1999; 79: 253-78.
- Sng JC, Taniura H, Yoneda Y. Histone modifications in kainate-induced status epilepticus. *Eur J Neurosci* 2006; 23: 1269-82.
- Sokoloff L, Reivich M, Kennedy C, Des Rosiers MH, Patlak CS, Pettigrew KD, et al. The [¹⁴C]deoxyglucose method for the measurement of local cerebral glucose utilization: theory, procedure, and normal values in the conscious and anesthetized albino rat. *J Neurochem* 1977; 28: 897-916.
- Solowij N, Stephens RS, Roffman RA, Babor T, Kadden R, Miller M, et al. Cognitive functioning of long-term heavy cannabis users seeking treatment. *JAMA* 2002; 287: 1123-31.
- Somogyi P, Klausberger T. Defined types of cortical interneurone structure space and spike timing in the hippocampus. *Journal of Physiology* 2005; 562:9-26.
- Spencer KM, Nestor PG, Niznikiewicz MA, Salisbury DF, Shenton ME, McCarley RW. Abnormal neural synchrony in schizophrenia. *J Neurosci* 2003; 23: 7407-11.
- Spencer SS. When should temporal-lobe epilepsy be treated surgically? *Lancet Neurology* 2002; 1: 375-82.
- Spencer SS, Spencer DD. Entorhinal-hippocampal interactions in medial temporal lobe epilepsy. *Epilepsia* 1994; 35: 721-7.
- Squire LR, Stark CE, Clark RE. The medial temporal lobe. *Annu Rev Neurosci* 2004; 27: 279-306.
- St Clair D, Blackwood D, Muir W, Carothers A, Walker M, Spowart G, et al. Association within a family of a balanced autosomal translocation with major mental illness. *Lancet* 1990; 336: 13-6.
- Stafstrom CE, Wang C, Jensen FE. Electrophysiological observations in hippocampal slices from rats treated with the ketogenic diet. *Dev Neurosci* 1999; 21: 393-9.
- Stefansson H, Sigurdsson E, Steinthorsdottir V, Bjornsdottir S, Sigmundsson T, Ghosh S, et al. Neuregulin 1 and susceptibility to schizophrenia. *Am J Hum Genet* 2002; 71: 877-92.
- Stepien K, Tomaszewski M, Czuczwar SJ. Profile of anticonvulsant activity and neuroprotective effects of novel and potential antiepileptic drugs--an update. *Pharmacol Rep* 2005; 57: 719-33.
- Suchomelova L, Baldwin RA, Kubova H, Thompson KW, Sankar R, Wasterlain CG. Treatment of experimental status epilepticus in immature rats: dissociation between anticonvulsant and antiepileptogenic effects. *Pediatr Res* 2006; 59: 237-43.
- Suddath RL, Christison GW, Torrey EF, Casanova MF, Weinberger DR. Anatomical abnormalities in the brains of monozygotic twins discordant for schizophrenia. *N Engl J Med* 1990; 322: 789-94.
- Sullivan PF, Kendler KS, Neale MC. Schizophrenia as a complex trait: evidence from a meta-analysis of twin studies. *Arch Gen Psychiatry* 2003; 60: 1187-92.
- Susser E, Hoek HW, Brown A. Neurodevelopmental disorders after prenatal famine: The story of the Dutch Famine Study. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 213-6.
- Sutula T, Cascino G, Cavazos J, Parada I, Ramirez L. Mossy fiber synaptic reorganization in the epileptic human temporal lobe. *Ann Neurol* 1989; 26: 321-30.
- Sutula T, Cavazos J, Golarai G. Alteration of long-lasting structural and functional effects of kainic acid in the hippocampus by brief treatment with phenobarbital. *J Neurosci* 1992; 12: 4173-87.
- Sweet RA, Pierri JN, Auh S, Sampson AR, Lewis DA. Reduced pyramidal cell somal volume in auditory association cortex of subjects with schizophrenia. *Neuropsychopharmacology* 2003; 28: 599-609.

- Swerdlow NR, Halim N, Hanlon FM, Platten A, Auerbach PP. Lesion size and amphetamine hyperlocomotion after neonatal ventral hippocampal lesions: more is less. *Brain Res Bull* 2001; 55: 71-7.
- Swinkels WA, van Emde Boas W, Kuyk J, van Dyck R, Spinhoven P. Interictal depression, anxiety, personality traits, and psychological dissociation in patients with temporal lobe epilepsy (TLE) and extra-TLE. *Epilepsia* 2006; 47: 2092-103.
- Szeszko PR, Strous RD, Goldman RS, Ashtari M, Knuth KH, Lieberman JA, et al. Neuropsychological correlates of hippocampal volumes in patients experiencing a first episode of schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2002; 159: 217-26.

- T -

- Talbot K, Eidem WL, Tinsley CL, Benson MA, Thompson EW, Smith RJ, et al. Dysbindin-1 is reduced in intrinsic, glutamatergic terminals of the hippocampal formation in schizophrenia. *J Clin Invest* 2004; 113: 1353-63.
- Tallon-Baudry C, Bertrand O, Peronnet F, Pernier J. Induced gamma-band activity during the delay of a visual short-term memory task in humans. *J Neurosci* 1998; 18: 4244-54.
- Tallon-Baudry C, Mandon S, Freiwald WA, Kreiter AK. Oscillatory synchrony in the monkey temporal lobe correlates with performance in a visual short-term memory task. *Cereb Cortex* 2004; 14: 713-20.
- Tamamaki N, Tojyo, Y. Projection of the entorhinal layer II neurons in the rat as revealed by intracellular pressure-injection of neurobiotin. *Hippocampus* 1993; 3: 471-80.
- Tamas G, Buhl EH, Somogyi P. Fast IPSPs elicited via multiple synaptic release sites by different types of GABAergic neurone in the cat visual cortex. *J Physiol* 1997; 500 (Pt 3): 715-38.
- Tandon R, Keshavan MS, Nasrallah HA. Schizophrenia, "just the facts" what we know in 2008. 2. Epidemiology and etiology. *Schizophr Res* 2008; 102: 1-18.
- Tasch E, Cendes F, Li LM, Dubeau F, Andermann F, Arnold DL. Neuroimaging evidence of progressive neuronal loss and dysfunction in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 1999; 45: 568-76.
- Tegner J, Compte A, Wang XJ. The dynamical stability of reverberatory neural circuits. *Biol Cybern* 2002; 87: 471-81.
- Tharyan P, Adams CE. Electroconvulsive therapy for schizophrenia. *Cochrane Database Syst Rev* 2005: CD000076.
- Thom M, Sisodiya S, Harkness W, Scaravilli F. Microdysgenesis in temporal lobe epilepsy. A quantitative and immunohistochemical study of white matter neurones. *Brain* 2001; 124: 2299-309.
- Thompson PJ, Duncan JS. Cognitive decline in severe intractable epilepsy. *Epilepsia* 2005; 46: 1780-7.
- Thompson PM, Vidal C, Giedd JN, Gochman P, Blumenthal J, Nicolson R, et al. Mapping adolescent brain change reveals dynamic wave of accelerated gray matter loss in very early-onset schizophrenia. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001; 98: 11650-5.
- Tkachev D, Mimmack ML, Ryan MM, Wayland M, Freeman T, Jones PB, et al. Oligodendrocyte dysfunction in schizophrenia and bipolar disorder. *Lancet* 2003; 362: 798-805.
- Tochigi M, Okazaki Y, Kato N, Sasaki T. What causes seasonality of birth in schizophrenia? *Neurosci Res* 2004; 48: 1-11.
- Treiman DM, Meyers PD, Walton NY, Collins JF, Colling C, Rowan AJ, et al. A comparison of four treatments for generalized convulsive status epilepticus. Veterans Affairs Status Epilepticus Cooperative Study Group. *N Engl J Med* 1998; 339: 792-8.

- Tremolizzo L, Rodriguez-Menendez V, Sala G, Di Francesco JC, Ferrarese C. Valproate and HDAC inhibition: a new epigenetic strategy to mitigate phenotypic severity in ALS? *Amyotroph Lateral Scler Other Motor Neuron Disord* 2005; 6: 185-6.
- Tsai G, Passani LA, Slusher BS, Carter R, Baer L, Kleinman JE, et al. Abnormal excitatory neurotransmitter metabolism in schizophrenic brains. *Arch Gen Psychiatry* 1995; 52: 829-36.
- Tsankova N, Renthal W, Kumar A, Nestler EJ. Epigenetic regulation in psychiatric disorders. *Nat Rev Neurosci* 2007; 8: 355-67.
- Turski L, Ikonomidou C, Turski WA, Bortolotto ZA, Cavalheiro EA. Review: cholinergic mechanisms and epileptogenesis. The seizures induced by pilocarpine: a novel experimental model of intractable epilepsy. *Synapse* 1989; 3: 154-71.
- Turski WA, Cavalheiro EA, Schwarz M, Czuczwar SJ, Kleinrok Z, Turski L. Limbic seizures produced by pilocarpine in rats: behavioural, electroencephalographic and neuropathological study. *Behav Brain Res* 1983a; 9: 315-35.
- Turski WA, Czuczwar SJ, Kleinrok Z, Turski L. Cholinomimetics produce seizures and brain damage in rats. *Experientia* 1983b; 39: 1408-11.

- U -

- Ueda Y, Yokoyama H, Nakajima A, Tokumaru J, Doi T, Mitsuyama Y. Glutamate excess and free radical formation during and following kainic acid-induced status epilepticus. *Exp Brain Res* 2002; 147: 219-26.
- Uhlhaas PJ, Linden DE, Singer W, Haenschel C, Lindner M, Maurer K, et al. Dysfunctional long-range coordination of neural activity during Gestalt perception in schizophrenia. *J Neurosci* 2006; 26: 8168-75.
- Uylings HB, van Eden CG. Qualitative and quantitative comparison of the prefrontal cortex in rat and in primates, including humans. *Prog Brain Res* 1990; 85: 31-62.

- V -

- Van Hoesen G. Anatomy of the medial temporal lobe. *Magnetic Resonance Imaging* 1995; 13: 1047-55.
- VanLandingham KE, Heinz ER, Cavazos JE, Lewis DV. Magnetic resonance imaging evidence of hippocampal injury after prolonged focal febrile convulsions. *Ann Neurol* 1998; 43: 413-26.
- Velakoulis D, Stuart GW, Wood SJ, Smith DJ, Brewer WJ, Desmond P, et al. Selective bilateral hippocampal volume loss in chronic schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2001; 50: 531-9.
- Veldic M, Guidotti A, Maloku E, Davis JM, Costa E. In psychosis, cortical interneurons overexpress DNA-methyltransferase 1. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005; 102: 2152-7.
- Veliskova J, Velisek L, Galanopoulou AS, Sperber EF. Neuroprotective effects of estrogens on hippocampal cells in adult female rats after status epilepticus. *Epilepsia* 2000; 41 Suppl 6: S30-5.
- Venables PH. Hippocampal function and schizophrenia. Experimental psychological evidence. *Ann N Y Acad Sci* 1992; 658: 111-27.

- Verity CM, Ross EM, Golding J. Epilepsy in the first 10 years of life: findings of the child health and education study. *Bmj* 1992; 305: 857-61.
- Verney C, Alvarez C, Geffard M, Berger B. Ultrastructural Double-Labeling Study of Dopamine Terminals and GABA-Containing Neurons in Rat Anteromedial Cerebral Cortex. *Eur J Neurosci* 1990; 2: 960-972.
- Vertes RP, Hoover WB, Do Valle AC, Sherman A, Rodriguez JJ. Efferent projections of reuniens and rhomboid nuclei of the thalamus in the rat. *J Comp Neurol* 2006; 499: 768-96.
- Vertes RP, Hoover WB, Szigeti-Buck K, Leranath C. Nucleus reuniens of the midline thalamus: link between the medial prefrontal cortex and the hippocampus. *Brain Res Bull* 2007; 71: 601-9.
- Vezzani A, Granata T. Brain inflammation in epilepsy: experimental and clinical evidence. *Epilepsia* 2005; 46: 1724-43.
- Vicario-Abejon C, Collin C, McKay RD, Segal M. Neurotrophins induce formation of functional excitatory and inhibitory synapses between cultured hippocampal neurons. *J Neurosci* 1998; 18: 7256-71.
- Virgili M, Contestabile A. Partial neuroprotection of in vivo excitotoxic brain damage by chronic administration of the red wine antioxidant agent, trans-resveratrol in rats. *Neurosci Lett* 2000; 281: 123-6.
- Vogeley K, Schneider-Axmann T, Pfeiffer U, Tepest R, Bayer TA, Bogerts B, et al. Disturbed gyrification of the prefrontal region in male schizophrenic patients: A morphometric postmortem study. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 34-9.
- Volk D, Austin M, Pierri J, Sampson A, Lewis D. GABA transporter-1 mRNA in the prefrontal cortex in schizophrenia: decreased expression in a subset of neurons. *Am J Psychiatry* 2001; 158: 256-65.
- Volk DW, Austin MC, Pierri JN, Sampson AR, Lewis DA. Decreased glutamic acid decarboxylase67 messenger RNA expression in a subset of prefrontal cortical gamma-aminobutyric acid neurons in subjects with schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 2000; 57: 237-45.
- Volk DW, Lewis DA. Impaired prefrontal inhibition in schizophrenia: relevance for cognitive dysfunction. *Physiol Behav* 2002; 77: 501-5.
- Vollenweider FX, Vontobel P, Oye I, Hell D, Leenders KL. Effects of (S)-ketamine on striatal dopamine: a [¹¹C]raclopride PET study of a model psychosis in humans. *J Psychiatr Res* 2000; 34: 35-43.
- Voutsinos-Porche B, Koning E, Kaplan H, Ferrandon A, Guenounou M, Nehlig A, et al. Temporal patterns of the cerebral inflammatory response in the rat lithium-pilocarpine model of temporal lobe epilepsy. *Neurobiol Dis* 2004; 17: 385-402.

- W -

- Walker E, Kestler L, Bollini A, Hochman KM. Schizophrenia: etiology and course. *Annu Rev Psychol* 2004; 55: 401-30.
- Walker EF, Grimes KE, Davis DM, Smith AJ. Childhood precursors of schizophrenia: facial expressions of emotion. *Am J Psychiatry* 1993; 150: 1654-60.
- Walker EF, Savoie T, Davis D. Neuromotor precursors of schizophrenia. *Schizophr Bull* 1994; 20: 441-51.
- Walker MC, Perry H, Scaravilli F, Patsalos PN, Shorvon SD, Jefferys JG. Halothane as a neuroprotectant during constant stimulation of the perforant path. *Epilepsia* 1999; 40: 359-64.
- Wallace RH, Berkovic SF, Howell RA, Sutherland GR, Mulley JC. Suggestion of a major gene for familial febrile convulsions mapping to 8q13-21. *J Med Genet* 1996; 33: 308-12.
- Wallenstein MC. Attenuation of penicillin models of epilepsy by nonsteroidal anti-inflammatory drugs. *Exp Neurol* 1987; 98: 152-60.

- Wan RQ, Corbett R. Enhancement of postsynaptic sensitivity to dopaminergic agonists induced by neonatal hippocampal lesions. *Neuropsychopharmacology* 1997; 16: 259-68.
- Wang Q, Yu S, Simonyi A, Rottinghaus G, Sun GY, Sun AY. Resveratrol protects against neurotoxicity induced by kainic acid. *Neurochem Res* 2004; 29: 2105-12.
- Wang XJ, Buzsaki G. Gamma oscillation by synaptic inhibition in a hippocampal interneuronal network model. *J Neurosci* 1996; 16: 6402-13.
- Wassef A, Baker J, Kochan LD. GABA and schizophrenia: a review of basic science and clinical studies. *J Clin Psychopharmacol* 2003; 23: 601-40.
- Wasterlain CG, Niquet J, Thompson KW, Baldwin R, Liu H, Sankar R, et al. Seizure-induced neuronal death in the immature brain. *Prog Brain Res* 2002; 135: 335-53.
- Weickert CS, Straub RE, McClintock BW, Matsumoto M, Hashimoto R, Hyde TM, et al. Human dysbindin (DTNBP1) gene expression in normal brain and in schizophrenic prefrontal cortex and midbrain. *Arch Gen Psychiatry* 2004; 61: 544-55.
- Weinberger DR. Implications of normal brain development for the pathogenesis of schizophrenia. *Arch Gen Psychiatry* 1987; 44: 660-9.
- Weinberger DR, Berman KF, Torrey EF. Correlations between abnormal hippocampal morphology and prefrontal physiology in schizophrenia. *Clin Neuropharmacol* 1992; 15 Suppl 1 Pt A: 393A-394A.
- Weinberger DR, Berman KF, Zec RF. Physiologic dysfunction of dorsolateral prefrontal cortex in schizophrenia. I. Regional cerebral blood flow evidence. *Arch Gen Psychiatry* 1986; 43: 114-24.
- Weiss AP, Goff D, Schacter DL, Ditman T, Freudenreich O, Henderson D, et al. Fronto-hippocampal function during temporal context monitoring in schizophrenia. *Biol Psychiatry* 2006; 60: 1268-77.
- Wheless JW, Venkataraman, V. Safety of high IV loading dose of valproate. *Epilepsia* 1998; 39.
- White HS, Brown SD, Woodhead JH, Skeen GA, Wolf HH. Topiramate modulates GABA-evoked currents in murine cortical neurons by a nonbenzodiazepine mechanism. *Epilepsia* 2000; 41 Suppl 1: S17-20.
- White HS SA, Klein B, Zhao B, Choi YM, Gordon R, SJ L. The novel investigational neuromodulator RWJ 333369 displays a broad-spectrum anticonvulsant profile in rodent seizure and epilepsy models. *Epilepsia* 2006; 47: 200.
- White LE, Price JL. The functional anatomy of limbic status epilepticus in the rat. I. Patterns of 14C-2-deoxyglucose uptake and Fos immunocytochemistry. *J Neurosci* 1993; 13: 4787-809.
- Wiebe S. Epidemiology of temporal lobe epilepsy. *Can J Neurol Sci* 2000; 27 Suppl 1: S6-10; discussion S20-1.
- Wieser HG. ILAE Commission report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia* 2004; 45: 695-714.
- Williams HJ, Owen MJ, O'Donovan MC. Is COMT a susceptibility gene for schizophrenia? *Schizophr Bull* 2007; 33: 635-41.
- Wilson CL, Maidment NT, Shomer MH, Behnke EJ, Ackerson L, Fried I, et al. Comparison of seizure related amino acid release in human epileptic hippocampus versus a chronic, kainate rat model of hippocampal epilepsy. *Epilepsy Res* 1996; 26: 245-54.
- Wilson FA, O'Scalaidhe SP, Goldman-Rakic PS. Functional synergism between putative gamma-aminobutyrate-containing neurons and pyramidal neurons in prefrontal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 1994; 91: 4009-13.
- Winterer G, Weinberger DR. Genes, dopamine and cortical signal-to-noise ratio in schizophrenia. *Trends Neurosci* 2004; 27: 683-90.
- Woo TU, Kim AM, Viscidi E. Disease-specific alterations in glutamatergic neurotransmission on inhibitory interneurons in the prefrontal cortex in schizophrenia. *Brain Res* 2008; 1218: 267-77.
- Woo TU, Miller JL, Lewis DA. Schizophrenia and the parvalbumin-containing class of cortical local circuit neurons. *Am J Psychiatry* 1997; 154: 1013-5.

- Wright IC, Rabe-Hesketh S, Woodruff PW, David AS, Murray RM, Bullmore ET. Meta-analysis of regional brain volumes in schizophrenia. *Am J Psychiatry* 2000; 157: 16-25.
- Wu EQ, Birnbaum HG, Shi L, Ball DE, Kessler RC, Moulis M, et al. The economic burden of schizophrenia in the United States in 2002. *J Clin Psychiatry* 2005; 66: 1122-9.

- X -

- Xu Q, de la Cruz E, Anderson SA. Cortical interneuron fate determination: diverse sources for distinct subtypes? *Cereb Cortex* 2003; 13: 670-6.

- Y -

- Yachnis AT, Roper SN, Love A, Fancey JT, Muir D. Bcl-2 immunoreactive cells with immature neuronal phenotype exist in the nonepileptic adult human brain. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000; 59: 113-9.
- Yamada MK, Nakanishi K, Ohba S, Nakamura T, Ikegaya Y, Nishiyama N, et al. Brain-derived neurotrophic factor promotes the maturation of GABAergic mechanisms in cultured hippocampal neurons. *J Neurosci* 2002; 22: 7580-5.
- Yen DJ, Yu HY, Guo YC, Chen C, Yiu CH, Su MS. A double-blind, placebo-controlled study of topiramate in adult patients with refractory partial epilepsy. *Epilepsia* 2000; 41: 1162-6.
- Yeung S, Ferrie CD, Murdoch-Eaton DG, Livingston JH. Topiramate for drug-resistant epilepsies. *Eur J Paediatr Neurol* 2000; 4: 31-3.
- Yilmazer-Hanke DM, Wolf HK, Schramm J, Elger CE, Wiestler OD, Blumcke I. Subregional pathology of the amygdala complex and entorhinal region in surgical specimens from patients with pharmacoresistant temporal lobe epilepsy. *J Neuropathol Exp Neurol* 2000; 59: 907-20.
- Ying Z, Babb TL, Comair YG, Bushey M, Touhalisky K. Increased densities of AMPA GluR1 subunit proteins and presynaptic mossy fiber sprouting in the fascia dentata of human hippocampal epilepsy. *Brain Res* 1998; 798: 239-46.

- Z -

- Zhang DX, Bertram EH. Midline thalamic region: widespread excitatory input to the entorhinal cortex and amygdala. *J Neurosci* 2002; 22: 3277-84.
- Zhang DX, Bertram EH. Different reactions of control and epileptic rats to administration of APV or muscimol on thalamic or CA3-induced CA1 responses. *J Neurophysiol* 2003; 90: 2875-83.
- Zhang X VA, Jones OT, Carlen PL. Related Articles, Links. Modulation of high-voltage-activated calcium channels in dentate granule cells by topiramate. *Epilepsia* 2000; 41: S52-60.
- Zhang Z, Sun J, Reynolds GP. A selective reduction in the relative density of parvalbumin-immunoreactive neurons in the hippocampus in schizophrenia patients. *Chin Med J (Engl)* 2002; 115: 819-23.

Zona C, Ciotti MT, Avoli M. Topiramate attenuates voltage-gated sodium currents in rat cerebellar granule cells. *Neurosci Lett* 1997; 231: 123-6.

Zuckerman L, Weiner I. Maternal immune activation leads to behavioral and pharmacological changes in the adult offspring. *J Psychiatr Res* 2005; 39: 311-23.

L'épilepsie temporale (ELT) et la schizophrénie sont deux pathologies associées à une agression cérébrale précoce suivie d'une phase de latence sans manifestation clinique avant l'apparition des symptômes de la pathologie.

L'ELT se caractérise par des dommages dans l'hippocampe et les autres structures mésiotemporales mis en place à la suite de l'agression cérébrale initiale et aboutissant à la formation d'un circuit hyperexcitable. Les traitements actuels agissent en supprimant les crises mais l'ELT est fréquemment pharmacorésistante. L'enjeu est de développer des molécules capables de modifier le développement de l'épilepsie chronique ou au moins d'en diminuer la sévérité. Pour cela la compréhension des mécanismes impliqués dans la mise en place de la maladie est nécessaire. Le modèle lithium-pilocarpine reproduit les principales caractéristiques de la maladie humaine. Les propriétés neuroprotectrices et antiépileptogènes d'une bithérapie (topiramate+diazepam) et du carisbamate ont été testées dans ce modèle. Nos résultats montrent que le carisbamate, contrairement à la bithérapie, permet de protéger l'ensemble des structures du circuit épileptique et de retarder voire d'abolir l'apparition des crises motrices récurrentes, montrant ainsi qu'il est possible de modifier la pathologie chronique en agissant après une agression cérébrale initiale.

La schizophrénie se caractérise par des symptômes positifs, négatifs et des troubles cognitifs. Elle résulterait d'une perturbation précoce du développement cérébral impliquant des facteurs génétiques et environnementaux et aboutissant à une dysconnexion fonctionnelle entre les aires cérébrales. Les traitements actuels agissent majoritairement sur la symptomatologie positive. La clarification des mécanismes physiopathologiques mis en jeu dans l'apparition et l'expression des symptômes pourrait donc permettre de révéler de nouvelles voies thérapeutiques. Une lésion de l'hippocampe ventral chez le rat à 7 jours postnatals semble être un modèle adapté pour l'étude de la schizophrénie. Nous avons étudié les perturbations du métabolisme cérébral chez ces rats, avant et après la puberté et à l'âge adulte ainsi que les perturbations du système GABAergique chez les rats adultes. Nos résultats montrent une perturbation de la fonction cérébrale bien avant l'apparition des symptômes et une diminution étendue de l'enzyme de synthèse du GABA associée à une diminution spécifique des interneurons exprimant la parvalbumine au niveau du cortex préfrontal et de l'hippocampe.

Les résultats de cette thèse contribuent à l'identification des mécanismes physiopathologiques impliqués dans la mise en place de ces deux pathologies, pouvant à terme ouvrir de nouvelles voies de recherche qui permettront d'améliorer la prise en charge thérapeutique des patients.

Mots clés : Epilepsie du lobe temporel, neuroprotection, épileptogénèse, modèle lithium-pilocarpine, carisbamate, schizophrénie, neurodéveloppement, GABA, métabolisme cérébral, lésion néonatale de l'hippocampe ventral

Temporal lobe epilepsy (TLE) and schizophrenia are characterized by an initial precipitating brain injury followed by a latent phase with no clinical signs before the occurrence of the symptoms.

TLE is characterized by damages in the hippocampus and other mesiotemporal structures induced by the initial injury and leading to the formation of a hyperexcitable circuit. Treatments are focused on suppressing seizures but are never able to modify the development or severity of the chronic pathology. One goal is therefore to develop new molecules with antiepileptogenic properties. Thus it is necessary to understand the mechanisms involved in the development of chronic TLE. The lithium-pilocarpine model reproduces the characteristic features of the human pathology. We tested in this model the neuroprotective and antiepileptogenic properties of a bitherapy (Topiramate+Diazepam) and of carisbamate. Our results showed that, carisbamate, contrary to the bitherapy, was able to protect all structures of the epileptic circuit and prevented or delayed the occurrence of spontaneous motor seizures suggesting that it is possible to modify the development and severity of the chronic pathology by acting after the initial brain injury.

Schizophrenia is characterized by positive and negative symptoms and cognitive problems. The major hypothesis concerning the etiology of schizophrenia considers that genetic and environmental factors alter early brain development leading to functional disconnection of brain areas. Treatments act mainly on positive symptoms. Identification of structures and mechanisms involved in the development and physiopathology of schizophrenia may lead to new therapeutic strategies. A lesion of the ventral hippocampus in rats at postnatal day 7 is considered as a heuristic model of schizophrenia. We studied the perturbations of basal brain metabolism in these rats before and after puberty and at adulthood. We also studied the modifications of the GABAergic system in adult rats. Our results showed perturbations of brain function that were observed before the onset of symptoms, a widespread decrease of the enzyme for the synthesis of GABA and a selective decrease in interneurons containing parvalbumin in the hippocampus and prefrontal cortex.

Altogether, these results contribute to the characterization of the physiopathological mechanisms involved in the development of these two pathologies and might help to identify new therapeutic targets.

Keywords: temporal lobe epilepsy, neuroprotection, epileptogenesis, lithium-pilocarpine model, carisbamate, schizophrenia, neurodevelopment, GABA, brain metabolism, neonatal hippocampal lesion