



HAL
open science

Etude de l'activité électrophysiologique intra-hippocampique au cours des différentes étapes de vigilance

Nicolas Carpentier

► **To cite this version:**

Nicolas Carpentier. Etude de l'activité électrophysiologique intra-hippocampique au cours des différentes étapes de vigilance. Sciences du Vivant [q-bio]. 2013. hal-01731936

HAL Id: hal-01731936

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01731936>

Submitted on 14 Mar 2018

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

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



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

THÈSE

pour obtenir le grade de

DOCTEUR EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement

dans le cadre du troisième cycle de Médecine Spécialisée

par

Nicolas CARPENTIER

le 7 octobre 2013

**ÉTUDE DE L'ACTIVITÉ ÉLECTROPHYSIOLOGIQUE
INTRA-HIPPOCAMPIQUE
AU COURS DES DIFFÉRENTS ÉTATS DE VIGILANCE**

Examineurs de la thèse :

M. le Professeur Hervé Vespignani	Président
M. le Professeur Patrice Bourgin	Juge
M. le Professeur Louis Maillard	Directeur
M. le Docteur William Szurhaj	Juge
M. le Docteur Jean-Luc Schaff	Juge

**Président de l'Université de Lorraine :
Professeur Pierre MUTZENHARDT**

**Doyen de la Faculté de Médecine :
Professeur Henry COUDANE**

Vice-Doyen « Pédagogie » : Mme la Professeure Karine ANGIOI
Vice-Doyen Mission « Sillon lorrain » : Mme la Professeure Annick BARBAUD
Vice-Doyen Mission « Finances » : Professeur Marc BRAUN

Assesseurs :

- 1 ^{er} Cycle :	Professeur Bruno CHENUÉL
- 2 ^{ème} Cycle :	Professeur Marc DEBOUVERIE
- 3 ^{ème} Cycle :	Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI
• « <i>DES Spécialités Médicales, Chirurgicales et Biologiques</i> »	
• « <i>DES Spécialité Médecine Générale</i> »	Professeur Paolo DI PATRIZIO
- Commission de Prospective Universitaire :	Professeur Pierre-Edouard BOLLAERT
- Développement Professionnel Continu :	Professeur Jean-Dominique DE KORWIN
- Filières professionnalisées :	M. Walter BLONDEL
- Formation Continue :	Professeur Hervé VESPIGNANI
- Recherche :	Professeur Didier MAINARD
- Relations Internationales :	Professeur Jacques HUBERT
- Universitarisation des études paramédicales et gestion des mono-appartenants :	M. Christophe NEMOS
- Vie Étudiante :	Docteur Stéphane ZUILY
- Vie Facultaire :	Mme la Docteure Frédérique CLAUDOT
- Étudiants :	M. Xavier LEMARIE

DOYENS HONORAIRES

Professeur Adrien DUPREZ - Professeur Jean-Bernard DUREUX - Professeur Jacques ROLAND - Professeur Patrick NETTER

=====

PROFESSEURS HONORAIRES

Jean-Marie ANDRE - Daniel ANTHOINE - Alain AUBREGE - Gérard BARROCHE - Alain BERTRAND - Pierre BEY
 Patrick BOISSEL Jacques BORRELLY - Michel BOULANGE - Jean-Claude BURDIN - Claude BURLET - Daniel BURNEL
 Claude CHARDOT - François CHERRIER - Jean-Pierre CRANCE - Gérard DEBRY - Jean-Pierre DELAGOUTTE
 Emile de LAVERGNE - Jean-Pierre DESCHAMPS - Jean DUHEILLE - Adrien DUPREZ - Jean-Bernard DUREUX
 Gérard FIEVE - Jean FLOQUET - Robert FRISCH - Alain GAUCHER - Pierre GAUCHER - Hubert GERARD
 Jean-Marie GILGENKRANTZ - Simone GILGENKRANTZ - Oliéro GUERCI - Pierre HARTEMANN - Claude HURIET
 Christian JANOT - Michèle KESSLER - Jacques LACOSTE - Henri LAMBERT - Pierre LANDES - Marie-Claire LAXENAIRE
 Michel LAXENAIRE - Jacques LECLERE - Pierre LEDERLIN - Bernard LEGRAS - Jean-Pierre MALLIÉ - Michel MANCIAUX
 Philippe MANGIN - Pierre MATHIEU - Michel MERLE - Denise MONERET-VAUTRIN - Pierre MONIN - Pierre NABET
 Jean-Pierre NICOLAS - Pierre PAYSANT - Francis PENIN - Gilbert PERCEBOIS - Claude PERRIN - Guy PETIET
 Luc PICARD - Michel PIERSON - Jean-Marie POLU - Jacques POUREL - Jean PREVOT - Francis RAPHAEL
 Antoine RASPILLER - Michel RENARD - Jacques ROLAND - René-Jean ROYER - Daniel SCHMITT - Michel SCHMITT
 Michel SCHWEITZER - Claude SIMON - Danièle SOMMELET - Jean-François STOLTZ - Michel STRICKER - Gilbert THIBAUT
 Augusta TREHEUX - Hubert UFFHOLTZ - Gérard VAILLANT - Paul VERT - Colette VIDAILHET - Michel VIDAILHET
 Michel WAYOFF - Michel WEBER

=====

PROFESSEURS ÉMÉRITES

Professeur Daniel ANTHOINE - Professeur Gérard BARROCHE Professeur Pierre BEY - Professeur Patrick BOISSEL
Professeur Michel BOULANGE - Professeur Jean-Pierre CRANCE - Professeur Jean-Pierre DELAGOUTTE
Professeur Jean-Marie GILGENKRANTZ - Professeure Simone GILGENKRANTZ - Professeure Michèle KESSLER
Professeur Pierre MONIN - Professeur Jean-Pierre NICOLAS - Professeur Luc PICARD - Professeur Michel PIERSON
Professeur Michel SCHMITT - Professeur Jean-François STOLTZ - Professeur Michel STRICKER - Professeur Hubert
UFFHOLTZ - Professeur Paul VERT - Professeure Colette VIDAILHET - Professeur Michel VIDAILHET - Professeur Michel
WAYOFF

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

(Disciplines du Conseil National des Universités)

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : *(Anatomie)*

Professeur Gilles GROSDIDIER - Professeur Marc BRAUN

2^{ème} sous-section : *(Cytologie et histologie)*

Professeur Bernard FOLIGUET

3^{ème} sous-section : *(Anatomie et cytologie pathologiques)*

Professeur François PLENAT - Professeur Jean-Michel VIGNAUD

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : *(Biophysique et médecine nucléaire)*

Professeur Gilles KARCHER - Professeur Pierre-Yves MARIE - Professeur Pierre OLIVIER

2^{ème} sous-section : *(Radiologie et imagerie médecine)*

Professeur Denis REGENT - Professeur Michel CLAUDON - Professeure Valérie CROISÉ-LAURENT

Professeur Serge BRACARD - Professeur Alain BLUM - Professeur Jacques FELBLINGER - Professeur René ANXIONNAT

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : *(Biochimie et biologie moléculaire)*

Professeur Jean-Louis GUÉANT - Professeur Jean-Luc OLIVIER - Professeur Bernard NAMOUR

2^{ème} sous-section : *(Physiologie)*

Professeur François MARCHAL - Professeur Bruno CHENUÉL - Professeur Christian BEYAERT

3^{ème} sous-section : *(Biologie Cellulaire)*

Professeur Ali DALLOUL

4^{ème} sous-section : *(Nutrition)*

Professeur Olivier ZIEGLER - Professeur Didier QUILLIOT - Professeure Rosa-Maria RODRIGUEZ-GUEANT

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : *(Bactériologie - virologie ; hygiène hospitalière)*

Professeur Alain LE FAOU - Professeur Alain LOZNIEWSKI - Professeure Evelyne SCHVOERER

3^{ème} sous-section : *(Maladies infectieuses ; maladies tropicales)*

Professeur Thierry MAY - Professeur Christian RABAUD

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : *(Épidémiologie, économie de la santé et prévention)*

Professeur Philippe HARTEMANN - Professeur Serge BRIANÇON - Professeur Francis GUILLEMIN

Professeur Denis ZMIROU-NAVIER - Professeur François ALLA

2^{ème} sous-section : *(Médecine et santé au travail)*

Professeur Christophe PARIS

3^{ème} sous-section : *(Médecine légale et droit de la santé)*

Professeur Henry COUDANE

4^{ème} sous-section : *(Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)*

Professeur François KOHLER - Professeure Eliane ALBUISSON

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

1^{ère} sous-section : *(Hématologie ; transfusion)*

Professeur Pierre BORDIGONI - Professeur Pierre FEUGIER - Professeure Marie-Christine BENE

2^{ème} sous-section : *(Cancérologie ; radiothérapie)*

Professeur François GUILLEMIN - Professeur Thierry CONROY - Professeur Didier PEIFFERT

Professeur Frédéric MARCHAL

3^{ème} sous-section : *(Immunologie)*

Professeur Gilbert FAURE

4^{ème} sous-section : *(Génétique)*

Professeur Philippe JONVEAUX - Professeur Bruno LEHEUP

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

1^{ère} sous-section : (Anesthésiologie - réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Claude MEISTELMAN – Professeur Hervé BOUAZIZ - Professeur Gérard AUDIBERT
Professeur Thomas FUCHS-BUDER – Professeure Marie-Reine LOSSER

2^{ème} sous-section : (Réanimation ; médecine d'urgence)

Professeur Alain GERARD - Professeur Pierre-Édouard BOLLAERT - Professeur Bruno LÉVY – Professeur Sébastien GIBOT

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique ; addictologie)

Professeur Patrick NETTER – Professeur Pierre GILLET

4^{ème} sous-section : (Thérapeutique ; médecine d'urgence ; addictologie)

Professeur François PAILLE – Professeur Faiez ZANNAD - Professeur Patrick ROSSIGNOL

**49^{ème} Section : PATHOLOGIE NERVEUSE ET MUSCULAIRE, PATHOLOGIE MENTALE,
HANDICAP ET RÉÉDUCATION**

1^{ère} sous-section : (Neurologie)

Professeur Hervé VESPIGNANI - Professeur Xavier DUCROCQ – Professeur Marc DEBOUVERIE
Professeur Luc TAILLANDIER - Professeur Louis MAILLARD

2^{ème} sous-section : (Neurochirurgie)

Professeur Jean-Claude MARCHAL – Professeur Jean AUQUE – Professeur Olivier KLEIN
Professeur Thierry CIVIT - Professeure Sophie COLNAT-COULBOIS

3^{ème} sous-section : (Psychiatrie d'adultes ; addictologie)

Professeur Jean-Pierre KAHN – Professeur Raymund SCHWAN

4^{ème} sous-section : (Pédopsychiatrie ; addictologie)

Professeur Daniel SIBERTIN-BLANC – Professeur Bernard KABUTH

5^{ème} sous-section : (Médecine physique et de réadaptation)

Professeur Jean PAYSANT

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Professeure Isabelle CHARY-VALCKENAERE – Professeur Damien LOEUILLE

2^{ème} sous-section : (Chirurgie orthopédique et traumatologique)

Professeur Daniel MOLE - Professeur Didier MAINARD - Professeur François SIRVEAUX – Professeur Laurent GALOIS

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Professeur Jean-Luc SCHMUTZ – Professeure Annick BARBAUD

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Professeur François DAP - Professeur Gilles DAUTEL - Professeur Etienne SIMON

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

1^{ère} sous-section : (Pneumologie ; addictologie)

Professeur Yves MARTINET – Professeur Jean-François CHABOT – Professeur Ari CHAOUAT

2^{ème} sous-section : (Cardiologie)

Professeur Etienne ALIOT – Professeur Yves JUILLIERE

Professeur Nicolas SADOUL - Professeur Christian de CHILLOU DE CHURET

3^{ème} sous-section : (Chirurgie thoracique et cardiovasculaire)

Professeur Jean-Pierre VILLEMOT – Professeur Thierry FOLLIGUET

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Professeur Denis WAHL – Professeur Sergueï MALIKOV

52^{ème} Section : MALADIES DES APPAREILS DIGESTIF ET URINAIRE

1^{ère} sous-section : (Gastroentérologie ; hépatologie ; addictologie)

Professeur Marc-André BIGARD - Professeur Jean-Pierre BRONOWICKI – Professeur Laurent PEYRIN-BIROULET

3^{ème} sous-section : (Néphrologie)

Professeure Dominique HESTIN – Professeur Luc FRIMAT

4^{ème} sous-section : (Urologie)

Professeur Jacques HUBERT – Professeur Pascal ESCHWEGE

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE ET CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Professeur Jean-Dominique DE KORWIN – Professeur Pierre KAMINSKY - Professeur Athanase BENETOS

Professeure Gisèle KANNY – Professeure Christine PERRET-GUILLAUME

2^{ème} sous-section : (Chirurgie générale)

Professeur Laurent BRESLER - Professeur Laurent BRUNAUD – Professeur Ahmet AYAV

54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE, ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION

1^{ère} sous-section : (Pédiatrie)

Professeur Jean-Michel HASCOET - Professeur Pascal CHASTAGNER - Professeur François FEILLET
Professeur Cyril SCHWEITZER – Professeur Emmanuel RAFFO

2^{ème} sous-section : (Chirurgie infantile)

Professeur Pierre JOURNEAU – Professeur Jean-Louis LEMELLE

3^{ème} sous-section : (Gynécologie-obstétrique ; gynécologie médicale)

Professeur Jean-Louis BOUTROY - Professeur Philippe JUDLIN

4^{ème} sous-section : (Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques ; gynécologie médicale)

Professeur Georges WERYHA – Professeur Marc KLEIN – Professeur Bruno GUERCI

55^{ème} Section : PATHOLOGIE DE LA TÊTE ET DU COU

1^{ère} sous-section : (Oto-rhino-laryngologie)

Professeur Roger JANKOWSKI – Professeure Cécile PARIETTI-WINKLER

2^{ème} sous-section : (Ophtalmologie)

Professeur Jean-Luc GEORGE – Professeur Jean-Paul BERROD – Professeure Karine ANGIOI

3^{ème} sous-section : (Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie)

Professeur Jean-François CHASSAGNE – Professeure Muriel BRIX

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Professeur Walter BLONDEL

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Professeure Sandrine BOSCHI-MULLER

=====

PROFESSEURS DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur Jean-Marc BOIVIN

PROFESSEUR ASSOCIÉ DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Professeur associé Paolo DI PATRIZIO

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

42^{ème} Section : MORPHOLOGIE ET MORPHOGENÈSE

1^{ère} sous-section : (Anatomie)

Docteur Bruno GRIGNON – Docteur Thierry HAUMONT – Docteure Manuela PEREZ

2^{ème} sous-section : (Cytologie et histologie)

Docteur Edouard BARRAT - Docteure Françoise TOUATI – Docteure Chantal KOHLER

3^{ème} sous-section : (Anatomie et cytologie pathologiques)

Docteure Aude MARCHAL

43^{ème} Section : BIOPHYSIQUE ET IMAGERIE MÉDECINE

1^{ère} sous-section : (Biophysique et médecine nucléaire)

Docteur Jean-Claude MAYER - Docteur Jean-Marie ESCANYE

2^{ème} sous-section : (Radiologie et imagerie médecine)

Docteur Damien MANDRY

44^{ème} Section : BIOCHIMIE, BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLÉCULAIRE, PHYSIOLOGIE ET NUTRITION

1^{ère} sous-section : (Biochimie et biologie moléculaire)

Docteure Sophie FREMONT - Docteure Isabelle GASTIN – Docteur Marc MERTEN

Docteure Catherine MALAPLATE-ARMAND - Docteure Shyue-Fang BATTAGLIA

2^{ème} sous-section : (Physiologie)

Docteur Mathias POUSSEL – Docteure Silvia VARECHOVA

3^{ème} sous-section : (Biologie Cellulaire)

Docteure Véronique DECOT-MAILLERET

45^{ème} Section : MICROBIOLOGIE, MALADIES TRANSMISSIBLES ET HYGIÈNE

1^{ère} sous-section : (Bactériologie – Virologie ; hygiène hospitalière)

Docteure Véronique VENARD – Docteure Hélène JEULIN – Docteure Corentine ALAUZET

2^{ème} sous-section : (Parasitologie et mycologie)

Madame Marie MACHOUART

46^{ème} Section : SANTÉ PUBLIQUE, ENVIRONNEMENT ET SOCIÉTÉ

1^{ère} sous-section : (Epidémiologie, économie de la santé et prévention)

Docteur Alexis HAUTEMANIÈRE – Docteure Frédérique CLAUDOT – Docteur Cédric BAUMANN

2^{ème} sous-section (Médecine et Santé au Travail)

Docteure Isabelle THAON

3^{ème} sous-section (Médecine légale et droit de la santé)

Docteur Laurent MARTRILLE

4^{ème} sous-section : (Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication)

Docteur Nicolas JAY

47^{ème} Section : CANCÉROLOGIE, GÉNÉTIQUE, HÉMATOLOGIE, IMMUNOLOGIE

2^{ème} sous-section : (Cancérologie ; radiothérapie : cancérologie (type mixte : biologique))

Docteure Lina BOLOTINE

3^{ème} sous-section : (Immunologie)

Docteur Marcelo DE CARVALHO BITTENCOURT

4^{ème} sous-section : (Génétique)

Docteur Christophe PHILIPPE – Docteure Céline BONNET

**48^{ème} Section : ANESTHÉSIOLOGIE, RÉANIMATION, MÉDECINE D'URGENCE,
PHARMACOLOGIE ET THÉRAPEUTIQUE**

3^{ème} sous-section : (Pharmacologie fondamentale ; pharmacologie clinique)

Docteure Françoise LAPICQUE – Docteur Nicolas GAMBIER – Docteur Julien SCALA-BERTOLA

50^{ème} Section : PATHOLOGIE OSTÉO-ARTICULAIRE, DERMATOLOGIE ET CHIRURGIE PLASTIQUE

1^{ère} sous-section : (Rhumatologie)

Docteure Anne-Christine RAT

3^{ème} sous-section : (Dermato-vénéréologie)

Docteure Anne-Claire BURSZTEJN

4^{ème} sous-section : (Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie)

Docteure Laetitia GOFFINET-PLEUTRET

51^{ème} Section : PATHOLOGIE CARDIO-RESPIRATOIRE ET VASCULAIRE

4^{ème} sous-section : (Chirurgie vasculaire ; médecine vasculaire)

Docteur Stéphane ZUILY

53^{ème} Section : MÉDECINE INTERNE, GÉRIATRIE et CHIRURGIE GÉNÉRALE

1^{ère} sous-section : (Médecine interne ; gériatrie et biologie du vieillissement ; médecine générale ; addictologie)

Docteure Laure JOLY

**54^{ème} Section : DÉVELOPPEMENT ET PATHOLOGIE DE L'ENFANT, GYNÉCOLOGIE-OBSTÉTRIQUE,
ENDOCRINOLOGIE ET REPRODUCTION**

3^{ème} sous-section :

Docteur Olivier MOREL

5^{ème} sous-section : (Biologie et médecine du développement et de la reproduction ; gynécologie médicale)

Docteur Jean-Louis CORDONNIER

=====

MAÎTRE DE CONFÉRENCE DES UNIVERSITÉS DE MÉDECINE GÉNÉRALE

Docteure Elisabeth STEYER

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES

5^{ème} Section : SCIENCES ÉCONOMIQUES

Monsieur Vincent LHUILLIER

19^{ème} Section : SOCIOLOGIE, DÉMOGRAPHIE

Madame Joëlle KIVITS

40^{ème} Section : SCIENCES DU MÉDICAMENT

Monsieur Jean-François COLLIN

60^{ème} Section : MÉCANIQUE, GÉNIE MÉCANIQUE, GÉNIE CIVIL

Monsieur Alain DURAND

61^{ème} Section : GÉNIE INFORMATIQUE, AUTOMATIQUE ET TRAITEMENT DU SIGNAL

Monsieur Jean REBSTOCK

64^{ème} Section : BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLÉCULAIRE

Madame Marie-Claire LANHERS – Monsieur Pascal REBOUL – Monsieur Nick RAMALANJAONA

65^{ème} Section : BIOLOGIE CELLULAIRE

Madame Françoise DREYFUSS – Monsieur Jean-Louis GELLY - Madame Ketsia HESS – Monsieur Hervé MEMBRE
Monsieur Christophe NEMOS - Madame Natalia DE ISLA - Madame Nathalie MERCIER – Madame Céline HUSELSTEIN

66^{ème} Section : PHYSIOLOGIE

Monsieur Nguyen TRAN

=====

MAÎTRES DE CONFÉRENCES ASSOCIÉS

Médecine Générale

Docteure Sophie SIEGRIST - Docteur Arnaud MASSON - Docteur Pascal BOUCHE

=====

DOCTEURS HONORIS CAUSA

Professeur Charles A. BERRY (1982)
Centre de Médecine Préventive, Houston (U.S.A)
Professeur Pierre-Marie GALETTI (1982)
Brown University, Providence (U.S.A)
Professeure Mildred T. STAHLMAN (1982)
Vanderbilt University, Nashville (U.S.A)
Professeur Théodore H. SCHIEBLER (1989)
Institut d'Anatomie de Würzburg (R.F.A)
Université de Pennsylvanie (U.S.A)
Professeur Mashaki KASHIWARA (1996)
Research Institute for Mathematical Sciences de Kyoto (JAPON)

Professeure Maria DELIVORIA-PAPADOPOULOS (1996)
Professeur Ralph GRÄSBECK (1996)
Université d'Helsinki (FINLANDE)
Professeur James STEICHEN (1997)
Université d'Indianapolis (U.S.A)
Professeur Duong Quang TRUNG (1997)
Université d'Hô Chi Minh-Ville (VIÊTNAM)
Professeur Daniel G. BICHET (2001)
Université de Montréal (Canada)
Professeur Marc LEVENSTON (2005)
Institute of Technology, Atlanta (USA)

Professeur Brian BURCHELL (2007)
Université de Dundee (Royaume-Uni)
Professeur Yunfeng ZHOU (2009)
Université de Wuhan (CHINE)
Professeur David ALPERS (2011)
Université de Washington (U.S.A)
Professeur Martin EXNER (2012)
Université de Bonn (ALLEMAGNE)

REMERCIEMENTS

À NOTRE MAÎTRE ET PRÉSIDENT DU JURY

Monsieur le Professeur Hervé Vespignani
Professeur de Neurologie

Vous nous avez fait l'honneur de présider le jury de cette thèse.

Vous soutenez notre formation de neurologue et défendez un apprentissage innovant de la neurologie.

Veillez trouver ici l'expression de nos sentiments les plus respectueux.

À NOTRE MAÎTRE ET JUGE

Monsieur le Professeur Patrice Bourgin

Professeur de Neurologie

Vous nous avez fait l'honneur de juger cette thèse.

Nous vous remercions de nous avoir accueilli dans votre service afin de s'initier à la médecine du sommeil et aux sciences des rythmes biologiques.

Votre accueil, votre bienveillance et votre soutien pour notre formation passée et future m'ont honoré.

Veillez accepter mes remerciements les plus sincères.

À NOTRE MAÎTRE ET DIRECTEUR

Monsieur le Professeur Louis Maillard

Professeur de Neurologie

Vous nous avez fait l'honneur de diriger cette thèse.

Vous nous avez sensibilisé à l'approche scientifique de la médecine, à la rigueur méthodologique, et à la pertinence du mot juste.

Votre indulgence, votre expertise en Épileptologie, et votre ouverture d'esprit offrent aux internes de Neurologie un précieux accès à la connaissance.

Veillez recevoir ici l'expression de notre profonde gratitude.

À NOTRE MAÎTRE ET JUGE

Monsieur le Docteur William Szurhaj

Praticien Hospitalier, Neurologue

Vous nous avez fait l'honneur de juger cette thèse.

Votre expertise en stéréo-électroencéphalographie, votre enthousiasme et votre élan pour la Recherche collaborative entre Lille et Nancy m'ont beaucoup marqué.

Veillez recevoir ici l'expression des sentiments admiratifs.

À NOTRE MAÎTRE ET JUGE

Monsieur le Docteur Jean-Luc Schaff

Praticien Hospitalier, Neurologue

Vous nous avez fait l'honneur de juger cette thèse.

Vous nous avez accompagné dans la découverte du sommeil neurologique et votre expérience est une réelle source d'inspiration.

Votre altruisme, votre accueil chaleureux, et votre disponibilité m'ont aussi profondément touché.

Veillez recevoir l'assurance de mon respect et de ma sympathie durables.

À NOS MAÎTRES

Monsieur le Docteur Jean-Pierre Vignal

Praticien Hospitalier, Neurologue

Vous êtes un livre ouvert d'Épileptologie et une chance pour les patients. Apprendre à vos côtés est un privilège.

Monsieur le Docteur Luc Defranoux

Praticien Hospitalier, Psychiatre

Votre approche de la relation humaine et de la pathologie psychiatrique est empreinte d'exigence scientifique, de modestie, et d'un humour qui vous distinguent. Veuillez recevoir ici le témoignage de mon admiration.

Monsieur le Professeur Gérard Barroche

Professeur de Neurologie

Vous nous avez rappelé que l'électrophysiologie est un outil complémentaire de la clinique.

Monsieur le Docteur Jean-Christophe Lacour

Praticien Hospitalier, Neurologue

Vous êtes un praticien pour qui la culture est aussi importante que la médecine, une qualité rare qui mérite d'être saluée.

Monsieur le Docteur Sébastien Richard

Praticien Hospitalier, Neurologue

Au-delà de votre don pour faire partager la connaissance, ce sont votre complicité et votre ténacité qui nous ont fait apprécier la neurologie vasculaire.

Monsieur le Docteur Patrick Beauchesne

Praticien Hospitalier, Neurologue

Votre bonne humeur et votre jovialité nous rappellent qu'un médecin peut être brillant sans nécessairement devoir être austère.

Monsieur le Docteur Jacques Jonas

Chef de Clinique, Assistant des Hôpitaux, Neurologue

Vous nous avez guidé durant la seconde moitié de notre internat, en nous faisant découvrir l'Épileptologie et en étant l'interlocuteur privilégié à l'écoute de nos difficultés. Vous êtes l'auteur de cette phrase énigmatique : « la Science, ce n'est pas de la Littérature ». Enfin, vous êtes un ami.

Monsieur le Docteur Marc Carpentier

Assistant Hospitalo-Universitaire, Médecin en Santé Publique, Statisticien

Vous avez donné à notre travail une validité scientifique et vous en êtes le co-auteur. Veuillez recevoir mes remerciements sincères et croire en l'affection et l'admiration que je vous porte.

À Madame le Professeur Valérie Louis Dorr et à Lotfi Benkirane du Centre de Recherche en Automatique de Nancy pour leur aide précieuse dans le traitement du signal SEEG. Cette collaboration entre les chercheurs neurologues et ingénieurs offre une expertise et une analyse scientifique complémentaires.

À l'ensemble de l'équipe médicale du service de Neurologie du Centre Hospitalier Emile Durkheim d'Epinal, qui nous offre une ouverture d'esprit, une exigence professionnelle et un véritable plaisir à travailler chaque jour ensemble :

Monsieur le Docteur Bernard Huttin, Monsieur le Docteur Sébastien Delassaux, Monsieur le Docteur Romain Boyez, Madame le Docteur Alexandrine Larue, et Monsieur le Docteur Simon Gaud, Assistant spécialiste, ancien co-interne et ami.

À l'ensemble de l'équipe médicale de la Clinique du sommeil des Hôpitaux Universitaires de Strasbourg, qui m'ont fait partager leur connaissance clinique et scientifique dans la pathologie du Sommeil :

Monsieur le Professeur Bourgin, Monsieur le Docteur Marc Bataillard, Madame le Docteur Elisabeth Ruppert, Madame le Docteur Ulker Kilic-Huck.

À l'ensemble de l'équipe médicale de l'Hôpital de Mercy du Centre Hospitalier Régional de Metz-Thionville, qui a grandement participé à notre formation et avec qui l'apprentissage de la médecine a été un plaisir :

Monsieur le Docteur Étienne Godet, Monsieur le Docteur Marc Wagner, Madame le Docteur Christel Wagner, Madame le Docteur Caterina Guaragna, Monsieur le Docteur Pierre-Alexandre Baillot et Madame le Docteur Solène Frismand, Assistante spécialiste.

À l'ensemble de l'équipe médicale du service de Neurologie du Centre Hospitalier et Universitaire de Nancy :

Monsieur le Professeur Xavier Ducrocq, Monsieur le Professeur Marc Debouverie, Monsieur le Professeur Luc Taillandier, Madame le Docteur Sophie Pittion, Madame le Docteur Sarah Louis, Monsieur le Docteur Razvan Nicolaie Gospodaru, Madame le Docteur Mirela Muresan, Madame le Docteur Mathilde Sauvée, Madame le Docteur Marie Blonski, Monsieur le Docteur Guillaume Mathey, Madame le Docteur Ana Enea.

À l'ensemble de mes co-internes en Neurologie :

Marie-Lorraine Monin, Philippe Manceau, Aurélie Siri, Amélie Darlix, Aïcha Lyoubi-Idrissi, Jean-François Visseaux, Gioia Mione, Lavinia Simon, Chifaou Abdallah, Lisa Humbertjean, Maud Michaud, Basile Wittwer, Camille Dahan, Emmanuelle Boubel, Andrianina Randriantsoa et Claire-Marie Gropp.

À l'ensemble de l'équipe paramédicale des Explorations fonctionnelles en Neurologie, qui a participé, en plus du travail quotidien, à l'enregistrement du sommeil des patients explorés en SEEG inclus dans ce travail. Veuillez tous recevoir mes remerciements sincères, en espérant pouvoir à nouveau travailler à vos côtés.

À ma famille :

À ma mère Emmanuelle, à mon frère Marc, à ma grand-mère maternelle Marcelle, à mes grands-parents paternels Madeleine et Jean et à l'ensemble de ma famille qui m'offrent beaucoup et que je remercie trop rarement.

À mes amis, dont les plus proches :

Alexandre Elisei, Romain Boinette et Clémence Salle, Simon Schonne et Marion Lemoine, Manon Baptiste et Thomas Reinert, Dan Grubain, Guillaume et Clotilde Lecoanet, Thomas et Edith Wibratte, Thomas Untereiner, Charlotte Corti, Jean Salque, Maxime Huet, Codrut et Claudia Mercea.

À Elisabeth et Michel Blanc, ainsi que Joseph Beaume qui m'accueillent.

À Gabrielle, celle avec qui je regarde devant.

Serment

« **A**u moment d'être admis à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité. Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux. Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité. J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences. Je ne tromperai jamais leur confiance et n'exploiterai pas le pouvoir hérité des circonstances pour forcer les consciences. Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me sont confiés. Reçu à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs. Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré et méprisé si j'y manque ».

TABLE DES MATIÈRES

<u>INTRODUCTION GÉNÉRALE</u>	23
<u>PREMIÈRE PARTIE : ÉTAT DES CONNAISSANCES ACTUELLES</u>	24
1- NEUROPHYSIOLOGIE DU SOMMEIL	24
1-1 La description électrophysiologique du sommeil chez l'Homme	24
1-2 Réseaux de l'éveil et du sommeil	25
1-2-1 <u>Réseaux de l'éveil</u>	25
1-2-1-1 Neurones cholinergiques ponto-mésencéphaliques	25
1-2-1-2 Neurones noradrénergiques bulbo-pontiques	27
1-2-1-3 Neurones sérotoninergiques des noyaux du raphé rostral	28
1-2-1-4 Neurones histaminergiques de l'hypothalamus postérieur	28
1-2-1-5 Neurones hypocrétinergiques de l'hypothalamus latéral	28
1-2-2 <u>Voies promotrices du sommeil</u>	29
1-2-2-1 Inactivation des systèmes d'éveil	29
1-2-2-2 Neurones promoteurs du sommeil paradoxal	30
1-2-2-3 Systèmes « Flip-Flop »	31
1-3 Modèles de régulation du sommeil	32
1-3-1 <u>Processus C et rythmes ultradiens</u>	32
1-3-2 <u>Processus S</u>	33
2- NEURO-ANATOMIE FONCTIONNELLE DE L'HIPPOCAMPE	35
2-1 Aspects morphologiques	35
2-1-1 <u>Anatomie de l'hippocampe humain</u>	35
2-1-2 <u>Embryogenèse</u>	38
2-1-3 <u>Structure interne</u>	39
2-2 Réseaux synaptiques hippocampiques	41
2-2-1 <u>Voies intrinsèques</u>	41
2-2-1-1 Voie tri-synaptique	41
2-2-1-2 Voie directe	41

2-2-1-3 Autres voies	42
2-2-2 <u>Projections extrinsèques</u>	42
2-2-2-1 Vers la face interne du lobe temporal et le lobe pariétal	42
2-2-2-2 Vers le diencéphale médial et le télencéphale basal	43
3- LES RYTHMES INTRA-HIPPOCAMPIQUES IDENTIFIÉS AU COURS DU SOMMEIL	44
3-1 Les oscillations lentes (1,5-7 Hz)	44
3-2 Les oscillations gamma (30-100 Hz)	45
3-3 Les oscillations à hautes fréquences (80-600 Hz)	47
3-3-1 « Ripples » (80-250 Hz)	48
3-3-2 « Fast ripples » (250-600 Hz)	48
3-4 « Sharp-waves » hippocampiques	49
3-5 Les fuseaux du sommeil	51
3-6 Problématique	52
<u>DEUXIÈME PARTIE : ÉTUDE CLINIQUE</u>	53
1- INTRODUCTION	54
2- MÉTHODE	57
2-1 Patients	57
2-2 Implantation des électrodes et enregistrement du signal EEG/SEEG	57
2-2-1 <u>SEEG</u>	57
2-2-2 <u>EEG</u>	59
2-3 Déroulement de l'enregistrement nocturne	59
2-4 Analyse visuelle des enregistrements EEG/SEEG.	59
2-4-1 <u>EEG</u>	59
2-4-2 <u>SEEG</u>	60
2-4-2-1 Détermination de la zone épileptogène	60
2-4-2-2 Caractérisation de l'activité SEEG intra-hippocampique durant le sommeil	60
2-4-2-2-1 <i>Activité de fond</i>	60
2-4-2-2-2 <i>Grapho-éléments hippocampiques remarquables</i>	60
2-4-2-2-3 <i>Activité paroxystique inter-critique épileptique</i>	61

2-5 Analyse spectrale du signal SEEG	61
2-6 Analyses statistiques	62
3- RÉSULTATS	62
3-1 Patients	62
3-2 Analyse visuelle de l'activité hippocampique au cours des différents états de vigilance	64
3-2-1 <u>Segments Veille</u>	64
3-2-2 <u>Segments N2 et N3</u>	67
3-2-2-1 <u>Activité de fond</u>	67
3-2-2-2 <u>Fuseaux du sommeil</u>	70
3-2-2-3 <u>Paroxysmes à type d'ondes à front raide</u>	70
3-2-3 <u>Segments SP</u>	73
3-2-3-1 <u>Activité de fond</u>	73
3-2-3-1-1 <i>Au sein de la corne d'Ammon</i>	73
3-2-3-1-2 <i>Proche du Gyrus Denté</i>	73
3-2-3-2 <u>Autres activités remarquables</u>	75
3-3 Analyses spectrales comparatives entre les segments de sommeil	76
3-3-1 <u>Les effets du stade sur la puissance</u>	76
3-3-2 <u>Les effets du cycle sur la puissance</u>	79
3-3-3 <u>Puissances prédites</u>	80
4- DISCUSSION	82
4-1 Les caractéristiques de l'activité hippocampique de sommeil	82
4-1-1 <u>Le sommeil paradoxal dans l'hippocampe</u>	82
4-1-2 <u>Comparaison des stades N2 et N3</u>	85
4-1-3 <u>L'effet cycle dépend du stade de sommeil</u>	86
4-2 À propos de la méthode	88
4-2-1 <u>Conditions intrinsèques d'enregistrement</u>	88
4-2-2 <u>Enregistrer le sommeil de patients épileptiques</u>	88
4-2-2-1 <u>Les relations entre sommeil et épilepsie</u>	88
4-2-2-2 <u>Les effets des anti-épileptiques sur le sommeil</u>	89
4-2-3 <u>Analyses statistiques</u>	90

5- CONCLUSION	91
<u>BIBLIOGRAPHIE</u>	92
<u>LISTE DES ABRÉVIATIONS</u>	102
<u>ANNEXES</u>	105

INTRODUCTION GÉNÉRALE

Dans son ouvrage intitulé « Rhythms of the brain », le scientifique György Buzsáki décrit l'hippocampe humain comme le libraire du neocortex (1). La capacité de l'hippocampe à contextualiser l'information dans le temps et dans l'espace, permet non seulement de la stocker, de la récupérer, mais aussi de l'actualiser et de créer ainsi une identité individuelle basée sur l'expérience (2)(3)(4)(5). Il est certain que l'activité et les fonctions de l'hippocampe sont modulées par le sommeil. À titre d'exemple, chez le rat, la séquence de décharge des neurones hippocampiques survenue au cours d'une exploration de l'espace est réactivée à la fois pendant le sommeil lent et pendant le sommeil paradoxal (2)(6)(7)(8)(9)(10). Ce même phénomène de consolidation mnésique appelé « hippocampal replay » a aussi été mis en évidence en tomographie par émission de positrons chez des volontaires sains durant le sommeil lent, la nuit suivant un apprentissage de type mnésique épisodique (11). En pathologie humaine, les patients présentant une épilepsie du lobe temporal médial (ELTM), impliquant fréquemment l'hippocampe (12), ont un sommeil plus fragmenté et ont une occurrence de crises épileptiques plus fréquente durant le sommeil lent léger que durant le sommeil paradoxal, avec un risque de généralisation plus important (13)(14). La compréhension de ces interactions reste néanmoins parcellaire et passe nécessairement par une description précise des rythmes électrophysiologiques évoluant au cours du sommeil. L'utilisation d'électrodes intra-cérébrales dans la chirurgie de l'épilepsie (15) a offert une fenêtre à l'exploration électrophysiologique chez l'Homme de l'activité cérébrale in situ et in vivo, et notamment pendant le sommeil. L'implantation régulière d'électrodes intra-cérébrales dans l'unité d'Épileptologie du Centre Hospitalier et Universitaire (CHU) de Nancy, permet de décrire spécifiquement l'activité de l'hippocampe humain à l'éveil et au cours des différents stades de sommeil. Ce travail prospectif, descriptif et exploratoire a pour but de dégager des caractéristiques propres au fonctionnement normal de l'hippocampe humain au cours des différents états de vigilance, afin d'envisager ultérieurement des questions physiopathologiques plus complexes telles l'influence du sommeil sur les fonctions mnésiques, ou son lien avec les épilepsies impliquant l'hippocampe.

PREMIÈRE PARTIE: ÉTAT DES CONNAISSANCES ACTUELLES

L'étude du sommeil a bénéficié de l'électrophysiologie comme d'un outil fonctionnel unique avec une excellente résolution temporelle et une discrimination spatiale progressivement croissante. En premier lieu, nous aborderons brièvement les mécanismes neurophysiologiques généraux du sommeil actuellement connus. Nous présenterons ensuite les bases neuro-anatomiques de l'hippocampe humain afin de prendre conscience de l'étendue et la complexité du réseau dont sont issus les signaux électrophysiologiques acquis par SEEG. Enfin nous exposerons l'état des connaissances actuelles sur les rythmes électrophysiologiques intra-hippocampiques pour positionner notre travail et en apprécier la pertinence clinique et scientifique.

1- NEUROPHYSIOLOGIE DU SOMMEIL

1-1 La description électrophysiologique du sommeil chez l'Homme

La détection historique de l'activité électrophysiologique cérébrale chez l'Homme par l'électroencéphalogramme (EEG) de surface (16) a été suivie par la description de différents stades de sommeil basée sur la variation dans le domaine fréquentiel des signaux EEG au cours du sommeil et sur l'identification de grapho-éléments et d'activités phasiques spécifiques à certains stades du sommeil. Jouvett et Dement ont caractérisé le sommeil paradoxal (SP) ou REM (pour « Rapid Eye Movement ») en se basant sur l'analyse complémentaire de l'activité musculaire de surface, constatant une abolition du tonus musculaire associée à une activité phasique motrice oculaire et des extrémités (« twitches ») (17)(18). Ces méthodes d'explorations font toujours référence et permettent selon la classification de l'Académie Américaine de Médecine du Sommeil (AASM) de décrire de manière standardisée l'architecture globale du sommeil (19).

1-2 Réseaux de l'éveil et du sommeil

La notion de réseaux ascendants activateurs de l'éveil a été introduite historiquement par des expériences chez le chat de section et de stimulation électrique au niveau du tronc cérébral (20). Chez l'Homme, Constantin Von Economo spécula à partir de lésions d'encéphalite dite léthargique, l'existence d'une aire promotrice de l'éveil située dans l'hypothalamus postérieur ainsi que d'une aire promotrice du sommeil située dans l'aire pré-optique (21). Les techniques ultérieures de destruction de noyaux spécifiques (22) ou d'injection in situ d'agents pharmacologiques complétées par des marquages immuno-histochimiques (23) ont permis d'étayer la complexité de ces réseaux neuronaux et d'identifier les neurotransmetteurs impliqués.

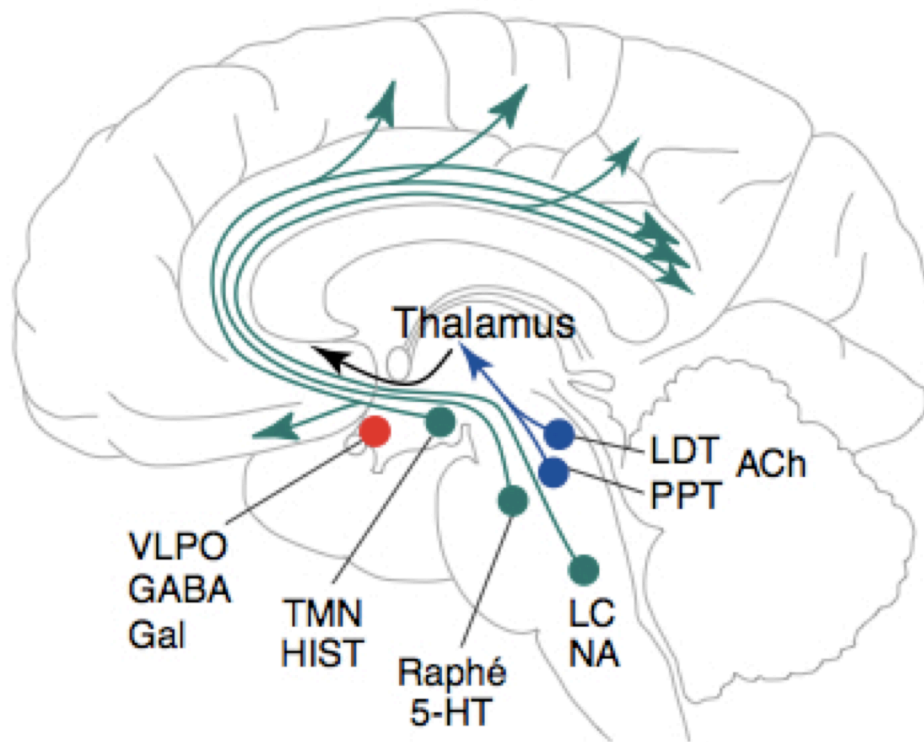
1-2-1 Réseaux de l'éveil

L'éveil cortical est entretenu par de multiples réseaux de neurones sous-corticaux interconnectés. Les projections sont diffuses vers l'ensemble du cortex, soit directement, soit indirectement via le thalamus. Le rôle des neurones dopaminergiques globalement considérés comme éveillant reste à préciser et ne sera pas développé ici.

1-2-1-1 Neurones cholinergiques ponto-mésencéphaliques

Les neurones cholinergiques impliqués dans l'éveil cortical sont regroupés au sein des noyaux pédonculopontin (PPT) et latérodorsal tegmental (LDT) (24) (**FIGURE** Systèmes d'éveil). Ils relaient principalement dans les noyaux intralaminaires du thalamus, qui envoient des projections diffuses à l'ensemble du cortex, mais aussi dans l'hypothalamus postérieur et le télencéphale basal (« Basal Forebrain », BF). La fréquence de décharge de ce groupe de neurones varie selon le niveau de vigilance, de lente à l'état de veille jusqu'à presque nulle durant le SL (**TABLEAU** Activité électrophysiologique extracellulaire des neurones de différents noyaux selon la veille et les stades de sommeil). Un sous-groupe de neurones cholinergiques est impliqué dans la génération du SP (voir plus loin).

FIGURE. Systèmes d'éveil (Saper, 2001)



5-HT : Sérotonine ; ACh : Acétylcholine ; GABA : Acide gamma amino-butyrique ; Gal : Galanine ; HIST: Histamine ; LC : Locus cœruleus ; LDT : Latérodorsal Tegmental ; PPT : Pédonculo-pontin ; NA : Noradrénaline ; TMN : Noyau Tubéro-Mammillaire ; VLPO : Ventrolateral pré-optique

TABLEAU. Activité électrophysiologique extracellulaire des neurones de différents noyaux selon la veille et les stades de sommeil

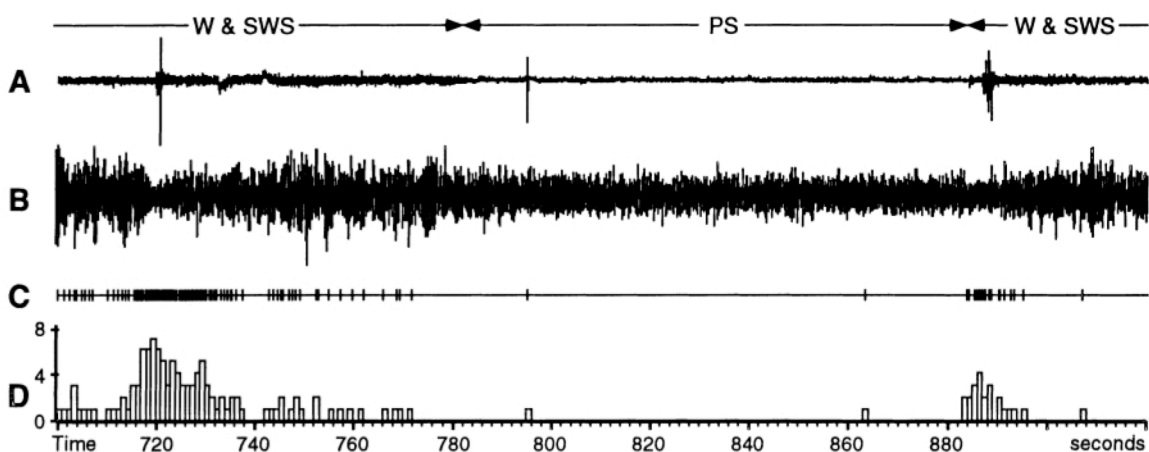
NOYAUX	VEILLE CALME	SOMMEIL LENT	SOMMEIL PARADOXAL
PPT/LDT	+	0	++
BF	+	0	+
LC/RR/TM	++	+	0
HCT	++	0	0/++(phasique)
VLPO	0	+	++

Fréquence de décharge de potentiels d'action des neurones considérés : 0 = nulle ; + = basse; ++ = élevée ; PPT : Pédonculo-pontin/cholinergique ; LDT : Latérodorsal Tegmental/cholinergique ; BF : Télencéphale basal (« Basal Forebrain »)/cholinergique ; LC : Locus cœruleus/noradrenergique ; RR : Raphé Rostral/sérotinergique ; TM : Tubéro-Mammillaire/histaminergique ; HCT : Hypothalamique latéral/hypocrétinergique ; VLPO : aire Pré-Optique Ventrolatérale/GABAergique et galaninergique

1-2-1-2 Neurones noradrénergiques bulbo-pontiques

Ces neurones sont d'une part regroupés dans le locus cœruleus (LC), structure située dans la partie haute du pont sous le plancher du quatrième ventricule, et d'autre part disséminés dans l'aire tegmentale latérale, s'étendant caudalement du pont jusqu'au bulbe rachidien. Ces neurones projettent vers l'ensemble du système nerveux central. Ils présentent une diminution de leur fréquence de décharge durant le SL comparativement à la veille (25), avec une activité presque nulle en SP (26) (**FIGURE** Activité des cellules noradrénergiques du locus cœruleus).

FIGURE. Activité des cellules noradrénergiques du locus cœruleus (Gervasoni, 1998)



W : veille ; SWS : sommeil à ondes lentes, PS : sommeil paradoxal

A : EMG ; B : EEG ; C : potentiel d'action (PA) unitaire ; D : intégration de la fréquence de décharge des PA.

1-2-1-3 Neurones sérotoninergiques des noyaux du raphé rostral

Ces neurones sont répartis au sein des raphés dorsal et médian, situés à la jonction ponto-mésencéphalique. Les projections sont multiples sur l'ensemble du système nerveux central. À l'instar des neurones noradrénergiques, ces neurones présentent globalement une activité de décharge progressivement décroissante de la

veille au SL, avec une inactivité presque totale durant le SP (27). Plus récemment, différents sous-types de neurones sérotoninergiques du raphé dorsal ont été identifiés en fonction de leur patron de décharge au cours des différents états de vigilance, laissant entrevoir la complexité du réseau des raphés dorsal et médian (28).

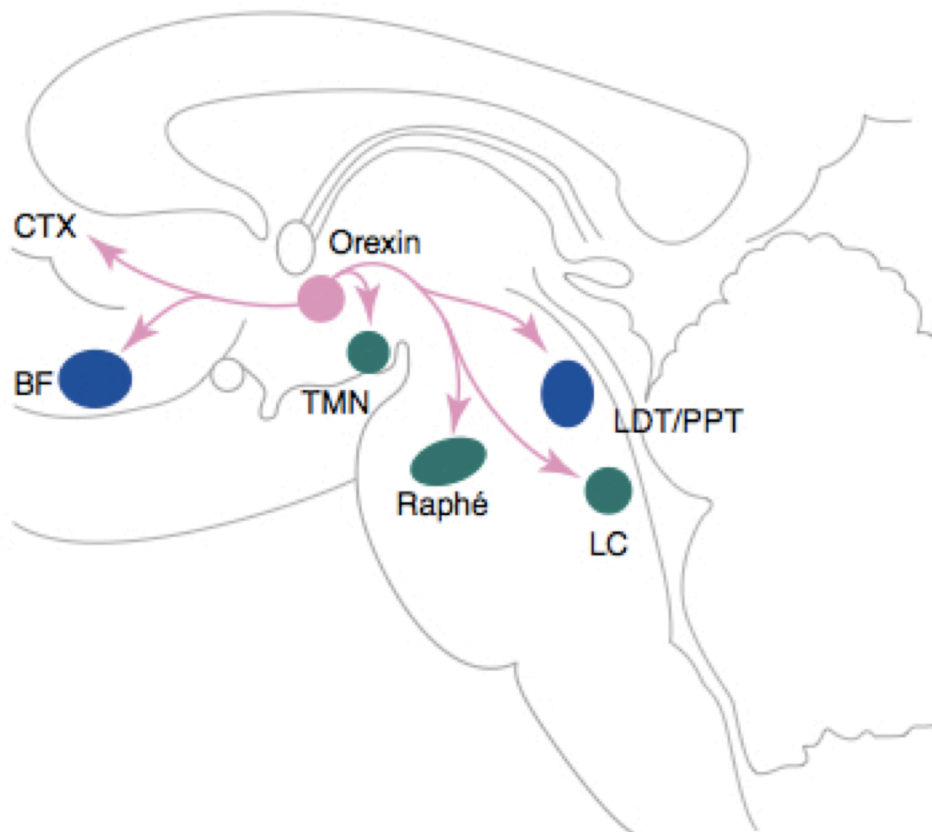
1-2-1-4 Neurones histaminergiques de l'hypothalamus postérieur

Ces neurones sont retrouvés majoritairement dans le noyau tubéro-mammillaire (TMN) situé dans l'hypothalamus postérieur. Les projections sont multiples soit directes et diffuses à l'ensemble du cortex, soit indirectes vers les précédents systèmes sous-corticaux activateurs de l'éveil (29). Ces neurones présentent une activité tonique de décharge durant la veille et s'inactivent presque totalement durant le sommeil (30).

1-2-1-5 Neurones hypocrétinergiques de l'hypothalamus latéral

Ces neurones de découverte plus récente sont situés dans la partie latérale de l'hypothalamus postérieur. Ils projettent sur l'ensemble des autres systèmes de l'éveil (31). Ils sont essentiellement actifs durant la veille active, mais déchargent aussi en bouffée durant le SP (32). Ils participent à la stabilité du système « Flip-Flop » veille/sommeil (33) (voir plus loin) (**FIGURE** Système hypocrétinergique).

FIGURE. Système hypocrétinergique (Saper, 2001)



BF : Télencéphale basal ; CTX : Cortex ; LC : Locus cœruleus ; LDT : Latérodorsal Tegmental ; Orexin : Orexine ; PPT : Pédonculopontin ; TMN : Noyau Tubéro-Mammillaire

1-2-2 Voies promotrices du sommeil

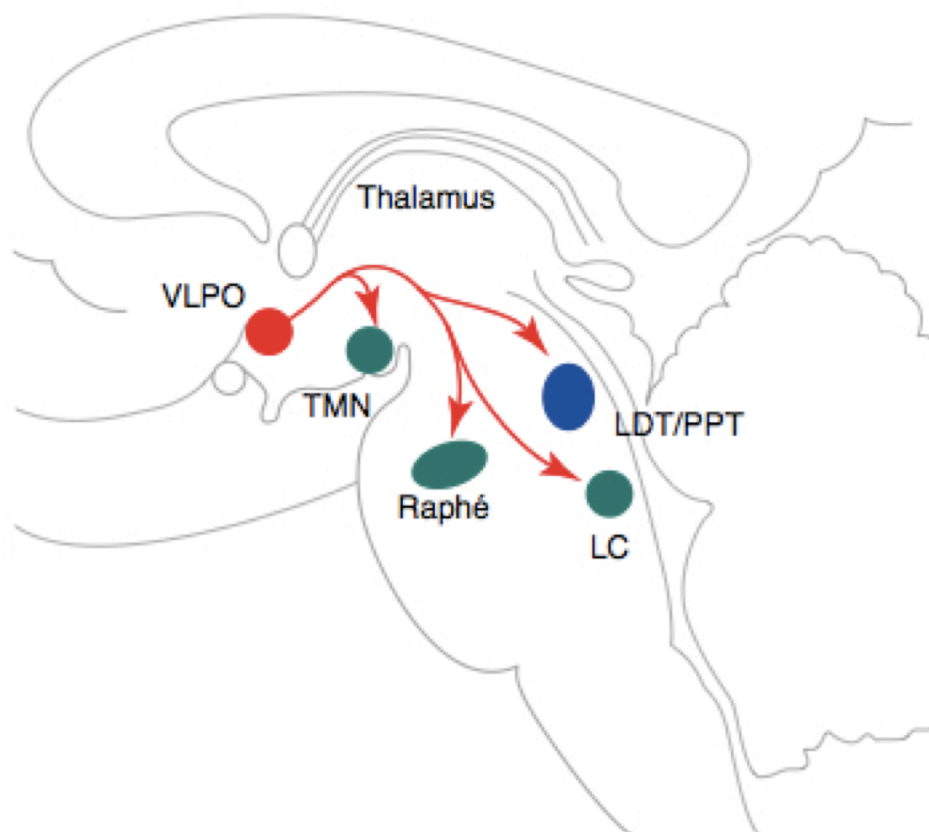
1-2-2-1 Inactivation des systèmes d'éveil

Les systèmes monoaminergiques participant à l'éveil cortical reçoivent des afférences inhibitrices GABAergiques et galaninergiques, originaires de l'aire pré-optique ventrolatérale (VLPO) et de la substance grise péri-aqueducule (26). Ces groupes de neurones inhibiteurs ont montré une fréquence de décharge progressivement croissante en veille, SL léger puis SL profond (33)(34) (**FIGURE** Système inactivateur).

1-2-2-2 Neurones promoteurs du sommeil paradoxal

Plusieurs groupes de neurones appelés « REM-on cells » sont impliqués dans la génération du SP. Déjà actifs durant l'éveil, les neurones cholinergiques des noyaux PPT et LDT ont montré une fréquence de décharge comparable voire supérieure en SP (35). De même, il a été retrouvé dans une sous-population de neurones cholinergiques du télencéphale basal, une corrélation positive entre leur fréquence de décharge et la puissance de l'activité EEG intra-cérébrale des bandes thêta et gamma, au cours du SP comme à l'état de veille attentive (36) (Voir chapitre 3). D'autres neurones non-cholinergiques sont apparus plus spécifiques du SP (28).

FIGURE. Système inactivateur (Saper, 2001)

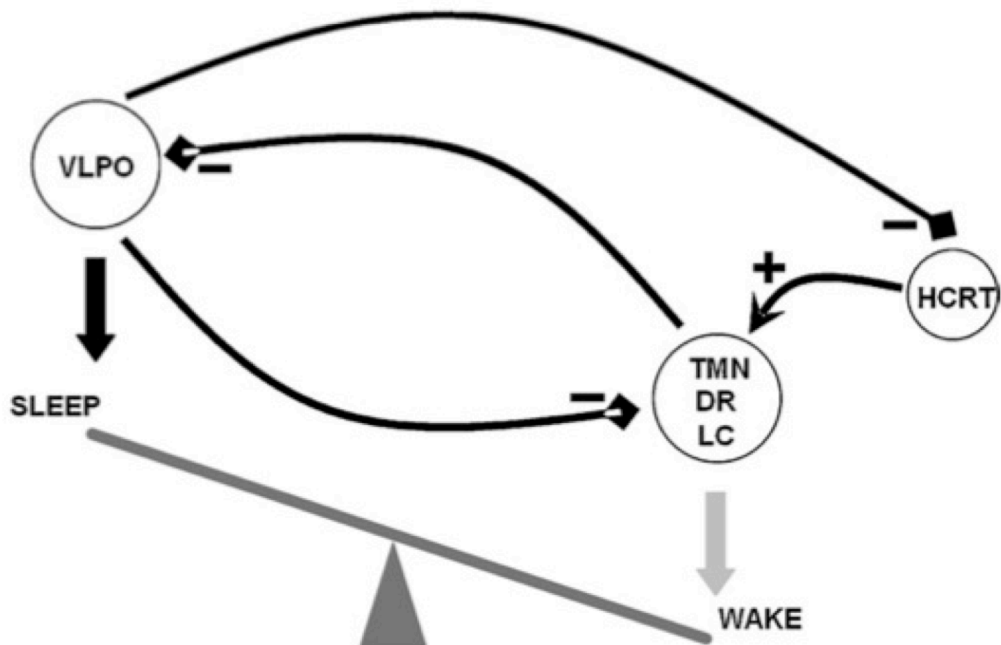


LC : Locus cœruleus ; LDT : Latérodorsal Tegmental ; PPT : Pédonculo-pontin ; TMN : Noyau Tubéro-Mammillaire ; VLPO : Ventrolateral pré-optique

1-2-2-3 Systèmes « Flip-Flop »

L'expression de ces réseaux est renforcée par des connexions réciproques inhibitrices. L'aire VLPO reçoit des afférences inhibitrices des systèmes d'éveil mono-aminergiques et ces derniers envoient en retour des efférences inhibitrices, constituant ainsi un système « Flip-Flop » où l'expression de l'un lève rapidement sa propre inhibition en inhibant l'autre (33). Ce système bénéficie d'un stabilisateur complémentaire de l'état de veille, le système hypocrétinergique, qui ne reçoit pas d'afférence inhibitrice des système mono-aminergiques et mais active l'ensemble du système d'éveil (37) (**FIGURE** Système « Flip-flop »). Un système « Flip-Flop » comparable a été évoqué pour expliquer la transition rapide et stable entre le SL et le SP, par l'inhibition réciproque des neurones « REM-on » et « REM-off » (38).

FIGURE. Système « Flip-flop » (Fronczek, 2009)



DR : Raphé dorsal ; HCRT : Hypocrétine ; LC : Locus cœruleus ; SLEEP : Sommeil ; TMN : Noyau Tubéro-Mammillaire ; VLPO : Ventrolateral pré-optique ; WAKE : Veille

1-3 Modèles de régulation du sommeil

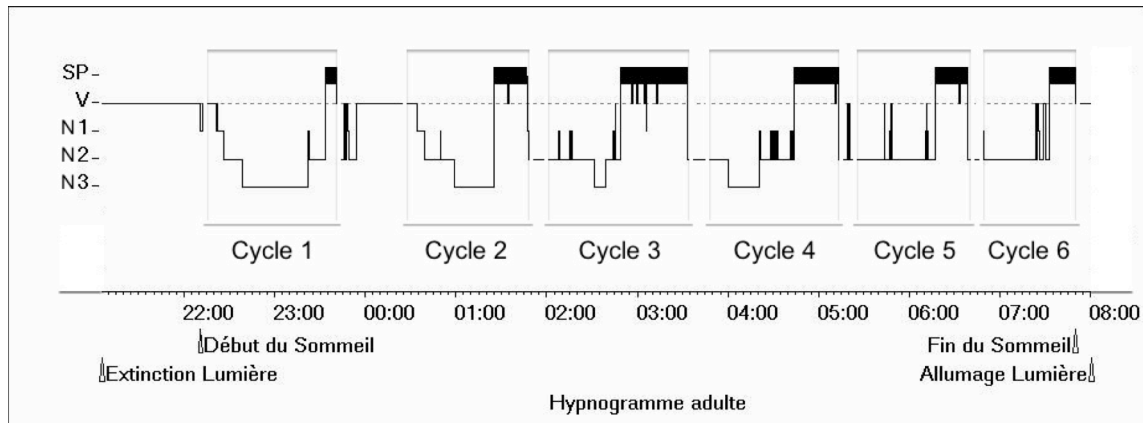
Le sommeil est un état de notre organisme à la fois périodique, c'est-à-dire présentant une variation sur une période de temps donnée et se répétant à intervalle régulier (« regularly recurrent ») et à la fois en équilibre, c'est-à-dire dont le fonctionnement est régulé par un homéostat (39).

1-3-1 Processus C et rythmes ultradiens

À l'instar de nombreux rythmes biologiques de l'organisme, il a été montré que le cycle veille/sommeil est sous l'influence de l'activité rythmique endogène des noyaux supra-chiasmatiques (NSC) (40). La période endogène est proche de 24 heures (circadienne, C), et est entrainable par des synchroniseurs dits « externes » dont le principal est la lumière (41), mais aussi « internes » comme par exemple la mélatonine, hormone endogène donnant à l'organisme le moment d'obscurité (42). Les NSC reçoivent majoritairement des afférences excitatrices glutamatergiques de la rétine principalement des voies photiques non visuelles des cellules ganglionnaires à mélanopsine. Ainsi les neurones des NSC sont actifs essentiellement au moment de l'exposition lumineuse de la rétine. Les NSC projettent d'une part vers le VLPO promoteur du sommeil, via un relais par la zone subparaventriculaire ventrale (vSPZ) et l'hypothalamus dorsomédial (HDM) avec une transmission terminale inhibitrice GABAergique (43). D'autre part, l'HDM envoie des efférences excitatrices glutamatergiques vers les neurones hypocrétinergiques de l'hypothalamus latéral, promoteurs directs et indirects de l'éveil (44). Enfin, la succession des stades de SL léger, profond puis SP décrit un cycle de sommeil, dont la période est d'environ 90 minutes. La succession des cycles de sommeil est caractéristique du sommeil physiologique et témoigne d'une régulation ultradienne complémentaire du sommeil dont les mécanismes ne sont à l'heure actuelle pas clairement élucidés (45) (**FIGURE** Hypnogramme normal).

FIGURE. Hypnogramme normal

Un cycle de sommeil se compose de la succession des stades N1, N2 et N3 du sommeil lent, suivie du sommeil paradoxal (SP). Les cycles du sommeil se succèdent, parfois entrecoupés d'éveils (V). Au sein d'un cycle, le sommeil lent est composé en proportion variable de stades N1, N2 et N3.



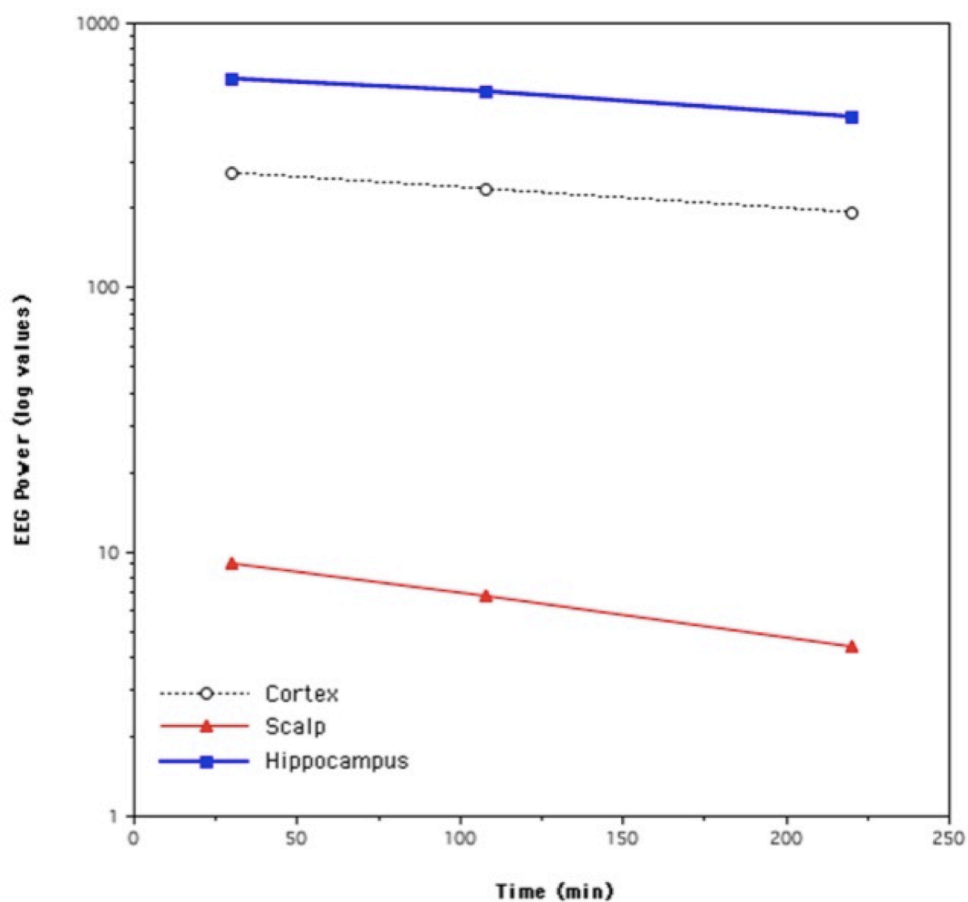
1-3-2 Processus S

Les expériences de privation de sommeil (46) ont permis de corrélérer positivement la durée d'éveil, ou encore l'intensité de la pression de sommeil, avec la puissance de l'activité EEG de surface dans la bande delta 0,75-4 Hz au cours du SL profond, aussi appelé sommeil à ondes lentes (« Slow-wave Sleep », SWS). Au cours de la succession des cycles de sommeil, il est par ailleurs observé une diminution progressive de la quantité de SWS en terme de durée et de puissance EEG delta 0,75-4 Hz de surface (47) (**FIGURE** Hypnogramme normal). Ces données suggèrent donc que la propension au sommeil croît durant la veille et décroît au cours du sommeil, définissant le caractère homéostatique du sommeil. L'adénosine pourrait jouer le rôle « d'accumulateur homéostatique » et lever progressivement le tonus inhibiteur GABAergique sur le VLPO via des récepteurs présynaptiques A1 (48). Ce modèle global à trois processus (circadien, ultradien et homéostatique) a été essentiellement mis en évidence à partir de l'activité EEG globale de surface. La propriété homéostatique de l'activité EEG delta au sein de l'hippocampe a pu être démontrée et vérifiée chez le chat (49). Concernant

l'hippocampe humain, l'équipe de Moroni a observé une tendance à la décroissance au cours des cycles de sommeil de la puissance du signal dans la bande delta 1,1-5 Hz à partir de macroélectrodes intra-hippocampiques sans expérience complémentaire de privation de sommeil (50) (**GRAPHIQUE** Décroissance de la puissance delta de l'hippocampe au cours de trois cycles de sommeil successifs).

GRAPHIQUE. Décroissance de la puissance delta 1,1-5 Hz de l'hippocampe au cours de trois cycles de sommeil successifs (Moroni, 2007)

Ces effets observés ne sont pas accompagnés du détail de l'analyse statistique employée et doivent donc être interprétés avec prudence.



2- NEURO-ANATOMIE FONCTIONNELLE DE L'HIPPOCAMPE

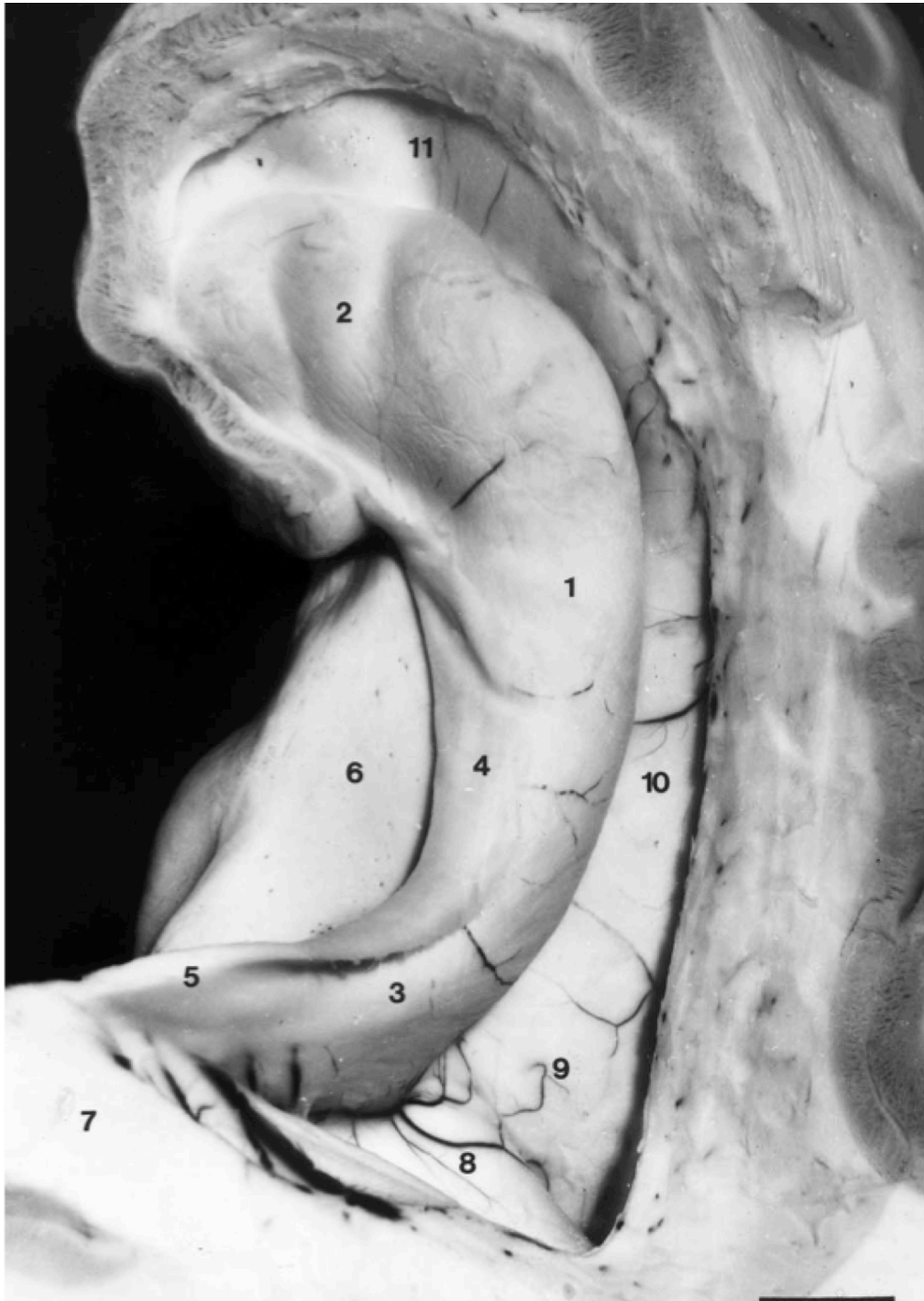
2-1 Aspects morphologiques

2-1-1 Anatomie de l'hippocampe humain

L'hippocampe humain mature est situé sur la face médiale du lobe temporal, masqué en grande partie par le gyrus parahippocampique (GPH) qui le recouvre. Il se compose de trois parties divisées selon l'axe antéro-postérieur : la tête, le corps et la queue. La tête de l'hippocampe est coiffée en avant et médialement par le gyrus ambiens et le gyrus semi-lunaire appartenant à l'uncus, et dans sa partie supérieure par le bord médial de l'amygdale. La tête de l'hippocampe repose sur le subiculum relié au cortex périrhinal (CPR) par l'intermédiaire du cortex entorhinal (CE). Puis le corps s'étend latéralement et en arrière, laissant ainsi le subiculum sur le bord médial de l'hippocampe. Le corps et la queue de l'hippocampe sont recouverts dorsalement d'un ruban de substance blanche, la fimbria, appartenant au fornix. Adossé plus médialement s'étend le gyrus denté. Latéralement, l'ensemble de l'hippocampe est limité par la corne temporale du ventricule latéral. La queue de l'hippocampe s'effile jusqu'à la partie montante de la corne temporale du ventricule latéral et est bordée en arrière par la partie postérieure du splenium du corps calleux (38)(51)(52) (**FIGURE** Hippocampe humain droit) (**FIGURE** Schéma de l'hippocampe droit).

FIGURE. Hippocampe humain droit (Atlas Duvernoy)

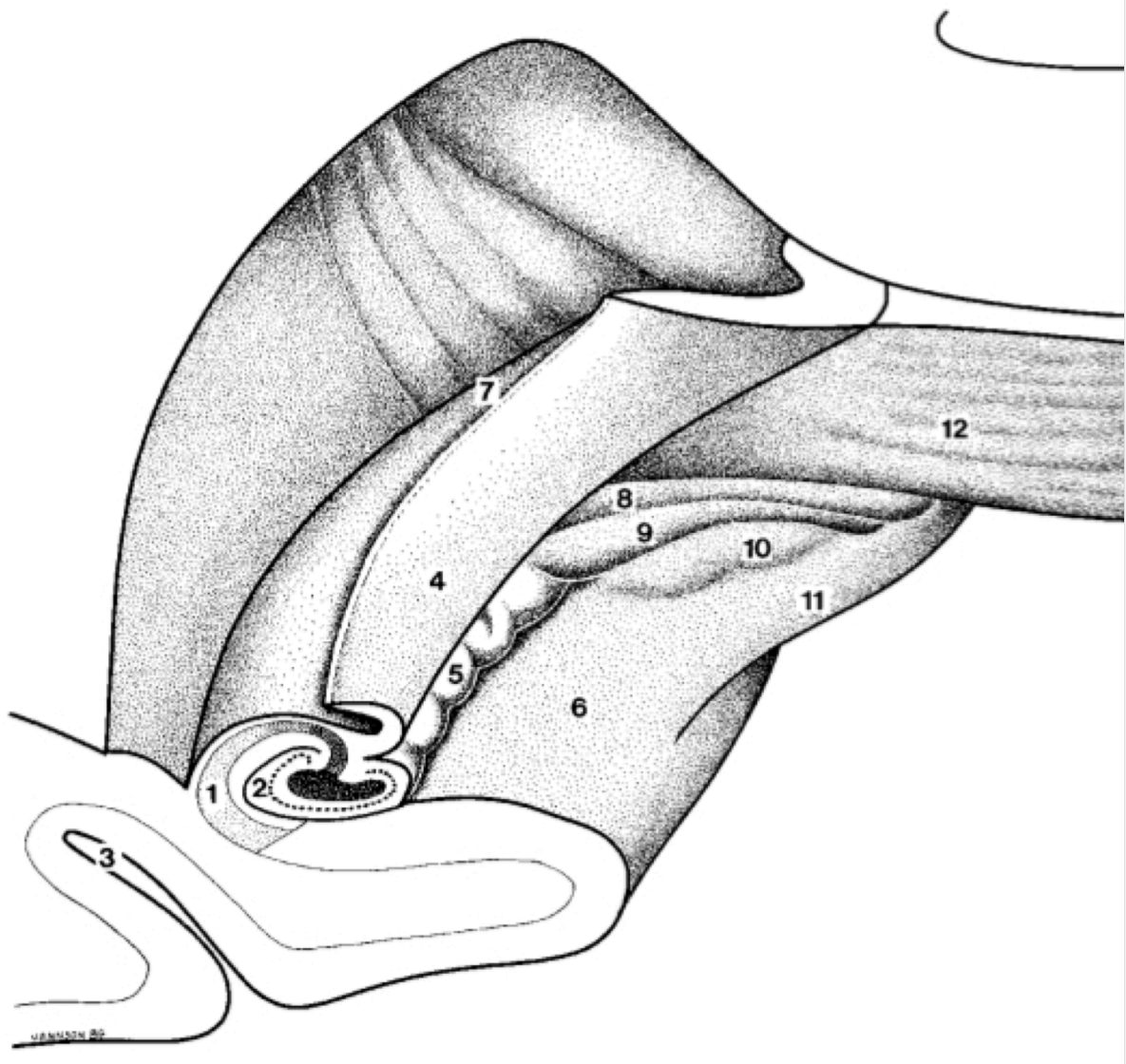
Vue supérieure intraventriculaire. La corne temporale supérieure droite a été ouverte et les plexus choroïdes ont été enlevés.



1 : corps ; 2 : tête ; 3 : queue ; 4 : fimbria ; 5 : pilier du fornix ; 6 : subiculum ;
7 : splenium du corps calleux ; 11 : récessus de l'uncus de la corne temporale

FIGURE. Schéma de l'hippocampe droit (Atlas Duvernoy)

Section coronale du corps de l'hippocampe droit, vue antéro-supérieure.



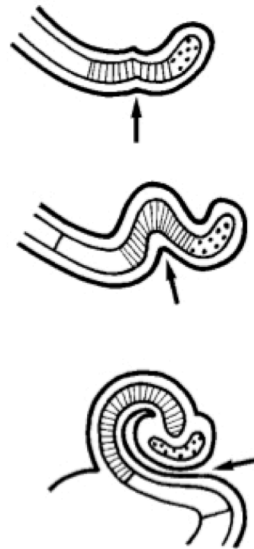
1 : corne d'Ammon ; 2 : gyrus denté ; 3 : sillon collatéral ; 4 : Fimbria ; 5 : dents du gyrus denté ; 6 : gyrus parahippocampique ; 7 : queue de l'hippocampe ; 12 : splenium du corps calleux

2-1-2 Embryogenèse

La formation hippocampique regroupe le subiculum, l'hippocampe et le gyrus denté. Au cours de l'embryogenèse, elle constitue le prolongement interne de la partie médiale du lobe temporal et se replie deux fois sur elle-même en formant un S. La partie ventrale convexe vers l'intérieur devient le GPH et le subiculum, et la partie dorsale convexe vers l'extérieur devient la Corne d'Ammon (CA) de l'hippocampe. La partie terminale devient le gyrus denté, qui fusionne avec la partie proximale de la CA (CA1) et la partie distale du subiculum, en s'évasant donnant un aspect de C, convexe vers l'intérieur et imprimant une rainure antéro-postérieure appelée sillon hippocampique (38)(51) (**FIGURE** Développement embryologique de la formation hippocampique).

FIGURE. Développement embryologique de la formation hippocampique (Atlas Duvernoy)

Vue antérieure d'un hippocampe humain droit. Le segment hachuré correspond à la corne d'Ammon (CA) en développement. La portion à pois représente le gyrus denté.

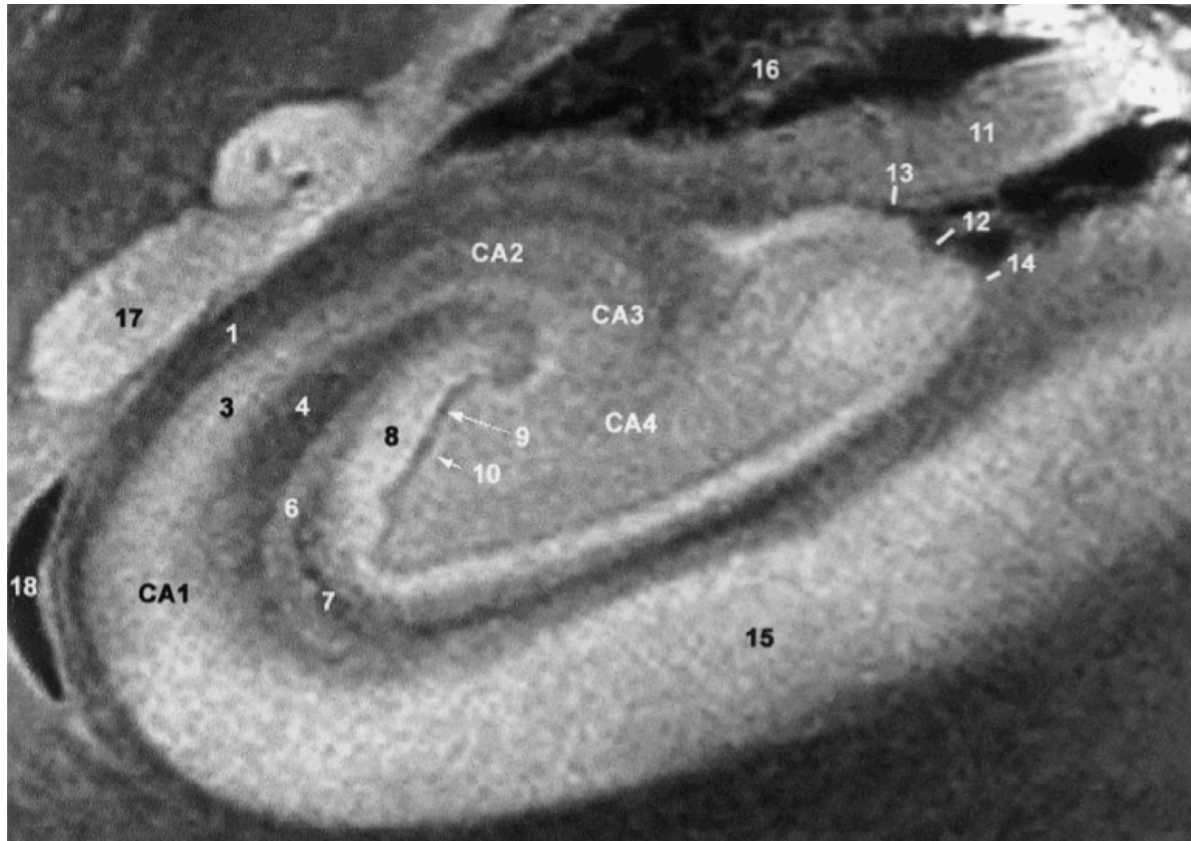


2-1-3 Structure interne

Le cortex hippocampique (CH) s'organise en six couches histologiques de la base à l'apex: (1) l'alveus, (2) la couche polymorphique (stratum oriens), (3) la couche des cellules pyramidales (stratum pyramidale), (4) la couche radiaire (stratum radiatum), (5) la couche lacunaire (stratum lacunosum) et (6) la couche moléculaire (stratum moleculare). Le CH est de type archeocortex, constitué de trois couches neuronales (51): l'alveus et la couche radiaire ne contiennent pas de corps cellulaires et les couches moléculaire et lacunaire sont habituellement regroupées. Les cellules pyramidales s'organisent en quatre secteurs distincts adjacents, nommés CA1 à CA4 (53), CA1 étant le secteur le plus proximal, accolé au subiculum et CA4 le secteur le plus distal, situé au sein même du hile du gyrus denté (**FIGURE** Secteurs et couches histologiques de l'hippocampe en IRM 9,4T).

FIGURE. Secteurs et couches histologiques de l'hippocampe en IRM 9,4T (Atlas Duvernoy)

Coupe coronale du corps d'un hippocampe humain droit.



CA1-4 : secteurs de la corne d'Ammon.

1 : alveus ; (2 non visible : stratum oriens) ; 3 : stratum pyramidale ; 4 : stratum radiatum ; 5 : stratum lacunosum ; 6 : stratum moleculare ; 7 : vestige du sillon hippocampique.

Gyrus denté.

8 : stratum moleculare ; 9 : stratum granulosum ; 10 : couche polymorphique.

11 : Fimbria ; 14 : sillon hippocampique ; 15 : subiculum ; 16 : plexus choroïdes

2-2 Réseaux synaptiques hippocampiques

2-2-1 Voies intrinsèques

Deux voies intrinsèques majeures ont été décrites : la voie tri-synaptique (ou perforante) et la voie directe. La majorité des résultats sont issus de travaux réalisés chez l'animal.

2-2-1-1 Voie tri-synaptique

Il s'agit d'un réseau constitué de quatre ordres de neurones reliés en série par trois synapses. L'afférence est issue du CE. Les cellules pyramidales de la couche II du CE projettent leur axone sur les dendrites des neurones de la couche granulaire du gyrus denté en perforant le subiculum (synapse 1, voie perforante). Les axones des cellules granulaires, appelées fibres moussues, projettent sur les dendrites des cellules pyramidales du CA3 et du CA4 (synapse 2). Ces dernières envoient leur axone principal vers le fornix, mais possèdent des collatérales, dont celles de Schaeffer qui relaient au niveau des dendrites des cellules pyramidales du CA1 (synapse 3). L'efférence finale issue du CA1 projette sur le fornix et le subiculum. Ce réseau illustre l'importance des collatérales de l'axone à l'origine de boucles récurrentes, collatérales qui ont historiquement été décrites dans l'hippocampe par Schaeffer. La description intégrée de ce réseau revient à Ramon y Cajal et Lorente de No (53). Malgré son ancienneté, ce circuit demeure toujours une source d'investigations, avec par exemple l'étude des collatérales récurrentes (54) (55), ou la mise en évidence au sein de ces synapses du phénomène de potentialisation à long terme (« Long Term Potentiation », LTP) (56).

2-2-1-2 Voie directe

Cette voie aussi a été initialement décrite par Ramon y Cajal. Les structures cérébrales dont est issue l'afférence et vers où projette l'efférence finale sont les mêmes que la voie tri-synaptique, mais ici les cellules pyramidales de la couche III du CE font directement synapse avec les dendrites des cellules pyramidales du CA1. Bien que longtemps considérée comme accessoire, la quantité des projections directes du CE sur

les cellules pyramidales du CA1 semble être comparable à celle des afférences provenant du CA3 via la voie indirecte (57)(58).

2-2-1-3 Autres voies

La place des cellules pyramidales du CA2 n'a été que peu décrite (59). Des travaux récents suggèrent une activation complémentaire directe par le CE, parallèlement aux cellules granulaires du gyrus denté, agissant comme une voie de suppléance de la voie tri-synaptique (60). Outre l'importance relative des différentes voies intrinsèques entre elles, le rôle prépondérant de tel ou tel secteur synaptique fait aussi débat. Le secteur du CA3 et le subiculum sont des zones de convergences intrinsèques et extrinsèques multiples, amenant certains auteurs à les considérer comme des aires d'intégration à part entière (55).

2-2-2 Projections extrinsèques

2-2-2-1 Vers la face interne du lobe temporal et le lobe pariétal

Le CE, déjà décrit comme une afférence des voies intrinsèques de la formation hippocampique, reçoit aussi une partie des afférences via le subiculum. Les CPR et le cortex parahippocampique (CPH) représentent une zone adjacente d'échange bidirectionnel entre le CE et les aires associatives corticales véhiculant les informations sensorielles multi-modales intégrées (61). Ces réseaux neuronaux à projections étendues ont montré un rôle déterminant dans la représentation spatiale de l'environnement (62) et l'encodage et le rappel mnésique épisodique (Howard, 1999), et possiblement sémantique (63). Schématiquement, le CPR est la zone d'échange entre le CE et la voie ventrale (voie du « what »), et le CPH entre le CE et la voie dorsale (voie du « where ») (64).

2-2-2-2 Vers le diencephale médial et le télencéphale basal

Le fornix est la zone d'échange essentielle entre la formation hippocampique et les structures diencephaliques médiales. Les axones principaux des cellules pyramidales du CA3, CA1 et du subiculum passent à travers l'alveus, puis la fimbria. Les fibres efférentes atteignent séparément les corps mamillaires, le noyau thalamique antérieur (les deux appartenant au circuit de Papez, complété successivement par le cingulum et le GPH) (65) et le noyau septal latéral. Les afférences joignant le fornix proviennent du noyau septal médian et du noyau de la bande diagonale de Broca (MS-DB). Les deux formations hippocampiques droite et gauche sont connectées réciproquement par l'intermédiaire des fibres commissurales du fornix. Enfin la formation hippocampique est également reliée à l'amygdale, au cortex orbito-frontal et au striatum ventral essentiellement via le subiculum (38).

3- LES RYTHMES INTRA-HIPPOCAMPIQUES IDENTIFIÉS AU COURS DU SOMMEIL

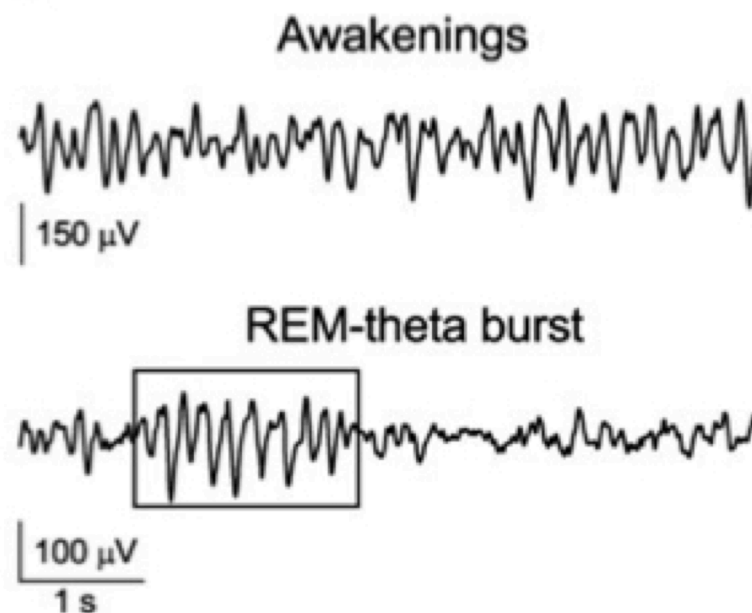
Les rythmes intra-hippocampiques ont été identifiés en utilisant différentes techniques d'acquisition du signal. Le développement chez l'animal puis chez l'Homme des microélectrodes a permis d'enregistrer les variations de potentiels électriques à l'échelle d'une population restreinte de neurones, de l'ordre du dixième de millimètre (potentiel de champ local, ou « local field potential », LFP), voire à l'échelle d'une seule cellule selon le tissu traversé et la configuration des neurones en son sein (activité unitaire extracellulaire, ou « unit activity », et potentiels transmembranaires) (66). Les microélectrodes sont plus rarement utilisées chez l'Homme, les macroélectrodes restant suffisantes pour la pratique clinique épiléptologique.

3-1 Les oscillations lentes (1,5-7 Hz)

Les rythmes électrophysiologiques hippocampiques durant le sommeil ont historiquement été décrits chez l'animal, avec une similitude relative entre les espèces. Les oscillations lentes hippocampiques du SP illustrent les premières cette difficulté d'extrapolation des données animales à l'Homme. Les oscillations lentes hippocampiques du SP ont été décrites au cours des années 1960 sous les termes de rythme thêta hippocampique ou d'activité lente rythmique (RSA pour « Rhythmic Slow Activity ») (67). Chez le rat, cette activité est caractérisée par une fréquence entre 5 et 10 Hz de puissance maximale en SP (68), avec un renforcement phasique de puissance durant les mouvements oculaires rapides (69)(70). Il existe une cohérence de phase et d'amplitude selon l'axe longitudinal de l'hippocampe (68), mais non selon la profondeur du potentiel de champ local, c'est-à-dire variable selon les couches cellulaires incluses dans le dipôle d'enregistrement et selon le secteur hippocampique considéré (CA1, CA3), gyrus denté et subiculum inclus (68)(71). Chez l'Homme, l'existence d'une activité de type RSA au cours du sommeil a été suggérée par Bodizs et collaborateurs (72), puis par Clemens et collaborateurs (73), à partir d'électrodes corticales juxta-hippocampiques ayant permis de mettre en évidence une activité continue plus lente entre 1,5 et 3 Hz de puissance significativement supérieure durant le SP comparativement au SWS (**FIGURE** Oscillations lentes hippocampiques durant le sommeil paradoxal). Cantero et collaborateurs ont clairement objectivé des oscillations

dans la bande thêta entre 4 et 7 Hz intra-hippocampiques, non continues survenant en bouffée durant le SP (74). La filiation entre ces oscillations lentes thêta hippocampiques survenant en bouffée durant le SP chez l'homme et les rythmes thêta continus en SP chez le rat n'a pas été strictement démontrée à ce jour.

FIGURE. Bouffées d'oscillations lentes thêta 4-7 Hz hippocampiques à la veille (« Awakenings») et durant le sommeil paradoxal (REM), enregistrées en SEEG (Cantero, 2003)



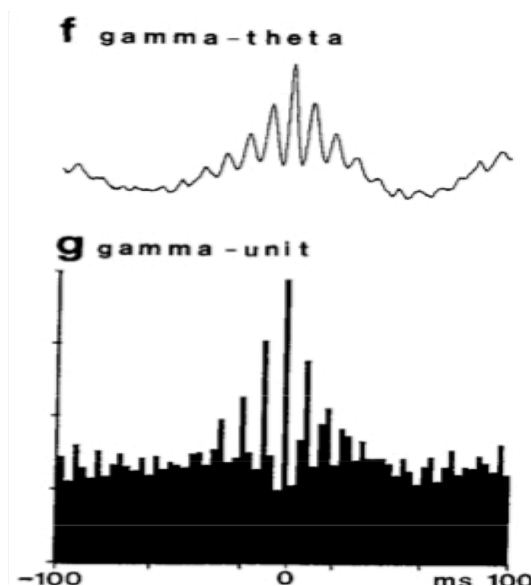
3-2 Les oscillations gamma (30-100 Hz)

L'étude des rythmes thêta hippocampiques chez l'animal s'est complétée par celle des oscillations gamma ou activités rapides de faible amplitude (« low-amplitude fast activity ») (68). La bande de fréquence des oscillations gamma reste débattue, s'étendant de 30 Hz (74), plus généralement 40 Hz, à 100 Hz (68)(75), 130 Hz (76), voire 150 Hz (77). Elles ont initialement été enregistrées avec une puissance maximale dans le secteur CA1 et surtout dans le hile du gyrus denté (68). Au cours du sommeil, la puissance des oscillations gamma dans l'hippocampe, à l'instar des oscillations lentes,

est apparue supérieure durant le SP comparativement au SWS tant chez l'animal (68) que chez l'Homme (73). À l'état de veille, il a été montré que les oscillations gamma sont modulées par les rythmes thêta hippocampiques et que la puissance maximale des oscillations gamma coïncide avec la déflexion positive des ondes thêta (68)(78) (**FIGURE** Oscillations gamma hippocampiques chez le rat durant le sommeil paradoxal). Par ailleurs, Montgomery et collaborateurs ont mis en évidence chez l'animal des variations de la synchronisation thêta/gamma parmi les secteurs de l'hippocampe selon la composante tonique ou phasique du SP (70). Il est important de préciser qu'au cours du sommeil humain la relation entre les oscillations gamma et les oscillations lentes 1,5–7 Hz reste controversée, probablement pour des raisons méthodologiques. En effet, l'équipe de Clemens a pu corrélérer des oscillations lentes continues de 1,5 à 3 Hz en SP détectées par ECoG avec des oscillations gamma pour une bande de fréquence optimale de 60 à 100 Hz (73), alors que l'équipe de Cantero, ayant objectivé en SP des oscillations lentes thêta de 4 à 7 Hz, néanmoins phasiques, détectées par SEEG, n'a pas réussi à démontrer de relation de phase avec les oscillations gamma alors définies de 30 Hz à 50 Hz (74).

FIGURE. Oscillations gamma hippocampiques chez le rat durant le sommeil paradoxal (Bragin, 1995)

Enregistrement du potentiel de champ local (LFP) (f) et de l'activité unitaire gamma (g) dans la région hilaire de l'hippocampe, à partir de microélectrodes hippocampiques.

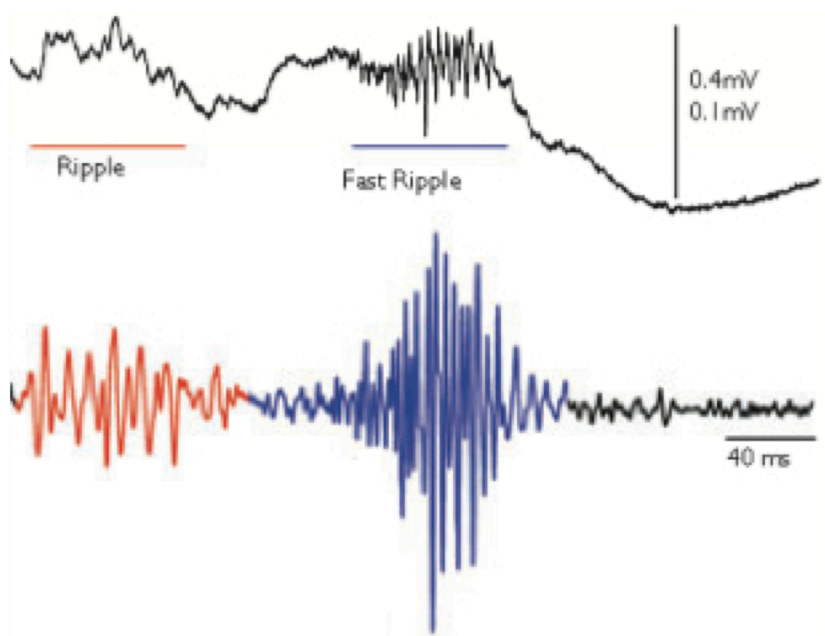


3-3 Les oscillations à hautes fréquences (80-600 Hz)

Les oscillations à haute fréquence (HFO pour « High Frequency Oscillations ») ont pu être observées dans l'hippocampe grâce à l'augmentation de la fréquence d'échantillonnage du signal acquis et à l'utilisation des microélectrodes. Les HFO sont divisées en « ripples » (80-250 Hz) et « fast ripples » (FR) (250-600 Hz) (**FIGURE** « Ripples » et « Fast Ripples »). Les bornes de ces deux bandes de fréquence varient selon les auteurs, dépendant essentiellement des filtres appliqués et du seuil établi pour séparer ces deux entités l'une de l'autre.

FIGURE. « Ripples » et « Fast Ripples » (Engel, 2009)

Au sein de l'hippocampe, les oscillations à haute fréquence se divisent classiquement en « Ripples » (80-250 Hz) (rouge) et « Fast Ripples » (250-600 Hz) (bleu).



3-3-1 « Ripples » (80-250 Hz)

La bande de fréquence des « ripples » de l'hippocampe a été initialement définie de 80 Hz à 150+/-10 Hz (79)(80)(81). Le Van Quyen et collaborateurs séparent parmi les HFO, les oscillations gamma plus lentes définies de 40 à 130 Hz, des « ripples » alors définis de 130 à 250 Hz (76). Les « ripples » sont reconnus comme étant la somme des potentiels post-synaptiques inhibiteurs (PPSI) des interneurons du segment CA1 de l'hippocampe et ne sont pas enregistrés dans le gyrus denté en condition physiologique. Il s'agirait d'une activité électrophysiologique considérée comme non pathologique - hors du gyrus denté, et indépendante de la zone épileptogène (ZE) (82)(83). Leur détection est possible par macroélectrodes chez l'Homme (82). Urrestarazu et collaborateurs ont pu les détecter en association dans plus de 80% des cas aux « sharp-waves » (voir section dédiée), visuellement ou après filtrages passe-haut successifs à 80 et 250Hz (fréquence d'échantillonnage à 2000Hz, filtre passe-bas à 500Hz) (84). Les « ripples » sont enregistrés avec un taux significativement plus important durant les phases de SWS comparativement au SP (76)(79)(84)(85), et sont couplés temporellement avec la déflexion positive des ondes lentes delta du neocortex (86)(87).

3-3-2 « Fast ripples » (250-600 Hz)

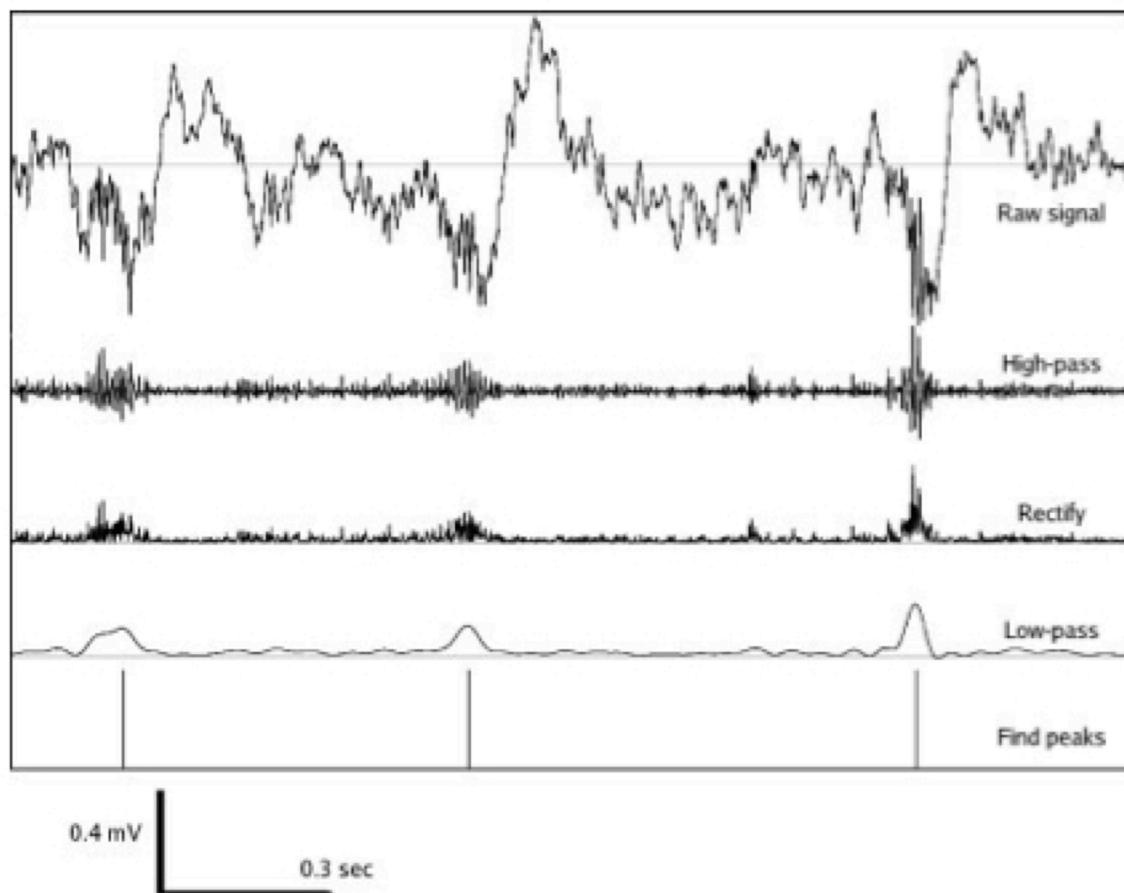
La borne inférieure des FR varie de 150 Hz (80) à 250 Hz (76)(83), et la borne supérieure des FR s'échelonne de 350 Hz (80) à 600 Hz (76)(83). Leur détection est également possible par macroélectrodes mais avec une occurrence rare (82). À l'instar des « ripples », les FR sont significativement plus associés au SWS comparativement au SP (76)(80)(83). Les FR, du fait de leur association quasi-exclusive à la ZE, et le cas échéant à une atrophie hippocampique ipsilatérale, ont été proposés comme biomarqueur d'épileptogénicité (80)(88)(89). Néanmoins, le caractère pathologique des HFO ne semble pas se résumer à la bande de fréquence, des « ripples » absents en condition physiologique pouvant être enregistrés dans le gyrus denté chez des rats avec un hippocampe rendu épileptogène par injection d'acide kainique, et des FR pouvant être associés à une moindre synchronisation des décharges neuronales comparés aux « ripples », voire être simplement considérés comme des harmoniques des « ripples » (83)(90).

3-4 « Sharp-waves » hippocampiques

Les « sharp-waves » (SPW) hippocampiques sont des événements caractéristiques de l'activité électrophysiologique intra-hippocampique (1) (**FIGURE** Complexe hippocampique « sharp-wave/ripple »). Il s'agit de grapho-éléments paroxystiques observés préférentiellement dans le CA1, résultant de la décharge synchrone des cellules pyramidales du segment CA3 de l'hippocampe (91). La durée de la déflexion du SPW chez le rat est, selon les auteurs, de 40ms à 120ms, ou de 70ms à 200ms (de Curtis, 2001). Leur fréquence de survenue est variable de 0,02 à 3 Hz (92), souvent en bouffée (93). Les SPW hippocampiques sont habituellement suivis d'une seconde déflexion de grande amplitude et de durée plus longue (93). Chez le macaque, la durée totale du SPW hippocampique est proche de 300ms (94). Les SPW hippocampiques sont associés au SWS et sont étroitement couplés à la phase dépolarisante des ondes lentes chez l'animal (86) et chez l'Homme. Il faut préciser que les résultats chez l'Homme (87) sont issus d'une extrapolation des données obtenues par l'étude des « ripples », très souvent associées aux SPW hippocampiques (84) et parfois regroupées sous le terme de complexe sharp-wave/ripple.

FIGURE. Complexe hippocampique « sharp-wave/ripple » (Skaggs, 2007)

Enregistrement chez le macaque par microélectrodes. 1^{ère} ligne : signal non filtré. 2^{ème} et 3^{ème} lignes : filtre passe-haut à 100 Hz. 4^{ème} ligne : filtre passe-bas à 20 Hz. Le « sharp-wave » se décrit sur la 1^{ère} ligne. L'image la plus typique est ce dernier grapho-élément présentant une déflexion ample vers le bas, à front raide, surmodulée par un « ripple », suivie d'une déflexion vers le haut prenant un aspect plus arrondi avant de rejoindre plus lentement la ligne de base. La durée du « sharp-wave » peut atteindre 300 ms.



3-5 Les fuseaux du sommeil

Les fuseaux du sommeil ou « spindles » sont des activités phasiques physiologiques du SL dont l'apparition à l'EEG de surface signe l'entrée en stade N2 (19). Il s'agit d'une activité sinusoïdale phasique de fréquence 11 à 16 Hz, d'une durée minimale de 500ms, aisément détectable sur l'EEG de surface, mais aussi par ECoG dans les régions post-centrales (puissance maximale à 14 Hz) et pré-frontales (puissance maximale à 12 Hz) (95). Cette activité rythmique est sous la dépendance du noyau réticulaire du thalamus projetant sur les neurones thalamo-corticaux, présentant un mode de décharge de potentiels d'action variable selon l'état de polarisation de leur potentiel transmembranaire : hyperpolarisés durant le sommeil, ils présentent en effet un patron de décharge en bouffée, rythmique, à l'origine des fuseaux du sommeil (96). La présence de fuseaux du sommeil physiologiques dans l'hippocampe a longtemps été controversée car des activités de morphologie semblable ont été détectées simultanément avec des décharges de pointes dans des hippocampes épileptogènes (97). Néanmoins, Andrillon et collaborateurs ont pu détecter par macroélectrodes une activité typique de fuseaux durant le SL dans 9 des 23 voies hippocampiques disponibles, dont une majorité en dehors de la zone épileptogène, mais de survenue plus rare et de fréquence plus variable entre 9 et 16 Hz comparativement aux autres régions néocorticales (98).

3-6 Problématique

La plupart des études précédentes se sont focalisées sur une activité électrophysiologique spécifique (par exemple : complexes « sharp-wave/ripple » ou fuseaux du sommeil) ou sur une bande de fréquence particulière (par exemple : activité thêta ou oscillations gamma), en les comparant souvent de manière quantitative selon une dichotomie SL/SP. Rares sont les études bien menées, offrant un aperçu global de l'évolution pendant le sommeil du signal intra-hippocampique, et notamment dans les bandes « physiologiques », c'est-à-dire visibles par le clinicien SEEG. Par ailleurs à notre connaissance, dans l'hippocampe, la distinction au sein du SL des stades N2 et N3, n'a pas fait l'objet d'une description électrophysiologique systématique. Dans ce contexte, nous avons mené, au sein du service de Neurologie du CHU de Nancy, une étude électroclinique prospective à partir d'enregistrements simultanés SEEG et EEG réalisés au cours d'une nuit, afin de décrire visuellement le signal intra-hippocampique à l'éveil et durant les stades N2, N3 et SP. Cette analyse élémentaire visuelle a été complétée par une analyse spectrale comparative afin de dégager des spécificités propres à chacun des stades du sommeil.

DEUXIÈME PARTIE: ÉTUDE CLINIQUE

INTRA-HIPPOCAMPAL ELECTROPHYSIOLOGICAL ACTIVITIES ACROSS THE
DIFFERENT STAGES OF SLEEP: A SIMULTANEOUS SEEG-POLYGRAPHIC STUDY

1 - INTRODUCTION

György Buzsáki compared the relationship of the hippocampus with the neocortex, that of a librarian with its library (1). The ability of the hippocampus to contextualize the neural input message in time and space, makes it possible not only to store information, to recover it, but also to update it and to create an individual identity based on the experience (2)(3)(4)(5). Now it was clearly shown that the activity and functions of the hippocampus are modulated by sleep. For example, in rats, the sequence of discharge of hippocampal neurons that occurred during a space exploration was reactivated during both non-rapid eye movement (NREM) and rapid eye movement (REM) sleep (2)(6)(7)(8)(9)(10). This same phenomenon of memory consolidation, called "hippocampal replay", was also highlighted in positrons emission tomography (PET) in healthy volunteers during slow-wave sleep (SWS), the night following a mnemonic episodic learning task (11). In human pathology, patients with medial temporal lobe epilepsy (MTLE), frequently involving the hippocampus (12), exhibited a more fragmented sleep and seizures occurred more frequently during NREM stage N2 sleep than in REM sleep, with a greater risk of generalization (13)(14).

However, these encouraging results suffer from speculative explanation. Moreover, understanding the interactions between the functions of the hippocampus and sleep necessarily requires an accurate description of the electrophysiological rhythms across the different states of vigilance. The use of intracerebral electrodes in the surgery of epilepsy (15) has provided a unique window on the electrophysiological activity of the hippocampus in situ and in vivo, also during sleep. Bodizs and coworkers first suggested the existence in human REM sleep of a slow oscillation similar to the well-known rodent hippocampal theta rhythm (72). Based on electrocorticography (ECoG) using subdural electrodes placed in the vicinity of the hippocampus, they found a relative delta 1.5-3 Hz power significantly higher during REM sleep compared to SWS. Cantero and coworkers clearly reported short bursts of non-continuous intra-hippocampal oscillations in the theta band between 4 and 7 Hz in stereo-electroencephalography (SEEG) during REM sleep (74). Well-established in animals (68), the relationship between these REM sleep slow oscillations widely ranging from 1.5 to 7 Hz and the gamma oscillations, also called "low-amplitude fast activities",

remains controversial in humans, possibly due to methodological reasons. Indeed, Clemens and coworkers were able to correlate continuous REM sleep slow oscillations from 1.5 to 3 Hz detected by ECoG with gamma oscillations for an optimal frequency band ranging from 60 to 100 Hz (73), while Cantero and coworkers, who reported a phasic theta activity ranging from 4 to 7 Hz detected by SEEG, failed to demonstrate a phase relationship with gamma oscillations. It is important to note however that gamma oscillations in this latter study were strictly defined from 30 to 50 Hz (74). Le Van Quyen included gamma oscillations within the high frequency oscillations (HFO), comprising the ripples (80-250Hz) and the fast ripples (FR) (250-600Hz) (76). HFO, regardless of their relationship with the anatomical and functional integrity of the hippocampus (83)(88), were detected in significantly greater quantities during SWS compared to REM sleep (80)(81)(82). It is interesting to note that, by analogy with the relationship between REM sleep, slow oscillations and gamma oscillation, the ripples showed a close temporal coupling with the positive deflection of slow delta waves of the neocortex during SWS (87). At a cellular level resolution, the ripples were identified as the result of the interaction between pyramidal cells and inhibitory interneurons in the sector 1 (CA1) of Cornu Ammonis (CA) area of the hippocampus (1). Recurrent collaterals, also called Schaeffer's collaterals, emerging from the CA3 pyramidal cells, activate these interneurons. Their synchronous firing results locally in a specific-shaped paroxysm, named "hippocampal sharp-wave (SPW)", which is characteristic of the intra-hippocampal activity. Urresterazu and coworkers observed during SWS that more than 80% of the ripples were associated with hippocampal SPW (84). Finally, the presence of physiological sleep spindles in the hippocampus remains controversial: first, the hippocampal cortex is devoid of direct thalamic afferent; second a study based on ECoG, did not detect sleep spindle (12-16Hz) with "Fast Fourier Transform" (FFT) spectral analysis (99), and finally, activities with spindle-like morphology were detected simultaneously with discharges of spikes in epileptogenic hippocampus, both during NREM and REM sleep (97). However, Andrillon and coworkers were able to detect by macroelectrodes typical sleep spindles during NREM sleep in 9 of the 23 available hippocampal channels, mostly outside the epileptogenic zone (EZ). These spindles occurred less frequently and with an extended frequency range from 9 to 16 Hz compared to other neocortical areas (98).

These previous studies have mainly focused on a unique frequency band, characterizing and quantifying the power of the related global activity (or the specific frequency-related transient) in a comparative manner according to NREM and REM sleep. Moroni and coworkers, still keeping this NREM/REM sleep dichotomy, proposed a time-frequency-based descriptive analysis of a wide frequency spectrum divided into the so-called "physiological" bands (50). This method offers the advantage of clarifying the everyday SEEG visual analysis on global changes of power of the hippocampal SEEG signal in the major physiological frequency bands during the successive NREM-REM cycles. This gives an approximate reflect of the time course of the visually dominant frequency bands, as usually appreciated by assessing the background activity. Overall, the signal power was found to be lower during REM sleep compared to NREM sleep for all studied frequency bands, with a lower relative decrease in the VLF (for "Very Low Frequency" 0.5-1Hz) and beta frequencies (15.1-30Hz). This latter study provided a didactic description of the time course of hippocampal signal during sleep. However, in the absence of appropriate statistical comparison, these findings still need a proper confirmation.

In this context, the purpose of our work was to describe the electrophysiological activity of the hippocampus across the states of vigilance in patients with drug-resistant extra-hippocampal focal epilepsy explored by SEEG. We first conducted a comprehensive visual analysis of the hippocampal signal, in order to assess from a clinical point of view, the evolution of the background activity and other relevant activities during the different states of vigilance. Secondly, we performed a spectral analysis of the SEEG signal and searched for interactions between sleep cycles, sleep stages and frequency bands, which could explain the time course of the SEEG signal power. Unlike previous studies, the visual and spectral analysis took into account NREM stage N2, NREM stage N3 and REM sleep, thus providing a finer resolution of the sleep stages compared to the standard NREM/REM dichotomy. Moreover, we also took into account the complex hierarchical structure of the data to carry out relevant and robust statistical analyzes.

2 - METHODS

2-1 Patients

From August 2012 to June 2013, of 15 patients undergoing SEEG with intra-hippocampal electrodes for drug-resistant focal epilepsy in the Nancy University Hospital, 10 patients were consecutively included according to the following criteria: they had at least one explored hippocampus (i) without any structural abnormality in magnetic resonance imaging (MRI), and (ii) with no ipsilateral metabolic abnormalities identified by PET with fluorine-18 fluorodeoxy-glucose ($[^{18}\text{F}]\text{FDG}$). The goal of SEEG was to best delineate the EZ to propose a potential curative surgical resection (15). Six patients were finally analyzed in the study of the intra-hippocampal physiological sleep according to the following criteria: (i) EZ sparing the ipsilateral hippocampus, (ii) no disturbed background activity of ipsilateral hippocampal SEEG signal, (iii) rare or no ipsilateral hippocampal interictal paroxysmal activity, (iv) at least 2 full sleep cycles, and (v) absence of any comorbid sleep disorders as assessed by a systematic structured screening (narcolepsy with or without cataplexy, sleep apnea, restless legs, chronic severe insomnia, severe psychiatric disorder). All patients gave their written informed consent to participate to the study.

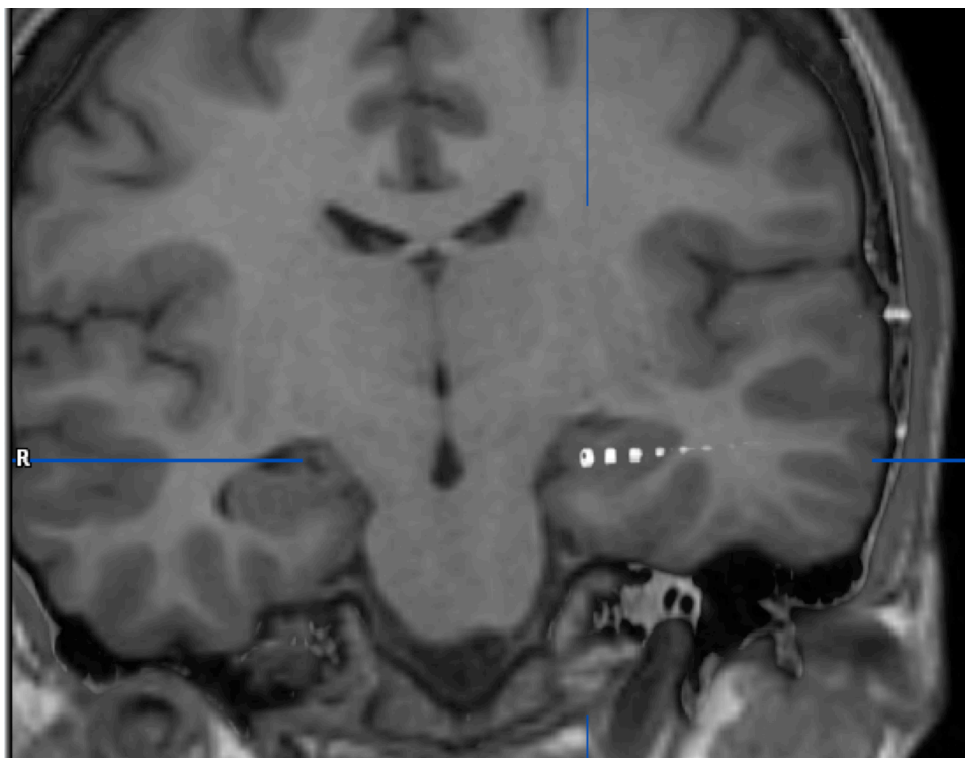
2-2 Stereotactic placement of electrodes and SEEG / EEG recordings

2-2-1 SEEG

The intracerebral electrodes were composed of 5-18 circular contacts, each one with a diameter of 0.8 mm, a contact length of 2mm and an intercontact distance of 1.5 mm (Medical Dixi©, Besançon, France). Stereotactic placement of the intracerebral electrodes was performed as follows: after induction of general anesthesia, a stereotactic frame was positioned on the patient's head (Leksell G-frame©, SA Elekta, Stockholm, Sweden) and a stereotactic MRI was carried out (3D SPGR T1-weighted sequence, TR: 20 ms, TE: 6 ms; 512x512 matrix, with double intravenous injection of gadolinium; Signa© 1.5 Tesla, General Electric Medical Systems, Milwaukee, United

States of America). MRI data were imported into a computer-assisted stereotactic unit (Leksell Surgiplan©, Elekta S.A, Stockholm, Sweden) and the trajectories of electrodes were calculated in accordance with the pre-surgical schema, taking care to avoid any vascular structure (100). A post-surgical stereotactic MRI or CT-scan was carried out and fused with pre-operative MRI to determine the exact placement of each electrode (101). Each patient had at least one contact located unambiguously in the anterior part of the CA1 of the hippocampus (see **FIGURE 1**). The referential electrode was a cup-shaped surface electrode (Impedance <5Kohms), placed in FPz position according to the International 10/20 system (102). The SEEG signal was recorded on a 128-channel amplifier at a 512Hz sampling rate (2 SD LTM 64 Headbox©, Micromed, Italy; analog high-pass filter: 0.5 Hz; digital low-pass filter: 231.5 Hz; precision conversion: 22 bits). The SEEG data were stored on SEEG server through SystemPlus Evolution© software (Micromed, Italy).

FIGURE 1. Medial contacts of the left (') hippocampal (B) electrode of patient Ge. The blue target aims the contact B'1, within the Gyrus Dentatus. Contact n°4 was unambiguously located in CA1 and was thus selected for the spectral analysis.



2-2-2 EEG

The placement of surface EEG electrodes was based on the international 10/20 system (C3, C4, O1, O2, T3, T4, with Fz as a referential electrode, impedance <5Kohms). Two bipolar electrodes, respectively placed 1cm below the left outer canthus (EOG 1), and 1cm above the right outer canthus (EOG 2), recorded the electrooculogram (EOG). Two chin bipolar electrodes recorded the electromyogram (EMG). The EEG, EOG and EMG surface signal was recorded on ambulatory polysomnograph device at a 256Hz sampling rate (Morpheus©, Micromed, Italy). The polysomnograph was strictly time-synchronized to the acquisition SEEG platform. Polysomnographic data were saved on SD memory card and then transferred to the storage server through SystemPlus Evolution© software (Micromed, Italy).

2-3 Procedure

The intracerebral implantation was performed on day 1 and the simultaneous SEEG/ EEG recording took place at night between day 2 and day 3. The polysomnograph was calibrated and synchronized in time with the acquisition SEEG platform on day 2 at 09:00 PM. Then patients switched the light off as they wish. The following morning on day 3, the polysomnograph was shut off at 06:00 AM and SEEG and polysomnographic data were transferred to the storage server.

2-4 Visual analysis of EEG/SEEG recordings.

2-4-1 EEG

Sleep was scored in 30 seconds epochs according to the 2007 criteria of the American Academy of Sleep Medicine (AASM) (19). For each state of vigilance, an uninterrupted succession of unambiguous epochs was selected and named as a “segment”. Each segment referred to the following states: Wakefulness at rest with closed eyes (W), NREM stage N2 (N2), NREM stage N3 (N3), REM sleep (REM). As sleep

stages are gathered together into cycle, and cycles come one after another across the night, supplementary segments were selected for additional cycles. Sleep segments were coded with the corresponding cycle and the corresponding stage (e.g: C2N3 was used to code the segment of successive epochs of NREM stage N3 from the second sleep cycle C2).

2-4-2 SEEG

2-4-2-1 Determination of the EZ

The delineation of EZ was based on the 24h/day SEEG and video recording visual analysis. The EZ has been delineated by the contacts from which the rhythmic discharges of spikes, occurring during spontaneous seizures or local electrical stimulation, were recorded as the earliest and the highest frequency (103). This served to exclude hippocampus involved in the EZ from further analysis.

2-4-2-2 Characterization of intra-hippocampal activity during sleep

The visual analysis was carried out using a bipolar montage between adjacent contacts of the hippocampal electrode within the hippocampus.

2-4-2-2-1 Background activity

Physiological background activity was visually characterized based on the following frequency bands: delta (1-4Hz), theta (4-8Hz), alpha (8-13Hz), beta (13-30Hz). The main frequency band, the shape of waveforms, the amplitude, the distribution, the stability and any distinctive features of the signal were assessed.

2-4-2-2-2 Transient events

A paroxysm was defined as a transient single wave or complex that begins abruptly, clearly standing out against the background activity, reaches maximum

amplitude (at least twice the background activity) rapidly, and disappears suddenly (104)(105). The shape, duration, amplitude, and distribution of the paroxysms were appreciated. The typical sleep spindle was defined as a paroxysmal activity made of waveforms with a duration of >500ms, a frequency range between 11 and 16Hz (usually between 12 and 14Hz), and a gradually increasing and then decreasing amplitude, giving a so-called “waxing-and-waning” aspect (105).

2-4-2-2-3 Interictal epileptic paroxysmal activity

The interictal epileptic paroxysmal activity was defined according to the criteria defined in (104)(105) . All traces were visually analyzed by experienced epileptologists (LM, JPV). Two additional hippocampus were excluded from the analysis based on the presence of abundant inter-ictal paroxysmal activity.

2-5 Spectral analysis of SEEG signal

Acquisition files were converted to ASCII files to be handled with MatLab© software (MatLab 7.0, The Mathworks, Inc.). Only the referential signal from the contact most strictly located within the CA1 of the hippocampus was analyzed. For each sleep segment, time-frequency analysis of the absolute energy was performed based on dyadic-type wavelet decomposition with a sliding window of 5 seconds. The frequencies were grouped into the following four physiological bands: delta (1-4Hz), theta (4-8Hz), alpha (8-13Hz) and beta (13-30Hz). For all the patients and for all the sleep segments, a set of values of the absolute power was obtained, divided into the four physiological frequency bands.

2-6 Statistical analyzes

Multiplicative effects (ratios) were studied by modeling the logarithmic transformations of measured powers. A multivariate mixed model was formulated to integrate the hierarchical structure of data clustered in measures (defined as the simultaneous measurement of the powers in the four frequency bands of interest) and patients: a random effect on Y-intercept nested in measures and patients was defined (the variability of the power was divided up between-patients variability, within-patient and between-measures variability, and within-measure variability). Fixed effects for the cycles, the stages and the frequency bands were studied. Two-way interactions were looked for between the fixed effects (cycle-stage, stage-band, cycle-band). Only the significant interactions were kept for the final model. The global significance of the different variables and interactions was tested for a 5% α cut-off. Due to interactions, effects for the cycles and effects for the stages were expressed by calculating the appropriate contrasts. For each contrast of the considered effects (cycle effects and stage effects), a Bonferroni correction was used to assess the significance of the effects and to compute their confidence intervals. Statistical analyzes were performed with the version 3.0.2 of R CRAN© software (106).

3- RESULTS

3-1 Patients

The six analyzed hippocampus (left-sided: 3) belonged to six different patients (male: 3, median age: 32.5 years, age range: 23-37 years). None had an associated sleep disorder. The clinical characteristics of the six analyzed patients are reported in **Table 1**. All six patients had no more than 2 full sleep cycles, so only the segments W, C1N2, C1N3, C1REM, C2N2, C2N3 and C2REM were selected for analysis. The mean duration of the selected segments was 639,9 s (min-max: 15-3345 s) (see **Table 2**).

TABLE 1. Clinical data of the six analyzed patients

PATIENT	SEX	AGE (y)	AED	mg/day	AD	CONTACT	EZ
Da	M	33	Oxcarbazepine Pregabalin	1200 0	Propofol Ultiva Paracetamol	B2 B3 B4 B5	T*
Ep	F	29	Levetiracetam Phenobarbital	1000 100	Propofol Ultiva Paracetamol Nefopam Domperidone	B'1 B'2 B'3 B'4	TPj
Ge	F	36	Eslicarbazepine	0	Propofol Ultiva Paracetamol Morphine Droleptan	B'1 B'2 B'3 B'4 B'5	STG
Or	M	32	Carbamazepine Lincosamide Pregabalin Lamotrigine	200 200 100 100	Propofol Ultiva Paracetamol Nefopam Hydroxyzine	B'3 B'4 B'5	T*
Pe	F	37	Lamotrigine Pregabalin Escitalopram	250 50 15	Propofol Ultiva Paracetamol Nefopam	B1 B2 B3	O
Va	M	23	Eslicarbazepine Lincosamide Clobazam	600 400 15	Propofol Ultiva Paracetamol Nefopam	B1 B2 B3 B4 B5	T*

* controlateral to the analyzed contacts

F: Female ; M: Male; T: Temporal; O: Occipital; STG: Superior Temporal Gyrus; TPj :
Temporo-Parietal junction ; AED: Antiepileptic Drugs during the night; AD: Anesthetic
Drugs during surgery the day before; EZ: Epileptogenic Zone; y: years

TABLE 2. Duration of the selected segments for the six analyzed patients

CYCLE	STAGE	DURATION (in seconds)						TOTAL	mean	SD
		Da	Ep	Ge	Or	Pe	Va			
C1	N2	770	435	740	480	400	575	3400	566,7	157,5
	N3	200	2040	1830	30	255	3345	7700	1283,3	1335,9
	REM	15	330	150	830	25	575	1925	320,8	326,9
C2	N2	470	985	1080	450	660	1120	4765	794,2	305,2
	N3	210	625	710	950	285	1320	4100	683,3	415,5
	REM	20	325	420	260	250	215	1490	248,3	133,2
W		300	270	485	480	340	1620	3495	582,5	516,3
TOTAL		1985	5010	5415	3480	2215	8770	26875		
mean		283,6	715,7	773,6	497,1	316,4	1252,9		639,9	
SD		266,3	634,2	549,6	314,4	191,3	1043,2			635,4

SD : Standard deviation

3-2 Visual analysis of the hippocampal activity across the states of vigilance

An overview of the visually distinctive characteristics of the hippocampal activity across the states of vigilance is summarized in **TABLE 3**.

3-2-1 W Segments

During the W segments, the background activity appeared mainly in the theta frequency band ranging from 6 to 7 Hz (min-max: 5-8 Hz), with a differential amplitude from 200 to 250 μ V (min-max: 130-300 μ V). The background activity was frequently modulated by a supplementary non-paroxysmal activity for a few seconds (min-max: 0.5-5 s), in the alpha-beta frequency band ranging from 11 to 14 Hz (min-max: 8-20 Hz), and with a differential amplitude of about 200 μ V (min-max: 150-300 μ V). Amplitude was lower in the boundary between CA and the Gyrus Dentatus (GD) (the most medial contacts) (see **FIGURE 2**)

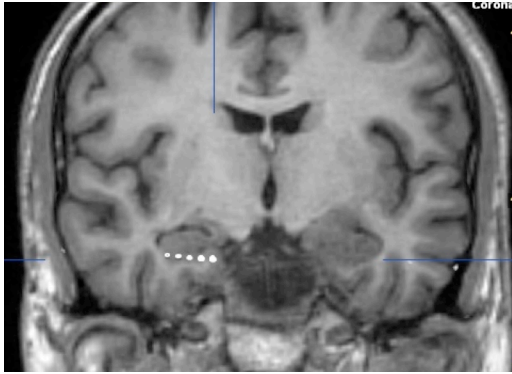
TABLE 3. Summary of the visual electrophysiological patterns of the hippocampal activity across the different states of vigilance

States	W	N2	N3	REM	
Background					
				within CA	near GD
Main frequency band (range)	theta (6-7 Hz)	delta (3 Hz)	delta (2-3 Hz)	delta (1.5 Hz)	delta (2-3 Hz)
Mean differential amplitude range	200-250 μ V	300-500 μ V	300-500 μ V	300-400 μ V	250-375 μ V
Frequency band (range) of the modulating activity	alpha-beta (8-20 Hz)	theta (4-8 Hz)	delta (1-1.5 Hz)		
Distinctive features	rich and miscellaneous waveforms			monomorphic aspect	
	lower amplitude near GD			<i>bell-shaped</i>	
Transients					
Sleep spindles	0	++/+++ *		+*	
SPW-shaped paroxysms	0	++	+++	+	

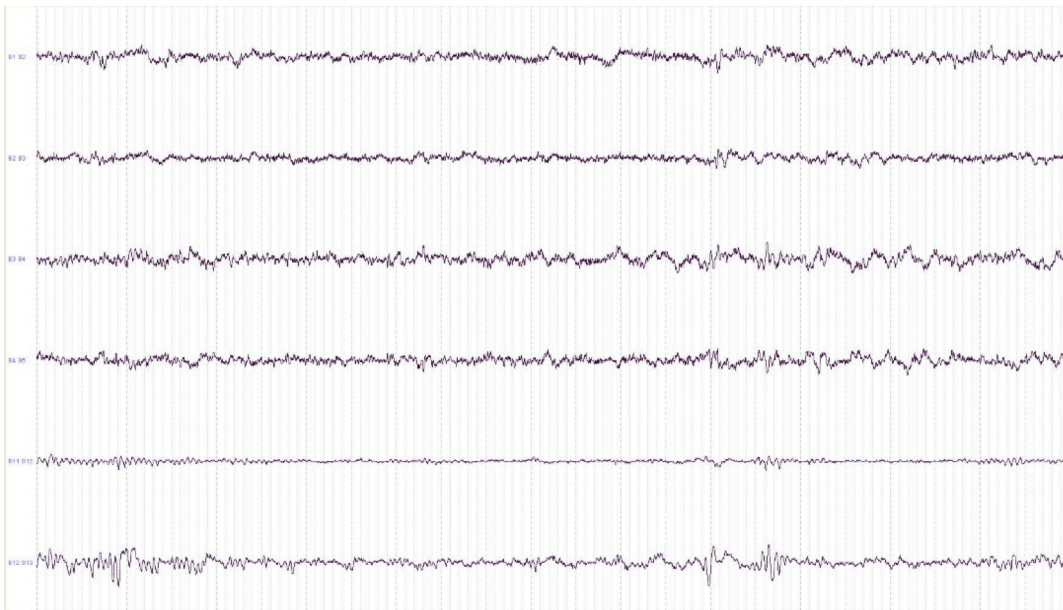
CA: Cornu Ammonis; GD: Gyrus Dentatus; 0: none; +: rare; ++: often; +++: very often ;
 *(except patient Or)

FIGURE 2. W Segment of patient Da.

Only the contacts n° 3, 4 and 5 of the electrode B are within the hippocampus. The main frequency ranges from 5 to 7 Hz, but appears continuously modulated by faster alpha-beta-ranged supplemental activities.



From top to bottom: B1-2; B2-3; B3-4; B4-5; B11-12; B12-13.



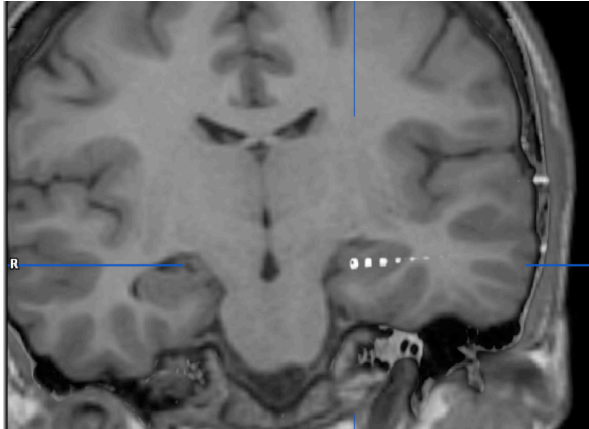
3-2-2 N2 and N3 Segments

3-2-2-1 Background activity

During N2 segments, background activity appeared continuous, mainly in the delta frequency band at about 3 Hz (min-max: 2-4 Hz), and with a differential amplitude ranging from 300 to 500 μV (min-max: 260-500 μV) (see **FIGURE 3**). This activity was continuously modulated by a non-paroxysmal activity in the theta but very variable frequency band (min-max: 4-8 Hz), with a differential amplitude of about 200 μV (min-max: 160-250 μV). Amplitude remained lower in the boundary between CA and GD (typically contacts n°1 and n°2). During N3 segments, background activity appeared similar but sometimes changed into a non-paroxysmal activity during a period of 2 or 3 seconds, in a slower delta band frequency of about 1 Hz (min-max: 1-1.5 Hz), and with a differential amplitude of about 600 μV (min-max: 440-800 μV) (see **FIGURE 4**).

FIGURE 3. N2 segment of patient Ge: overall background activity

The contacts n°2, 3 and 4 of the electrode B' are located within the hippocampus. Note that amplitude near GD (B'1-2) is lower than within CA (B'3-4; B'4-5).



From top to bottom: B'1-2; B'2-3; B'3-4; B'4-5; B'12-13; B'13-14.

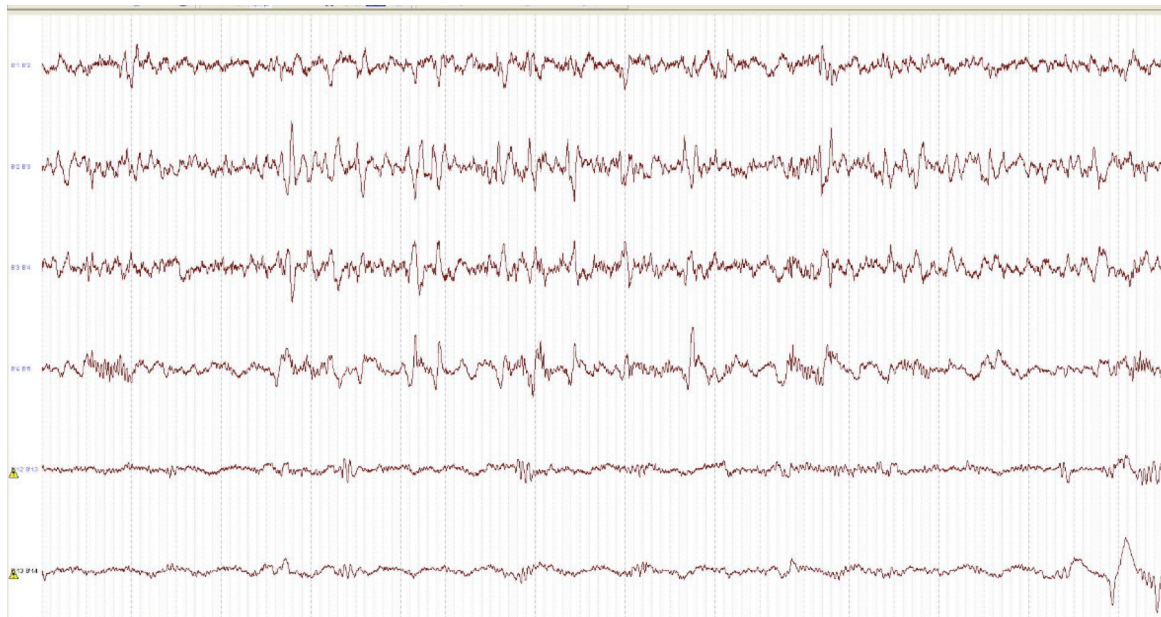
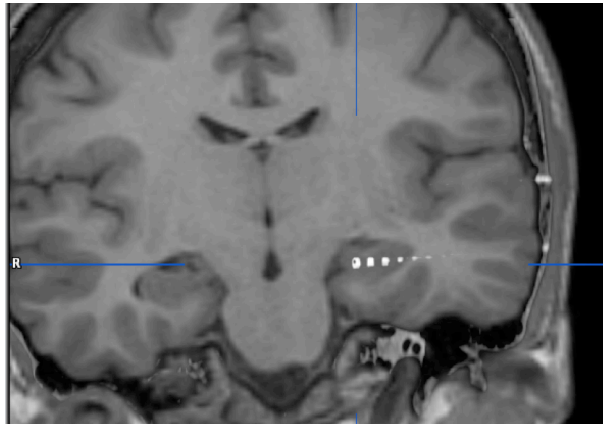
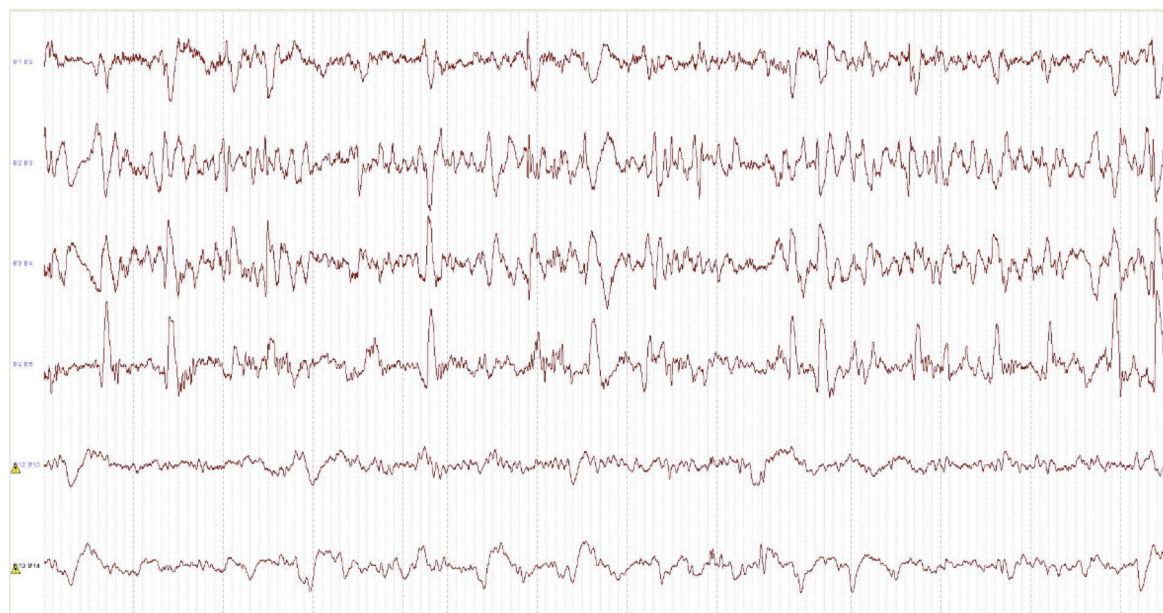


FIGURE 4. N3 segment of patient Ge: overall background activity

The contacts n°2, 3 and 4 of the electrode B' are located within the hippocampus. Neocortical slow-waves are identified in B'12-13 and B'13-14 channels.



From top to bottom: B'1-2; B'2-3; B'3-4; B'4-5; B'12-13; B'13-14.



3-2-2-2 Sleep spindles

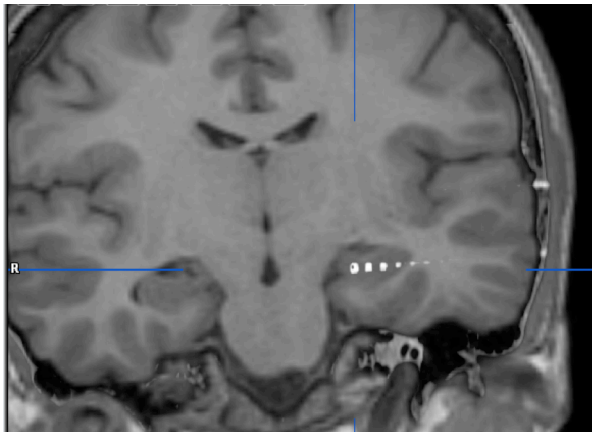
For all but one patients (Or), typical sleep spindles were noted during segments N2 and N3 with a variable abundance. The spindles were preferentially identified on the contacts located in the most lateral contacts within the hippocampus (typically contacts n°4 and n°5). Their occurrence was not consistently associated with a typical cortical spindle (see **FIGURE 5**).

3-2-2-3 SPW-shaped paroxysms

Original paroxysms with common characteristics were identified both during N2 and N3 segments. The shape looked like a SPW, with a duration close to 200-260 ms (min-max: 80-340 ms). The amplitude varied across patients and visualized channels, but still remained very high, ranging from 1300 to 1500 μ V (min-max: 1200-2500 μ V). The maximum amplitude was obtained from the most lateral contacts, corresponding to the CA. The polarity of the paroxysms was 180° phase shifted in the contacts exploring the transitional regions between the hippocampus and GD (e.g: 180° phase shifted paroxysm from B'4-5 channel to B'1-2 channel) (see **FIGURE 6**). Such paroxysms could be detected with a discontinuous periodic occurrence, including 3 or 4 successive paroxysms occurring at a frequency of about 1 Hz (max: 2.4 Hz for patient Ge). These paroxysms were sometimes associated with a neocortical or hippocampal sleep spindle, but without an obvious systematic co-occurrence with a cortical K-complex. SPW-shaped paroxysms appeared more abundant during N3 compared to N2.

FIGURE 5. N2 segment of patient Ge with spindle analysis.

The contacts n°2, 3 and 4 of the electrode B' are located within the hippocampus. FFT analysis of the sleep spindle shows a peak of the power at 13 Hz, with a typical waxing-and-waning aspect. The sleep spindle is obviously detected in CA. A neocortical sleep spindle is also identified in B'12-13 and B'13-14 (amplitude was modified).



From top to bottom: B'1-2; B'2-3; B'3-4; B'4-5; B'12-13; B'13-14.

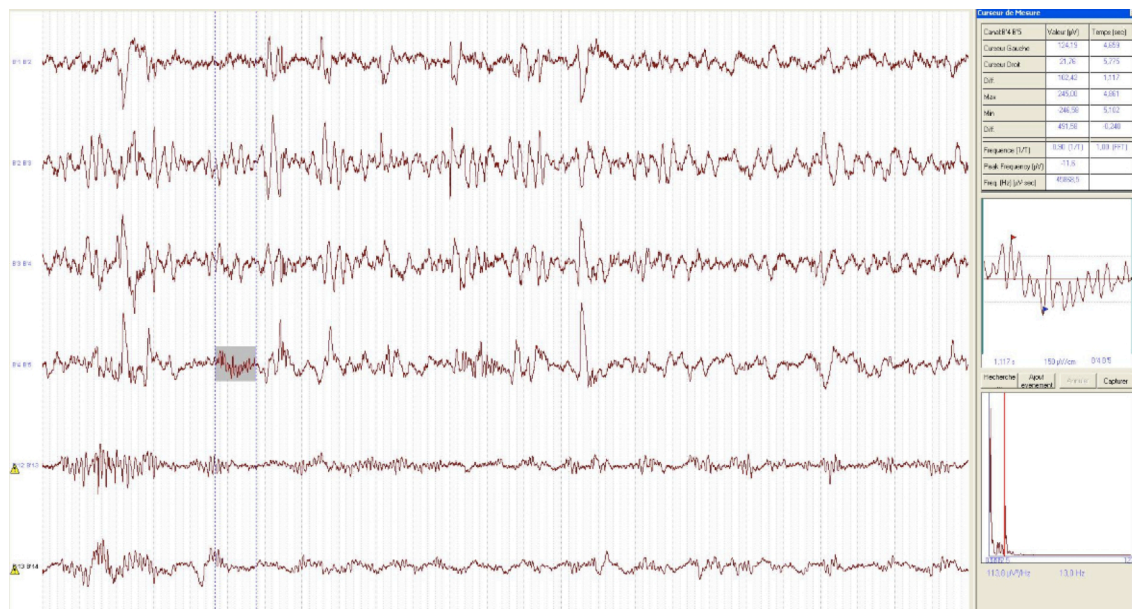
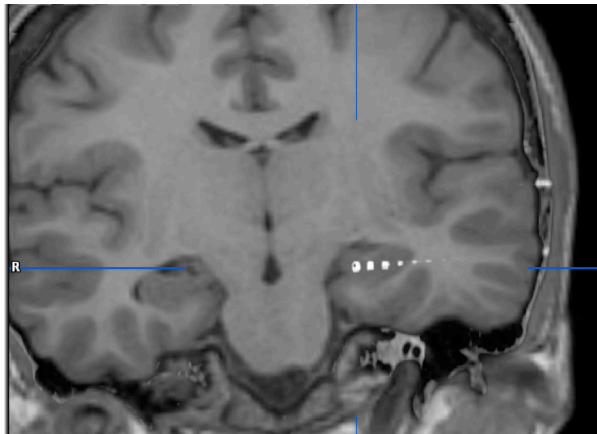
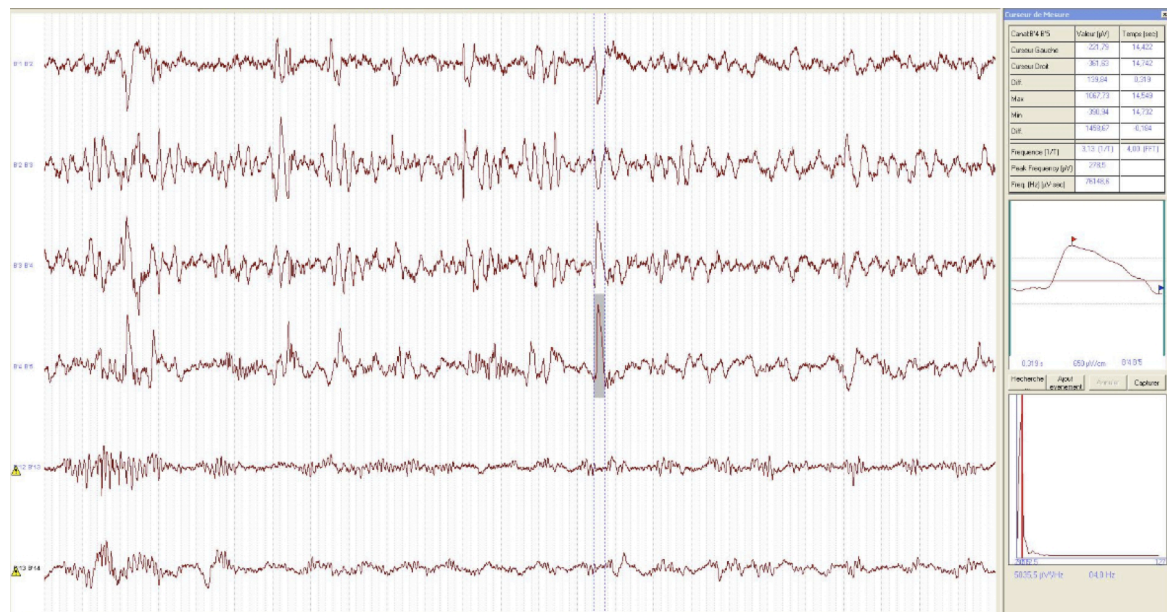


FIGURE 6. N2 segment of patient Ge with SPW-shaped paroxysm analysis

The contacts n°2, 3 and 4 of the electrode B' are located within the hippocampus. FFT analysis of the SPW-shaped paroxysm shows a duration of 320 ms and a differential amplitude of 1460 μ V. Note the inverted polarity between B'4-5 channel and B'1-2 channel.



From top to bottom: B'1-2; B'2-3; B'3-4; B'4-5; B'12-13; B'13-14.



3-2-3 REM Segments

3-2-3-1 Background activity

During REM segments, the background activity appeared continuous with two different descriptions, depending on subregions of the hippocampus.

3-2-3-1-1 From the Cornu Ammonis

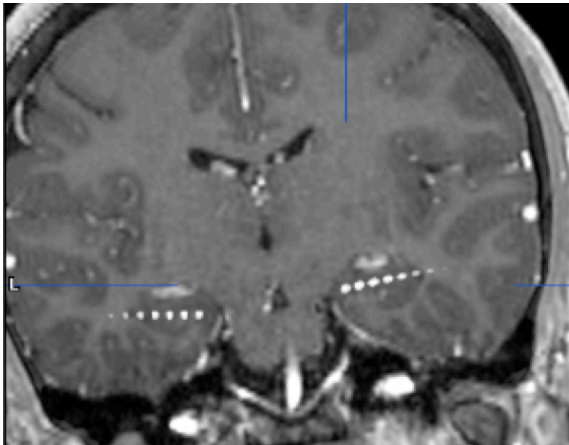
The background activity was characterized by a delta frequency band at about 1.5 Hz (min-max: 1.3-1,6 Hz). This activity had a regular and monomorphic shape, sometimes with a rounded roof, giving an aspect of bell (see **FIGURE 7** and **FIGURE 8**). The differential amplitude ranged from 300 to 400 μV (min-max: 160-650 μV).

3-2-3-1-2 Near the Gyrus Dentatus

The background activity was in the delta frequency band too, but with a noticeably faster frequency mean, ranging from 2 to 3 Hz. The aspect was less monomorphic and less stable than that of the CA. The differential amplitude was measured between 250 and 375 μV (min-max: 100-650 μV).

FIGURE 7. REM segment of patient Va.

The contacts n°3, 4, 5 and 6 of the electrode B' are located within the hippocampus. B'5-6 recorded the activity within CA, whereas the medial contacts are near the GD. CA exhibits low-delta bell-like waveforms. Note the theta-alpha-ranged mixed frequencies of the neocortical signal recorded in B13-14.



From top to bottom: B'2-3; B'3-4; B'4-5; B'5-6; B'9-10; B'13-14.

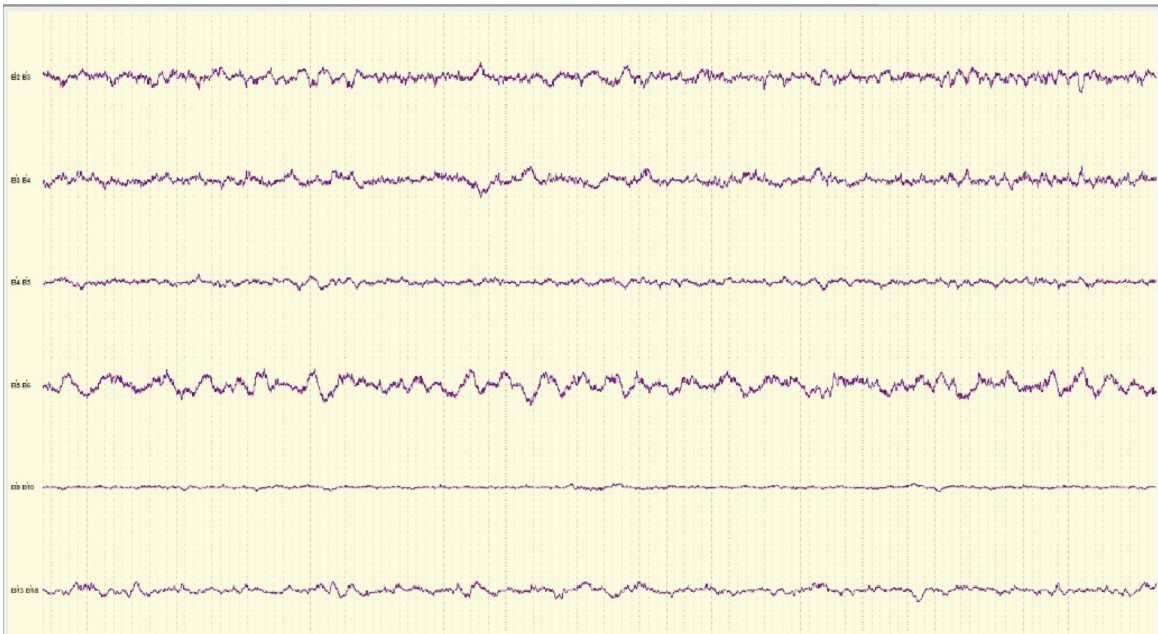
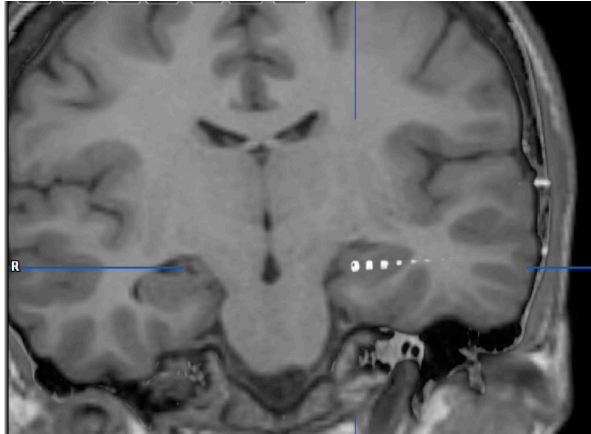
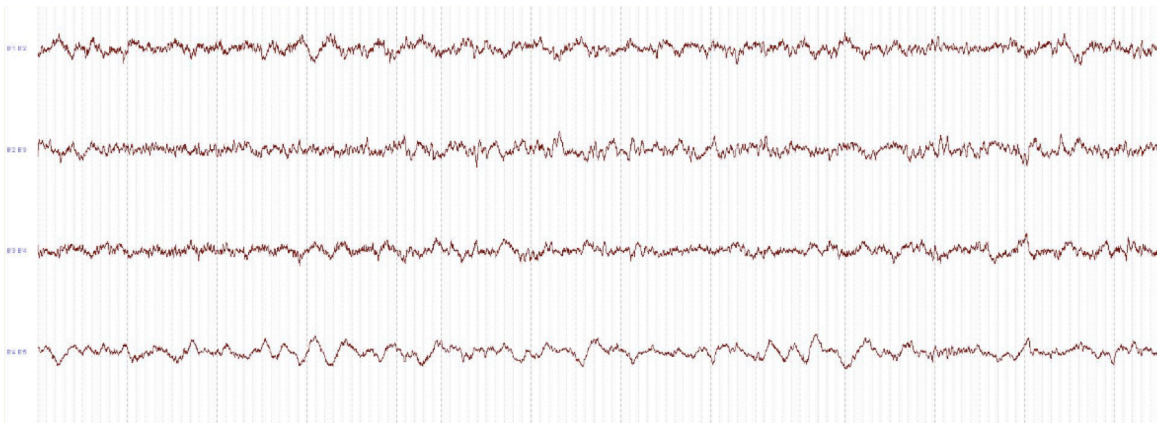


FIGURE 8. REM segment of patient Ge

The contacts n°2, 3 and 4 of the electrode B' are located within the hippocampus. Note the low delta-ranged monomorphic bell-like aspect of the SEEG signal in B'4-5 channel within the left CA.



From top to bottom: B'1-2; B'2-3; B'3-4; B'4-5.



3-2-3-2 Other relevant activities

During REM segments, typical sleep spindles with common features as previously described have been identified for all but one patient (Or). SPW-shaped paroxysms were also individualized for all patients. However these events clearly occurred rarely.

3-3 Comparative spectral analyses between sleep segments

There were statistically significant interactions between the effects of cycles and stages ($p < 0.01$), and between the effects of stages and frequency bands ($p < 0.01$).

3-3-1 Contrasts between stages

The contrasts between N2 and N3 (N3/N2 ratios) were calculated for each combination of cycle and frequency band. In the same way, REM/N2 ratios and REM/N3 ratios were calculated. These effects are summarized in **TABLE 4**, and presented in **GRAPH 1**.

N3/N2 ratios were significantly superior to 1 for the delta band during C1 and C2. For theta, alpha and beta bands, N3/N2 ratios were significantly superior to 1 during C1, whereas during C2, N3/N2 ratios for theta (not significant), alpha and beta bands were inferior to 1.

REM/N2 ratio was superior to 1 for delta band during C1 (without statistical significance). On the contrary, REM/N2 ratios were significantly inferior to 1 for delta band during C2. For theta, alpha and beta bands, REM/N2 ratios were significantly inferior to 1 during C1 and C2.

REM/N3 ratios were significantly inferior to 1 for all the frequency bands during C1 and C2.

TABLE 4. Summary of the contrasts between stages

Effects were assessed by two-way comparisons between stages (see “Contrast”). The ratios of powers are presented with the lower and upper limits of their confidence interval, estimated according to Bonferroni’s correction ($\alpha_c=0.05/24$).

Band	Cycle	Contrast	Ratio	Lower limit	Upper limit	P value
Delta	1	3/2	1.67	1.54	1.80	<0.001*
Delta	2	3/2	1.36	1.26	1.46	<0.001*
Theta	1	3/2	1.18	1.10	1.28	<0.001*
Theta	2	3/2	0.96	0.89	1.04	0.107
Alpha	1	3/2	1.11	1.03	1.20	<0.001*
Alpha	2	3/2	0.90	0.84	0.97	<0.001*
Beta	1	3/2	1.10	1.02	1.18	<0.001*
Beta	2	3/2	0.89	0.83	0.96	<0.001*
Delta	1	REM/2	1.00	0.91	1.11	0.896
Delta	2	REM/2	0.57	0.52	0.64	<0.001*
Theta	1	REM/2	0.83	0.75	0.92	<0.001*
Theta	2	REM/2	0.47	0.43	0.53	<0.001*
Alpha	1	REM/2	0.76	0.68	0.84	<0.001*
Alpha	2	REM/2	0.43	0.39	0.48	<0.001*
Beta	1	REM/2	0.76	0.69	0.85	<0.001*
Beta	2	REM/2	0.44	0.39	0.49	<0.001*
Delta	1	REM/3	0.60	0.55	0.67	<0.001*
Delta	2	REM/3	0.42	0.38	0.47	<0.001*
Theta	1	REM/3	0.70	0.63	0.77	<0.001*
Theta	2	REM/3	0.49	0.44	0.55	<0.001*
Alpha	1	REM/3	0.68	0.62	0.75	<0.001*
Alpha	2	REM/3	0.48	0.43	0.53	<0.001*
Beta	1	REM/3	0.70	0.63	0.77	<0.001*
Beta	2	REM/3	0.49	0.44	0.54	<0.001*

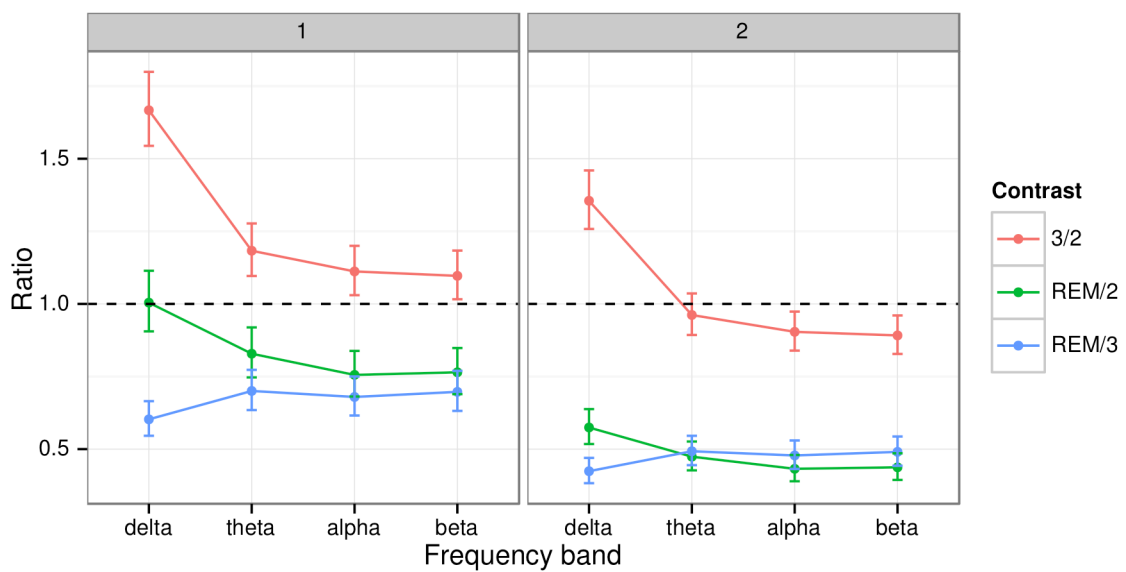
*: statistically significant for α_c

GRAPH 1. Contrasts between stages

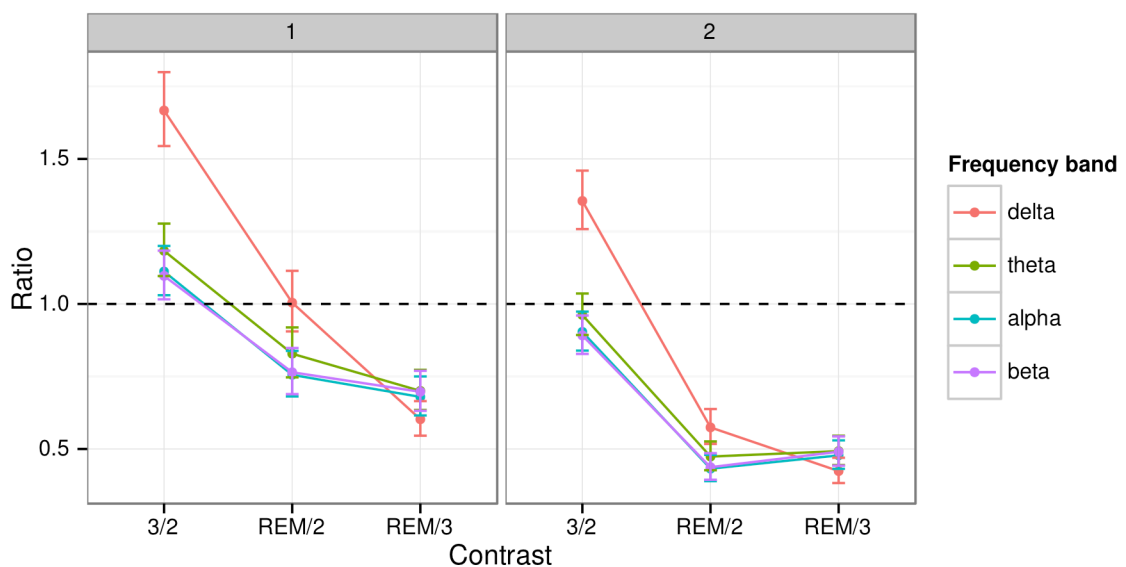
Effects were assessed by two-way comparisons between stages.

Because of the interactions between the effects of cycles and stages and between the effects of stages and frequency bands, the contrasts (**A/B** : colors/absciss) for the effects of stages are expressed for the four frequency bands (**A/B** : absciss/colors) and for cycle 1 and cycle 2 (respectively the left and right part of **A** and **B**).

A



B



3-3-2 Contrasts between cycles

The contrasts between C1 and C2 (C2/C1 ratios) were calculated for each stage. They are summarized in **TABLE 5** and represented in **GRAPH 2**.

For N2, C2/C1 ratio was superior to 1 (without statistical significance). For N3 and REM, C2/C1 ratios were both significantly inferior to 1.

TABLE 5. Summary of the contrasts between cycles

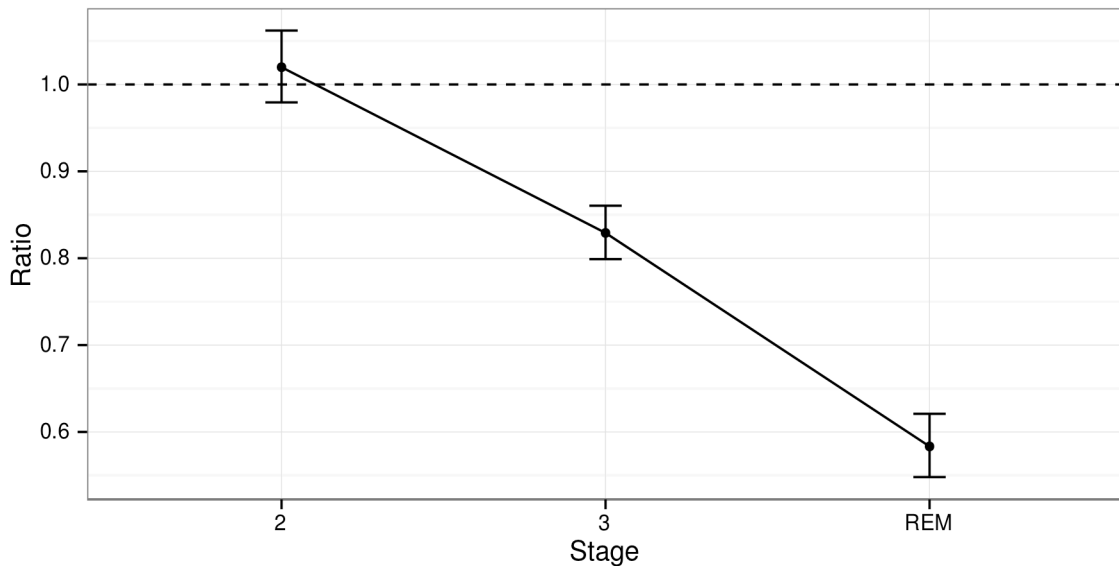
Effects were assessed by two-way comparisons between cycles. For each stage, the value of the C2/C1 ratio is presented with lower and upper limits of its confidence interval, estimated according to Bonferroni's correction ($\alpha_c=0.05/3$)

Stage	C2/C1 Ratio	Lower limit	Upper limit	P value
2	1.02	0.98	1.06	0.245
3	0.83	0.80	0.86	<0.001*
REM	0.58	0.55	0.62	<0.001*

*: statistically significant for α_c

GRAPH 2. Contrasts between cycles

Effects were assessed by a two-way comparison between cycles (C2/C1). Because of the interaction between the effects of cycles and stages, the C2/C1 ratios are expressed for N2, N3 and REM stages.



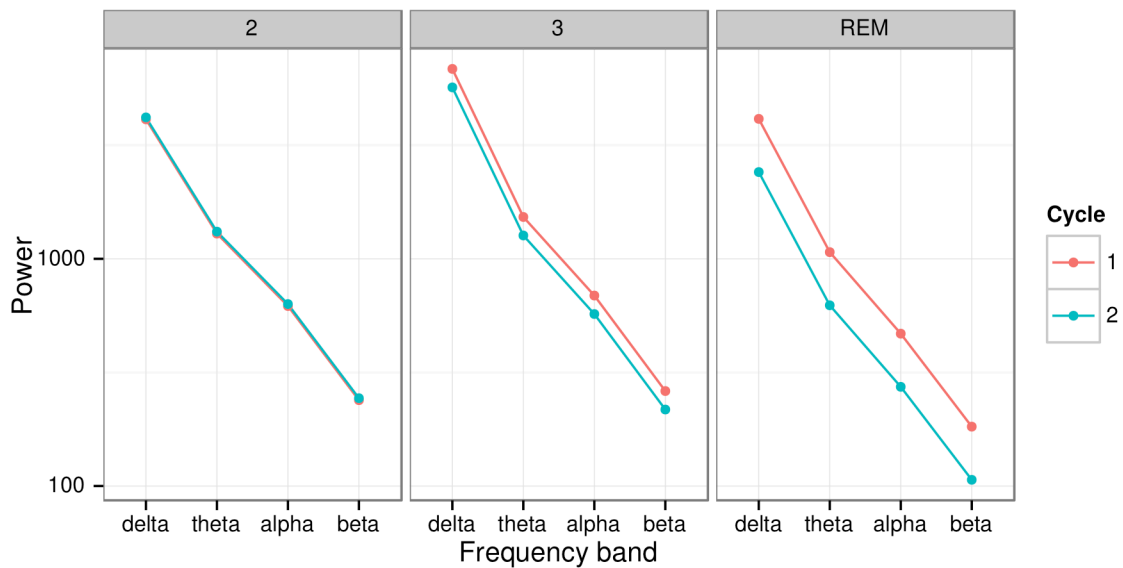
3-3-3 Predicted powers

Based on the fitted model, the mean power of the intra-hippocampal signal for a mean individual was predicted for each cycle-stage-band combination. The predicted powers are represented in **GRAPH 3**.

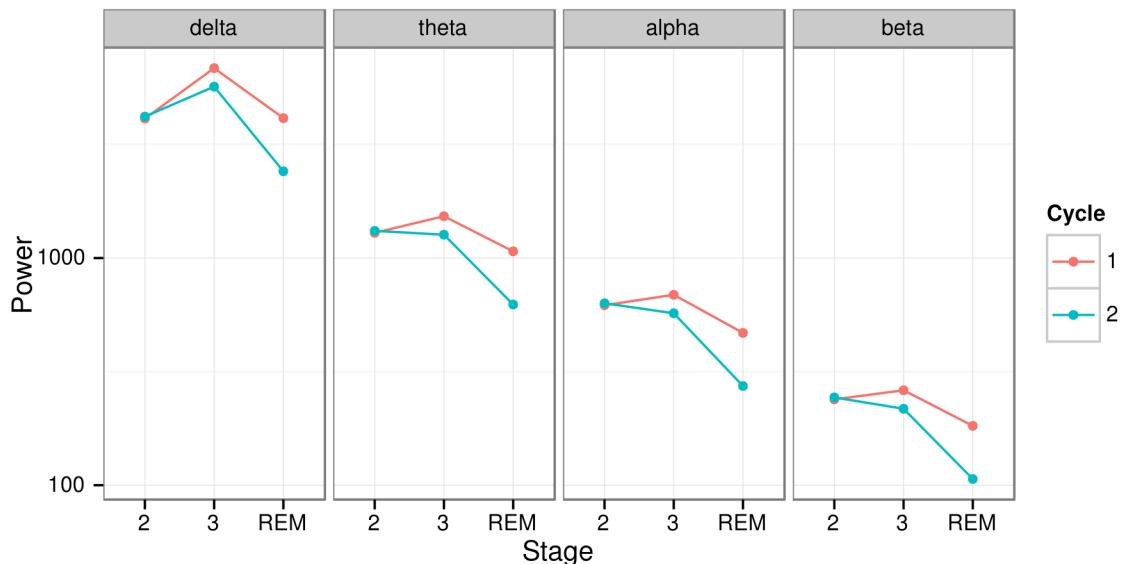
GRAPH 3. Predicted powers.

A and **B** are two representations of the same predictions. **A** better represents the Cycle effects, showing different amplitudes of the translation between C1 and C2 (colors) according to each stage (from the left graph to the right graph), but constant (parallel translations in this log-scale) across the considered frequency band (absciss). **B** better represents the Stage effects, showing different pattern of power variations between the stages (absciss), according to each frequency band (from the left graph to the right graph) and to each cycle (colors).

A



B



4- DISCUSSION

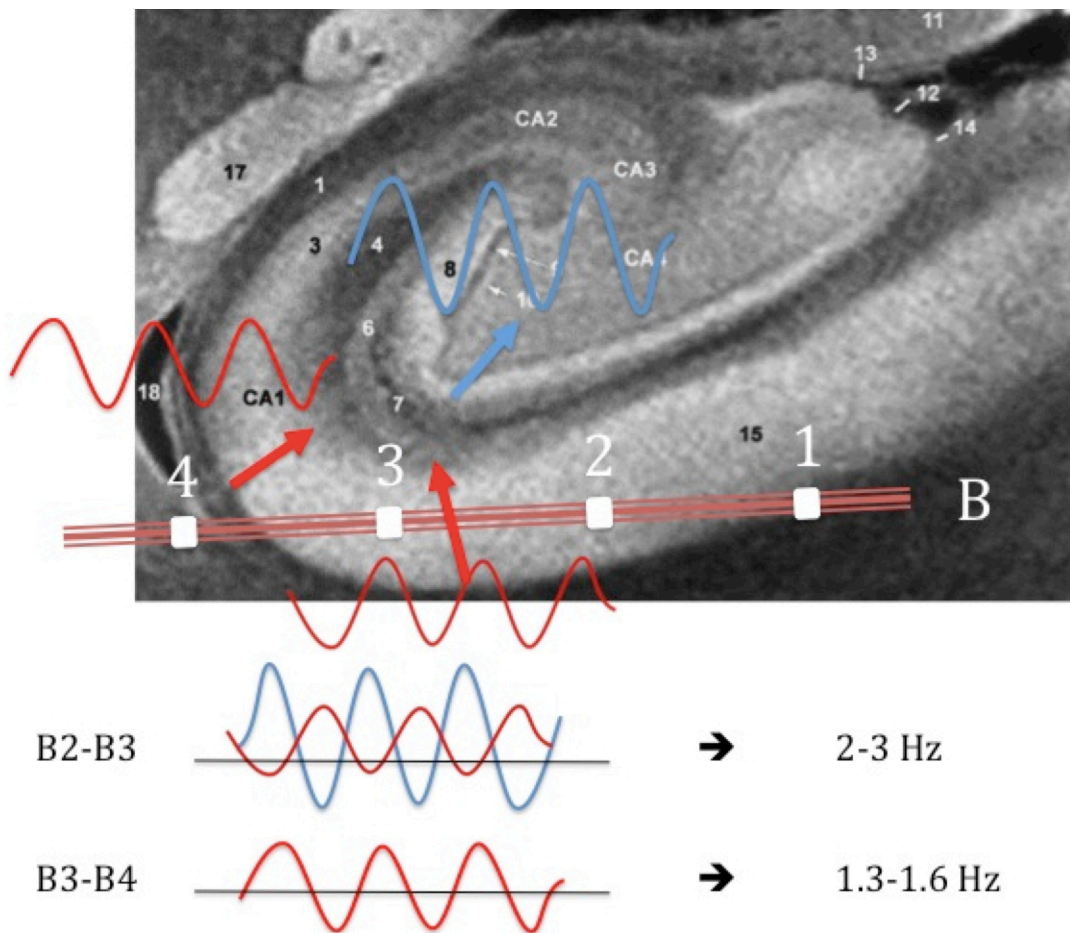
4-1 The distinctive features of the hippocampal activity during sleep

4-1-1 The hippocampal REM sleep

The overview provided by the visual analysis showed a global trend of hippocampal activity to be in a lower frequency range compared to the well-known surface cortical EEG activity, for all the states of vigilance (see **TABLE 3**). Our comprehensive visual analysis of the hippocampal REM sleep showed indeed an unequivocal monomorphic pattern in the delta frequency band. Although we used macroelectrodes that do not allow disentangling the activity generated by different histological layers, we clearly observed two different frequency ranges: a very slow delta frequency band ranging from 1.3 to 1.6 Hz with a bell-like shape from the most lateral contacts within the CA and a middle delta frequency band ranging from 2 to 3 Hz with a less regular aspect from hippocampal contacts near the GD. Using microelectrodes, an analog but faster hippocampal activity, also named “hippocampal theta rhythm” has been well studied in the rat (67)(68)(70)(71). The close theta synchronization during REM sleep between the CA of the hippocampus and GD was demonstrated more than three decades ago (107). Because of the proximity of the pyramidal cells of CA and the granular cells of the GD, we could have recorded a duplicated delta rhythm from the contacts near the GD: that of CA and the other from GD, both synchronized but generated by two divergent dipole vectors (see **FIGURE 9**).

FIGURE 9. Schematic representation of the macroelectrode through the histological layers of right human hippocampus depicted by 9.4T MRI (Duvernoy)

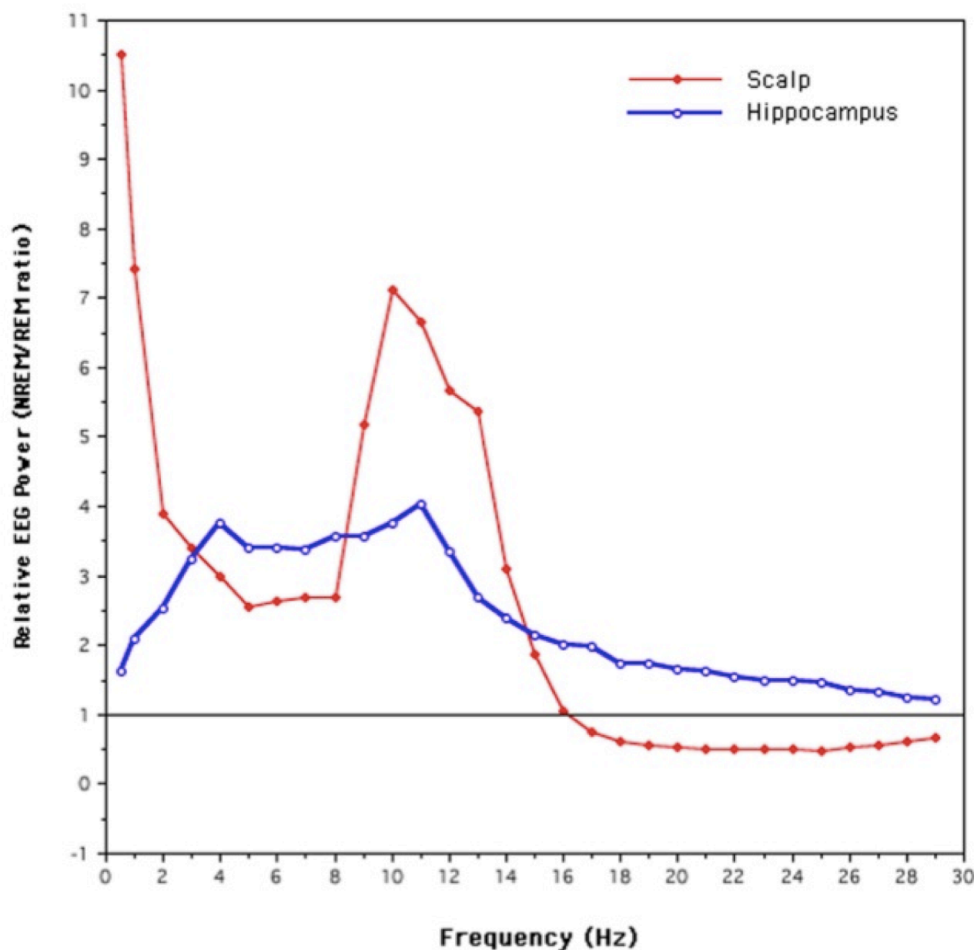
The macroelectrode B goes through CA from the left to the right, laterally recording pyramidal cells (B3-B4), exhibiting a horizontal axis of their dendritic tree (left red arrow). Medially (B2-B3; B1-B2), the macroelectrode records CA pyramidal cells (right red arrow) with a sensible distinct axis from the simultaneous recorded close GD granular cells (blue arrow). The hypothesis is a field potential resulting from a duplicated delta rhythm from divergent dipole vectors.



Moroni and coworkers (50) assessed the NREM/REM power ratio as a function of the frequency and found a NREM/REM power ratio always superior to 1 and a sharp increase of relative REM power compared to NREM power in VLF and beta frequency range (see **GRAPH 4**). In the absence of statistical analysis-based evidence, these latter reported results can be considered only as a trend and not as a significant effect. What we demonstrated was a significant effect of the stages on the power. Particularly, compared to N2 and N3, REM stages were associated to a lower power for all the frequency bands during C1 and C2 (except to REM/N2 ratio for delta band during C1, which did not differ significantly from 1) (see **GRAPH 1** again).

GRAPH 4. Hippocampal NREM/REM power ratio assessed by Moroni and coworkers (Moroni, 2007).

Focusing on the blue line (hippocampus), NREM power seems always superior to 1.



4-1-2 Comparison between N2 and N3 stages

To our knowledge, no electrophysiological study about hippocampal sleep has distinguished N2 from N3 within NREM sleep. Actually we showed that hippocampal N2 and N3 share many common features but still differ. Foremost, we observed for both N2 and N3 a delta background activity with high differential amplitude mainly modulated by rich and miscellaneous waveforms in the theta and delta frequency bands respectively. This can be drawn closer to the “large irregular activity” (LIA) reported in some studies (108).

Both N2 and N3 exhibited typical sleep spindles, identified by visual analysis. Although the presence of hippocampal sleep spindles has been debated for a long time (97), recent studies clearly argued in favor of authentic (or also named “typical”), i.e. physiological sleep spindles originating from or passing through the hippocampus (98). Our comprehensive visual analysis revealed transient activities gathering all the specific features of typical sleep spindles. We observed two noticeable characteristics yet. First, hippocampal sleep spindles did not occur synchronously with those recorded from the simultaneous neocortical contacts. This has been previously demonstrated with depth EEG, supporting the idea of local sleep (98)(109). Then, the visual identification of the hippocampal sleep spindles was easier in channel recording the most lateral regions of the hippocampus, i.e. CA. Most of the concerned studies actually focused on the time-locked occurrence of the sleep spindles across different regions of the brain, but data about the spatial distribution of the spindles within the subregions of the hippocampus are lacking.

Several features of the SPW-shaped paroxysms argue for its assimilation to the well-known hippocampal SPW (1). First-of-all, hippocampal SPW are preferentially recorded in the apical dendritic layer of CA1 (68). Yet, the SPW-shaped paroxysms were localized in the CA because of the inversion of the wave between the lateral (CA) and medial (GD) contacts and because of the highest amplitude within the more lateral (CA) contacts within hippocampus compared to the medial (GD) contacts. Secondly, the duration of hippocampal SPW depends on the species, being shorter in rats (68) but until 300 ms in monkeys (94) (see **FIGURE 10**). Thirdly, hippocampal SPW mainly occur

during N3 compared to REM (81), as the hippocampal SPW-shaped paroxysms obviously did. Fourthly, we visually identified a frequent temporal coupling between SPW-shaped paroxysms and neocortical sleep spindles, the former often follows the latter. Sirota and coworkers (110) demonstrated a slow oscillatory (0.1 Hz) comodulation of neocortical sleep spindles and hippocampal ripple activity, still keeping in mind that more than 80% of the ripples could be associated with hippocampal SPW (84). Such a temporal coupling incorporates within the framework of the spindle-SPW-spindle sequence, as described by Buzsáki (1). This parallel argues further to assimilate the SPW-shaped paroxysms to the hippocampal SPW.

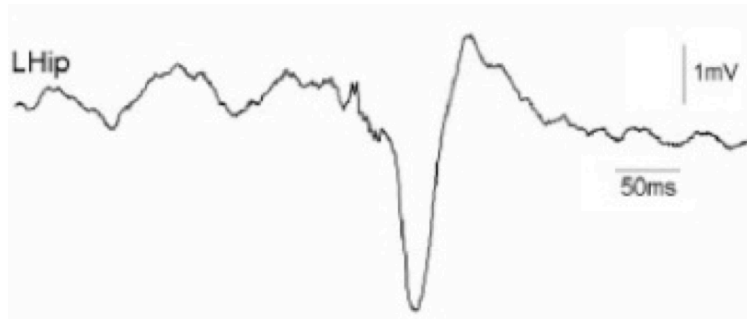
In the comparative study, we showed that N3/N2 ratios were superior to 1 for all the frequency bands during C1 (see **GRAPH 1**). During C2, we measured a downward shift of N3/N2 ratios: the ratio in the delta band was still significantly superior to 1; the one in the theta band was not significantly different from 1 any longer; in the alpha and beta bands, we measured a qualitative change with the ratios being statistically inferior to 1. These results show important differences between N2 and N3. Moreover, they exhibit quantitative and even qualitative changes for some frequency bands from one cycle to another.

4-1-3 The effect of sleep cycles depends on the stages

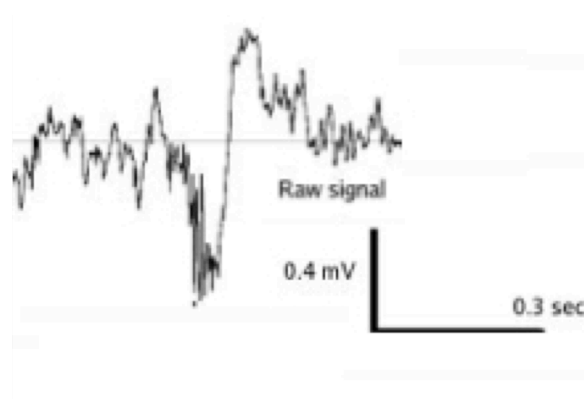
Only two cycles per patient were available. We observed a significant reduction of SEEG signal power for N3 and REM stages from the first to the second cycle (see **GRAPH 2**). These findings might suggest part of a homeostatic process within the hippocampus similar to that within the neocortex. The determination of the homeostatic process in the neocortex was based on the demonstration of a progressive decrease of the delta power across the sleep cycles, and an increase of delta power after a sleep deprivation (47)(49). However, we did not carry out a protocol of sleep deprivation. Moreover, the decrease of power from C1 to C2 was independent of the frequency band, but depended on the stages. Further studies have to address the issue of the homeostatic process in the hippocampus as a specific outcome, but also taking into account the interactions between cycles and stages.

FIGURE 10. Hippocampal sharp-waves according to the species

A. Hippocampal CA1 sharp-wave, detected by microelectrodes in Rats. (Staba, 2004)



B. Hippocampal sharp-wave, detected by microelectrodes in Monkeys (Skaggs, 2007)



C. Hippocampal SPW-shaped paroxysm, recorded by SEEG in the left CA of patient Ge. The distance between 2 vertical lines is 200ms. The differential amplitude is about 700 microV.



4-2 About methods

4-2-1 Intrinsic conditions of recordings

Moroni and coworkers highlighted the relevance of distinguishing the VLF (0.5-1 Hz) or low-delta (0.5-2 Hz) frequency bands from the standard delta (1-4 Hz) frequency band, respectively in the assessment of the NREM/REM power ratio (50) and more recently in the analysis of the inter-hemispheric hippocampal coherence during REM sleep (108). We purposefully did not carry out a spectral analysis in these frequency bands because of the setting of the analog high-pass filter. Indeed, with a filter set at 0.5 Hz, a significant part of the energy between 0.5 and 1 Hz is also truncated, leading to a bias of spectral representativeness of the energy within this frequency range in the remaining signal.

Otherwise, our study was based on SEEG using macroelectrodes. Due to the surgical challenge, the localization of the electrodes was not strictly the same for all the patients. In coronal section, the size of the human hippocampus was estimated at about 10 mm (51). With a contact length of 2mm and an intercontact distance of 1.5 mm, the recorded field of one patient could notwithstanding overlap that of the others, making the electrical fields of the different patients comparable.

4-2-2 Recording sleep in epileptic patients

4-2-2-1 Relationships between epilepsy and sleep

It is now clear that the neural mechanisms of epilepsies are reciprocally linked to the normal proceedings of sleep. For example, recording the thalamocortical loop in epileptic cats with absence-seizure showed spontaneous transitions from sleep to a hypersynchronous epileptic state (111). In humans, a large number of studies highlighted a strong antiepileptic effect of REM sleep against both generalized and focal seizures (112), whereas other studies confirmed the role of seizures and interictal

activities in disrupting sleep (13)(113). Particularly in MTLE, frequently involving the hippocampus (12), most of seizures occurred in N2 and N3 sleep stages and during transitional states to and from REM sleep, whereas inversely, sleep and particularly REM sleep, was always disturbed during nights with seizure (114). Nevertheless, we succeeded to score sleep of all the patients and obtained normally structured hypnograms. This argues for a relative preservation of the fundamental regulation of sleep, also in epileptic patients.

4-2-2-2 Effects of antiepileptic drugs on sleep

In epileptic patients, most of antiepileptic drugs (AEDs) induced a normalization and a stabilization of sleep. These improvements would be a direct consequence of AED on sleep, but could be also due to a better seizure control (115). To summarize, AEDs globally improve the regularity of sleep cycles and increase the arousal threshold. Except for carbamazepine and phenobarbital, which reduce the duration of REM sleep, the remaining AED promote it. Data are lacking for the human use of lamotrigine, topiramate and eslicarbazepine. We have to mention that we failed to visually detect sleep spindles from patient Or, who was the only patient taking carbamazepine. In a study from Placidi and coworkers, an acute administration of carbamazepine did not suppress cortical sleep spindles, but detected it in periods gathering electrophysiological features close to those characterizing the REM sleep (116). Although we carried out a partial withdrawal of AED the night we recorded sleep, patients could have had residual effects of AED on sleep. No patient had identical antiepileptic medication (see **TABLE 1**), and moreover all of them followed a unique AED withdrawal. Of course, this certainly increased the inter-individual variability but that could clearly not be assessed in a quantitative manner.

4-2-3 Statistical analyzes

It is well-known that the hippocampal activity varies according to the cognitive task, and we could not ensure a lack of specific cognitive task or a similar inter-individual hippocampal activity during this period of recording. Moreover, the architecture of sleep has no equivalent during W state. Studying both cycle and stage effects along the sleep was not compatible with the W state integration in a unique statistical model. For these reasons, we did not include the W state data in the comparative spectral analysis.

In contrast to many studies, we took into account the hierarchical nature of the data and the different sources of variability (patient, measure). We took into account the interactions between stage and cycle effects, and between stage and frequency band effects. To assess the effects of cycle and the effects of stages on SEEG signal power, we applied corrections for multiple comparisons (Bonferroni). The contrasts still remained statistically significant with adjusted cut-off of α_c to $0.05/3$ for the comparisons of the C2/C1 ratio for the 3 stages (N2, N3, REM), and α_c to $0.05/24$ for the comparisons of 3 ratios (REM/N2, REM/N3, N3/N2) for the 4 frequency bands (delta, theta, alpha, beta) and for both cycles (C1/C2). Bonferroni's method is a conservative correction and guaranties the robustness of our findings.

5- CONCLUSION

This study, using SEEG, provided a comprehensive overview on the hippocampal activity during sleep. We described the distinctive features of hippocampal N2, N3 and REM stages thanks to exhaustive visual and robust spectral analyzes. Hippocampal N2 and N3 stages commonly share well-identified characteristics like irregular delta background activity and hippocampal sleep spindles, and also specific paroxysms that can be assimilated to the well-known hippocampal SPW, usually detected by microelectrodes. Furthermore, the spectral analysis clearly distinguished N2 from N3 by exhibiting quantitative and even qualitative changes for some frequency bands from one cycle to another. Hippocampal REM sleep has a significant lower power to both N2 and N3 for almost all the frequency bands. Visually, hippocampal REM sleep showed a striking monomorphic *bell-shaped* delta activity, which seems to have a faster frequency range near the GD. Moreover, hippocampal REM sleep, as well as neocortical REM sleep, was made up of only few transient activities. This work raises numerous scientific hypothesis, such as the possible existence of a homeostatic process within the hippocampus, the temporal coupling between SPW, sleep spindles and slow-waves, or the link between hippocampal stage-dependent activity and epileptogenesis. The complementary use of microelectrodes will bring a much-valued spatial resolution to address these relevant issues.

BIBLIOGRAPHIE

1. Buzsáki G. Rhythms of the brain. Oxford; New York: Oxford University Press; 2006.
2. Wilson MA, McNaughton BL. Reactivation of hippocampal ensemble memories during sleep. *Science*. 1994 Jul 29;265(5172):676–9.
3. Kahana MJ, Sekuler R, Caplan JB, Kirschen M, Madsen JR. Human theta oscillations exhibit task dependence during virtual maze navigation. *Nature*. 1999 Jun 24;399(6738):781–4.
4. Leutgeb S, Leutgeb JK, Treves A, Moser M-B, Moser EI. Distinct ensemble codes in hippocampal areas CA3 and CA1. *Science*. 2004 Aug 27;305(5688):1295–8.
5. Buzsáki G, Moser EI. Memory, navigation and theta rhythm in the hippocampal-entorhinal system. *Nat Neurosci*. 2013 Feb;16(2):130–8.
6. Ji D, Wilson MA. Coordinated memory replay in the visual cortex and hippocampus during sleep. *Nat Neurosci*. 2007 Jan;10(1):100–7.
7. O’Neill J, Senior TJ, Allen K, Huxter JR, Csicsvari J. Reactivation of experience-dependent cell assembly patterns in the hippocampus. *Nat Neurosci*. 2008 Feb;11(2):209–15.
8. Ego-Stengel V, Wilson MA. Disruption of ripple-associated hippocampal activity during rest impairs spatial learning in the rat. *Hippocampus*. 2010 Jan;20(1):1–10.
9. Buhry L, Azizi AH, Cheng S. Reactivation, replay, and preplay: how it might all fit together. *Neural Plast*. 2011;2011:203462.
10. Rasch B, Born J. About sleep’s role in memory. *Physiol Rev*. 2013 Apr;93(2):681–766.
11. Peigneux P, Laureys S, Fuchs S, Collette F, Perrin F, Reggers J, et al. Are spatial memories strengthened in the human hippocampus during slow wave sleep? *Neuron*. 2004 Oct 28;44(3):535–45.
12. Wieser H-G, ILAE Commission on Neurosurgery of Epilepsy. ILAE Commission Report. Mesial temporal lobe epilepsy with hippocampal sclerosis. *Epilepsia*. 2004 Jun;45(6):695–714.
13. Malow A, Bowes RJ, Ross D. Relationship of temporal lobe seizures to sleep and arousal: a combined scalp-intracranial electrode study. *Sleep*. 2000 Mar 15;23(2):231–4.

14. Herman ST, Walczak TS, Bazil CW. Distribution of partial seizures during the sleep--wake cycle: differences by seizure onset site. *Neurology*. 2001 Jun 12;56(11):1453–9.
15. Talairach J, Bancaud J, Szikla G, Bonis A, Geier S, Vedrenne C. [New approach to the neurosurgery of epilepsy. Stereotaxic methodology and therapeutic results. 1. Introduction and history]. *Neurochirurgie*. 1974 Jun;20 Suppl 1:1–240.
16. Jung R, Berger W. [Fiftieth anniversary of Hans Berger's publication of the electroencephalogram. His first records in 1924--1931 (author's transl)]. *Arch Für Psychiatr Nervenkrankh*. 1979 Dec;227(4):279–300.
17. Dement W, Kleitman N. Cyclic variations in EEG during sleep and their relation to eye movements, body motility, and dreaming. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1957 Nov;9(4):673–90.
18. Jouvett M, Michel F, Courjon J. [On a stage of rapid cerebral electrical activity in the course of physiological sleep]. *Comptes Rendus Séances Société Biol Ses Fil*. 1959;153:1024–8.
19. Iber C. *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events - Rules, Terminology and Technical Specifications*. American Academy of Sleep Medicine, Westchester, IL; 2007.
20. Moruzzi G, Magoun HW. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1949 Nov;1(4):455–73.
21. Von Economo C. Sleep as a problem of localization. *J Nerv Ment Dis*. 1930;71:249–59.
22. Swett CP, Hobson JA. The effects of posterior hypothalamic lesions on behavioral and electrographic manifestations of sleep and waking in cats. *Arch Ital Biol*. 1968 Sep;106(3):283–93.
23. Lin JS, Sakai K, Vanni-Mercier G, Jouvett M. A critical role of the posterior hypothalamus in the mechanisms of wakefulness determined by microinjection of muscimol in freely moving cats. *Brain Res*. 1989 Feb 13;479(2):225–40.
24. Hallanger AE, Levey AI, Lee HJ, Rye DB, Wainer BH. The origins of cholinergic and other subcortical afferents to the thalamus in the rat. *J Comp Neurol*. 1987 Aug 1;262(1):105–24.
25. McGinty DJ, Harper RM. Dorsal raphe neurons: depression of firing during sleep in cats. *Brain Res*. 1976 Jan 23;101(3):569–75.

26. Gervasoni D, Darracq L, Fort P, Soulière F, Chouvet G, Luppi PH. Electrophysiological evidence that noradrenergic neurons of the rat locus coeruleus are tonically inhibited by GABA during sleep. *Eur J Neurosci*. 1998 Mar;10(3):964–70.
27. Portas CM, Bjorvatn B, Ursin R. Serotonin and the sleep/wake cycle: special emphasis on microdialysis studies. *Prog Neurobiol*. 2000 Jan;60(1):13–35.
28. Sakai K. Sleep-waking discharge profiles of dorsal raphe nucleus neurons in mice. *Neuroscience*. 2011 Dec 1;197:200–24.
29. Lin JS. Brain structures and mechanisms involved in the control of cortical activation and wakefulness, with emphasis on the posterior hypothalamus and histaminergic neurons. *Sleep Med Rev*. 2000 Oct;4(5):471–503.
30. Steininger TL, Alam MN, Gong H, Szymusiak R, McGinty D. Sleep-waking discharge of neurons in the posterior lateral hypothalamus of the albino rat. *Brain Res*. 1999 Sep 4;840(1-2):138–47.
31. Peyron C, Tighe DK, van den Pol AN, de Lecea L, Heller HC, Sutcliffe JG, et al. Neurons containing hypocretin (orexin) project to multiple neuronal systems. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 1998 Dec 1;18(23):9996–10015.
32. Mileykovskiy BY, Kiyashchenko LI, Siegel JM. Behavioral correlates of activity in identified hypocretin/orexin neurons. *Neuron*. 2005 Jun 2;46(5):787–98.
33. Saper CB, Chou TC, Scammell TE. The sleep switch: hypothalamic control of sleep and wakefulness. *Trends Neurosci*. 2001 Dec;24(12):726–31.
34. Szymusiak R, Alam N, Steininger TL, McGinty D. Sleep-waking discharge patterns of ventrolateral preoptic/anterior hypothalamic neurons in rats. *Brain Res*. 1998 Aug 24;803(1-2):178–88.
35. Thakkar MM, Strecker RE, McCarley RW. Behavioral state control through differential serotonergic inhibition in the mesopontine cholinergic nuclei: a simultaneous unit recording and microdialysis study. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 1998 Jul 15;18(14):5490–7.
36. Lee MG, Hassani OK, Alonso A, Jones BE. Cholinergic basal forebrain neurons burst with theta during waking and paradoxical sleep. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2005 Apr 27;25(17):4365–9.
37. Fronczek R, Baumann CR, Lammers GJ, Bassetti CL, Overeem S. Hypocretin/orexin disturbances in neurological disorders. *Sleep Med Rev*. 2009 Feb;13(1):9–22.

38. Blumenfeld H. Neuroanatomy through clinical cases. Sunderland, Mass.: Sinauer Associates; 2010.
39. Borbély AA. A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol.* 1982;1(3):195–204.
40. Ralph MR, Foster RG, Davis FC, Menaker M. Transplanted suprachiasmatic nucleus determines circadian period. *Science.* 1990 Feb 23;247(4945):975–8.
41. Warren EJ, Allen CN, Brown RL, Robinson DW. Intrinsic light responses of retinal ganglion cells projecting to the circadian system. *Eur J Neurosci.* 2003 May;17(9):1727–35.
42. Pevet P, Challet E. Melatonin: both master clock output and internal time-giver in the circadian clocks network. *J Physiol Paris.* 2011 Dec;105(4-6):170–82.
43. Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature.* 2005 Oct 27;437(7063):1257–63.
44. Chou TC, Scammell TE, Gooley JJ, Gaus SE, Saper CB, Lu J. Critical role of dorsomedial hypothalamic nucleus in a wide range of behavioral circadian rhythms. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 2003 Nov 19;23(33):10691–702.
45. Paech GM, Ferguson SA, Sargent C, Kennaway DJ, Roach GD. The relative contributions of the homeostatic and circadian processes to sleep regulation under conditions of severe sleep restriction. *Sleep.* 2012 Jul;35(7):941–8.
46. Brunner DP, Dijk DJ, Borbély AA. Repeated partial sleep deprivation progressively changes in EEG during sleep and wakefulness. *Sleep.* 1993 Feb;16(2):100–13.
47. Dijk DJ, Czeisler CA. Contribution of the circadian pacemaker and the sleep homeostat to sleep propensity, sleep structure, electroencephalographic slow waves, and sleep spindle activity in humans. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 1995 May;15(5 Pt 1):3526–38.
48. Chamberlin NL, Arrigoni E, Chou TC, Scammell TE, Greene RW, Saper CB. Effects of adenosine on gabaergic synaptic inputs to identified ventrolateral preoptic neurons. *Neuroscience.* 2003;119(4):913–8.
49. Lancel M, van Riezen H, Glatt A. Enhanced slow-wave activity within NREM sleep in the cortical and subcortical EEG of the cat after sleep deprivation. *Sleep.* 1992 Apr;15(2):102–18.
50. Moroni F, Nobili L, Curcio G, De Carli F, Fratello F, Marzano C, et al. Sleep in the human hippocampus: a stereo-EEG study. *PloS One.* 2007;2(9):e867.

51. Duvernoy HM. *The Human Hippocampus*. [New York]: Springer-Verlag Berlin Heidelberg; 2005.
52. Mai JK, Paxinos G. *Atlas of the human brain*. New York; London: Academic Press; 2008.
53. Lorente de No.) Studies on the structure of the cerebral cortex. II. Continuation of the study of the Ammonic system. *J Psychol Neurol*. 1934;46(2):113–77.
54. Ishizuka N, Weber J, Amaral DG. Organization of intrahippocampal projections originating from CA3 pyramidal cells in the rat. *J Comp Neurol*. 1990 May 22;295(4):580–623.
55. Scharfman HE. The CA3 “backprojection” to the dentate gyrus. *Prog Brain Res*. 2007;163:627–37.
56. Trillet M. [Neurobiology of memory]. *Encephale*. 1992 Aug;18 Spec No 2:295–303.
57. Deller T, Adelmann G, Nitsch R, Frotscher M. The alvear pathway of the rat hippocampus. *Cell Tissue Res*. 1996 Dec;286(3):293–303.
58. Kajiwara R, Wouterlood FG, Sah A, Boekel AJ, Baks-te Bulte LTG, Witter MP. Convergence of entorhinal and CA3 inputs onto pyramidal neurons and interneurons in hippocampal area CA1--an anatomical study in the rat. *Hippocampus*. 2008;18(3):266–80.
59. Veazey RB, Amaral DG, Cowan WM. The morphology and connections of the posterior hypothalamus in the cynomolgus monkey (*Macaca fascicularis*). II. Efferent connections. *J Comp Neurol*. 1982 May 10;207(2):135–56.
60. Bartesaghi R, Gessi T. Parallel activation of field CA2 and dentate gyrus by synaptically elicited perforant path volleys. *Hippocampus*. 2004;14(8):948–63.
61. Suzuki WA, Amaral DG. Topographic organization of the reciprocal connections between the monkey entorhinal cortex and the perirhinal and parahippocampal cortices. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 1994 Mar;14(3 Pt 2):1856–77.
62. Mountcastle VB. The parietal system and some higher brain functions. *Cereb Cortex New York N* 1991. 1995 Oct;5(5):377–90.
63. Vargha-Khadem F, Gadian DG, Watkins KE, Connelly A, Van Paesschen W, Mishkin M. Differential effects of early hippocampal pathology on episodic and semantic memory. *Science*. 1997 Jul 18;277(5324):376–80.
64. Frankland PW, Bontempi B. The organization of recent and remote memories. *Nat Rev Neurosci*. 2005 Feb;6(2):119–30.

65. Papez J. A proposed mechanism of emotion. *Arch Neurol Psychiatry*. 1937;38:725–43.
66. Varela F, Lachaux JP, Rodriguez E, Martinerie J. The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. *Nat Rev Neurosci*. 2001 Apr;2(4):229–39.
67. Vanderwolf CH. Hippocampal electrical activity and voluntary movement in the rat. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*. 1969 Apr;26(4):407–18.
68. Bragin A, Jandó G, Nádasdy Z, Hetke J, Wise K, Buzsáki G. Gamma (40–100 Hz) oscillation in the hippocampus of the behaving rat. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 1995 Jan;15(1 Pt 1):47–60.
69. Karashima A, Nakao M, Katayama N, Honda K. Instantaneous acceleration and amplification of hippocampal theta wave coincident with phasic pontine activities during REM sleep. *Brain Res*. 2005 Jul 27;1051(1-2):50–6.
70. Montgomery SM, Sirota A, Buzsáki G. Theta and gamma coordination of hippocampal networks during waking and rapid eye movement sleep. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2008 Jun 25;28(26):6731–41.
71. Buzsáki G. Theta oscillations in the hippocampus. *Neuron*. 2002 Jan 31;33(3):325–40.
72. Bódizs R, Kántor S, Szabó G, Szûcs A, Eröss L, Halász P. Rhythmic hippocampal slow oscillation characterizes REM sleep in humans. *Hippocampus*. 2001;11(6):747–53.
73. Clemens Z, Weiss B, Szucs A, Eross L, Rásonyi G, Halász P. Phase coupling between rhythmic slow activity and gamma characterizes mesiotemporal rapid-eye-movement sleep in humans. *Neuroscience*. 2009 Sep 29;163(1):388–96.
74. Cantero JL, Atienza M, Stickgold R, Kahana MJ, Madsen JR, Kocsis B. Sleep-dependent theta oscillations in the human hippocampus and neocortex. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2003 Nov 26;23(34):10897–903.
75. Chrobak JJ, Buzsáki G. Gamma oscillations in the entorhinal cortex of the freely behaving rat. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 1998 Jan 1;18(1):388–98.
76. Le Van Quyen M, Staba R, Bragin A, Dickson C, Valderrama M, Fried I, et al. Large-scale microelectrode recordings of high-frequency gamma oscillations in human cortex during sleep. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2010 Jun 9;30(23):7770–82.
77. Uchida S, Maehara T, Hirai N, Okubo Y, Shimizu H. Cortical oscillations in human medial temporal lobe during wakefulness and all-night sleep. *Brain Res*. 2001 Feb 9;891(1-2):7–19.

78. Axmacher N, Henseler MM, Jensen O, Weinreich I, Elger CE, Fell J. Cross-frequency coupling supports multi-item working memory in the human hippocampus. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2010 Feb 16;107(7):3228–33.
79. Bragin A, Engel J Jr, Wilson CL, Fried I, Buzsáki G. High-frequency oscillations in human brain. *Hippocampus*. 1999;9(2):137–42.
80. Staba RJ, Wilson CL, Bragin A, Fried I, Engel J Jr. Quantitative analysis of high-frequency oscillations (80-500 Hz) recorded in human epileptic hippocampus and entorhinal cortex. *J Neurophysiol*. 2002 Oct;88(4):1743–52.
81. Staba RJ, Wilson CL, Bragin A, Jhung D, Fried I, Engel J Jr. High-frequency oscillations recorded in human medial temporal lobe during sleep. *Ann Neurol*. 2004 Jul;56(1):108–15.
82. Worrell GA, Gardner AB, Stead SM, Hu S, Goerss S, Cascino GJ, et al. High-frequency oscillations in human temporal lobe: simultaneous microwire and clinical macroelectrode recordings. *Brain J Neurol*. 2008 Apr;131(Pt 4):928–37.
83. Engel J Jr, Bragin A, Staba R, Mody I. High-frequency oscillations: what is normal and what is not? *Epilepsia*. 2009 Apr;50(4):598–604.
84. Urrestarazu E, Chander R, Dubeau F, Gotman J. Interictal high-frequency oscillations (100-500 Hz) in the intracerebral EEG of epileptic patients. *Brain J Neurol*. 2007 Sep;130(Pt 9):2354–66.
85. Crépon B, Navarro V, Hasboun D, Clemenceau S, Martinerie J, Baulac M, et al. Mapping interictal oscillations greater than 200 Hz recorded with intracranial macroelectrodes in human epilepsy. *Brain J Neurol*. 2010 Jan;133(Pt 1):33–45.
86. Mölle M, Yeshenko O, Marshall L, Sara SJ, Born J. Hippocampal sharp wave-ripples linked to slow oscillations in rat slow-wave sleep. *J Neurophysiol*. 2006 Jul;96(1):62–70.
87. Axmacher N, Elger CE, Fell J. Ripples in the medial temporal lobe are relevant for human memory consolidation. *Brain J Neurol*. 2008 Jul;131(Pt 7):1806–17.
88. Jacobs J, Levan P, Châtillon C-E, Olivier A, Dubeau F, Gotman J. High frequency oscillations in intracranial EEGs mark epileptogenicity rather than lesion type. *Brain J Neurol*. 2009 Apr;132(Pt 4):1022–37.
89. Engel J Jr, Wilson C, Bragin A. Advances in understanding the process of epileptogenesis based on patient material: what can the patient tell us? *Epilepsia*. 2003;44 Suppl 12:60–71.

90. Foffani G, Uzcategui YG, Gal B, Menendez de la Prida L. Reduced spike-timing reliability correlates with the emergence of fast ripples in the rat epileptic hippocampus. *Neuron*. 2007 Sep 20;55(6):930–41.
91. Ylinen A, Bragin A, Nádasdy Z, Jandó G, Szabó I, Sik A, et al. Sharp wave-associated high-frequency oscillation (200 Hz) in the intact hippocampus: network and intracellular mechanisms. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 1995 Jan;15(1 Pt 1):30–46.
92. Buzsáki G. Hippocampal sharp waves: their origin and significance. *Brain Res*. 1986 Nov 29;398(2):242–52.
93. Eguchi K, Satoh T. Relationship between positive sharp wave bursts and unitary discharges in the cat hippocampus during slow wave sleep. *Physiol Behav*. 1987;40(4):497–9.
94. Skaggs WE, McNaughton BL, Permenter M, Archibeque M, Vogt J, Amaral DG, et al. EEG Sharp Waves and Sparse Ensemble Unit Activity in the Macaque Hippocampus. *J Neurophysiol*. 2007 May 23;98(2):898–910.
95. Nakamura M, Uchida S, Maehara T, Kawai K, Hirai N, Nakabayashi T, et al. Sleep spindles in human prefrontal cortex: an electrocorticographic study. *Neurosci Res*. 2003 Apr;45(4):419–27.
96. Steriade M. Sleep, epilepsy and thalamic reticular inhibitory neurons. *Trends Neurosci*. 2005 Jun;28(6):317–24.
97. Malow BA, Carney PR, Kushwaha R, Bowes RJ. Hippocampal sleep spindles revisited: physiologic or epileptic activity? *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 1999 Apr;110(4):687–93.
98. Andrillon T, Nir Y, Staba RJ, Ferrarelli F, Cirelli C, Tononi G, et al. Sleep spindles in humans: insights from intracranial EEG and unit recordings. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2011 Dec 7;31(49):17821–34.
99. Nakabayashi T, Uchida S, Maehara T, Hirai N, Nakamura M, Arakaki H, et al. Absence of sleep spindles in human medial and basal temporal lobes. *Psychiatry Clin Neurosci*. 2001 Feb;55(1):57–65.
100. Maillard L, Koessler L, Colnat-Coulbois S, Vignal J-P, Louis-Dorr V, Marie P-Y, et al. Combined SEEG and source localisation study of temporal lobe schizencephaly and polymicrogyria. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2009 Sep;120(9):1628–36.
101. Jonas J, Descoins M, Koessler L, Colnat-Coulbois S, Sauvée M, Guye M, et al. Focal electrical intracerebral stimulation of a face-sensitive area causes transient prosopagnosia. *Neuroscience*. 2012 Oct 11;222:281–8.

102. Koessler L, Benhadid A, Maillard L, Vignal JP, Felblinger J, Vespignani H, et al. Automatic localization and labeling of EEG sensors (ALLES) in MRI volume. *Neuroimage*. 2008 Jul 1;41(3):914–23.
103. Kahane P, Landré E, Minotti L, Francione S, Ryvlin P. The Bancaud and Talairach view on the epileptogenic zone: a working hypothesis. *Epileptic Disord Int Epilepsy J Videotape*. 2006 Aug;8 Suppl 2:S16–26.
104. Fisch BJ, Spehlmann R. *Fisch and Spehlmann's EEG primer: basic principles of digital and analog EEG*. Amsterdam [etc.]: Elsevier; 1999.
105. Vespignani H. *L'EEG: de la technique à la clinique*. Montrouge: J. Libbey Eurotext; 2003.
106. R Core Team. *R: A language and environment for statistical computing* [Internet]. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria; 2013. Available from: <http://www.R-project.org/>
107. Monmaur P. Hippocampal theta rhythms from CA1 and dentate generators during paradoxical sleep of the rat: differential alterations after septal lesion. *Physiol Behav*. 1982 Mar;28(3):467–71.
108. Moroni F, Nobili L, De Carli F, Massimini M, Francione S, Marzano C, et al. Slow EEG rhythms and inter-hemispheric synchronization across sleep and wakefulness in the human hippocampus. *Neuroimage*. 2012 Mar;60(1):497–504.
109. Nir Y, Staba RJ, Andrillon T, Vyazovskiy VV, Cirelli C, Fried I, et al. Regional slow waves and spindles in human sleep. *Neuron*. 2011 Apr 14;70(1):153–69.
110. Sirota A, Csicsvari J, Buhl D, Buzsáki G. Communication between neocortex and hippocampus during sleep in rodents. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2003 Feb 18;100(4):2065–9.
111. Steriade M, Contreras D. Relations between cortical and thalamic cellular events during transition from sleep patterns to paroxysmal activity. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 1995 Jan;15(1 Pt 2):623–42.
112. Ng M, Pavlova M. Why are seizures rare in rapid eye movement sleep? Review of the frequency of seizures in different sleep stages. *Epilepsy Res Treat*. 2013;2013:932790.
113. Gigli GL, Gotman J. Effects of seizures, kindling, and carbamazepine on sleep organization in cats. *Epilepsia*. 1992 Feb;33(1):14–22.
114. Shouse MN, da Silva AM, Sammaritano M. Circadian rhythm, sleep, and epilepsy. *J Clin Neurophysiol Off Publ Am Electroencephalogr Soc*. 1996 Jan;13(1):32–50.

115. Sammaritano M, Sherwin A. Effect of anticonvulsants on sleep. *Neurology*. 2000;54(5 Suppl 1):S16-24.
116. Placidi F, Scalise A, Marciani MG, Romigi A, Diomedì M, Gigli GL. Effect of antiepileptic drugs on sleep. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2000 Sep;111 Suppl 2:S115-119.

LISTE DES ABRÉVIATIONS

LISTE DES ABRÉVIATIONS de langue française

¹⁸FDG : 18-Fluoro-Désoxy-Glucose
5-HT : Sérotonine
AASM : Académie américaine de Médecine du sommeil
ACh : Acétylcholine
BF : Télencéphale basal
CA : Corne d'Ammon
CE : Cortex Entorhinal
CH : Cortex Hippocampique
CPH : Cortex Parahippocampique
CPR : Cortex Périrhinal
CTX : Cortex
DR : Raphé dorsal
ECoG : Électrocorticogramme
EEG : Électroencéphalogramme
EMG : Électromyogramme
EOG : Électrooculogramme
EPPR : Épilepsie Partielle Pharmaco-Résistante
ELTM : Épilepsie du Lobe Temporal Médial
FFT : Transformée rapide de Fourier
FR : « Fast ripples »
GABA : Acide gamma amino-butyrique
Gal : Galanine
GPH : Gyrus Parahippocampique
HCRT : Hypocrétine
HDM : Hypothalamus Dorsomédial
HFO : Oscillations à hautes fréquences
HIST : Histamine
IRLSS : Échelle internationale de sévérité du Syndrome des jambes sans repos
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
LC : Locus cœruleus
LDT : Latérodorsal Tegmental (noyau)
LFP : Potentiel de champ local
LTP : Potentialisation à long terme
NREM : par opposition à REM
MS-DB : Septal Médian et de la bande diagonale de Broca (noyaux)

NA : Noradrénaline
NSC : Noyaux Supra-Chiasmatisques
PET : Tomographie par émission de positrons
PPSI : Potentiels Post-Synaptiques Inhibiteurs
PPT : Pédonculopontin (noyau)
REM : Mouvements oculaires rapides, en référence au SP
RSA : Activité rythmique lente
SEEG : Stéréo-électroencéphalographie
SL : Sommeil lent
SP : Sommeil paradoxal
SPECT : Tomographie par émission monophotonique
SPW : Onde à front raide
SWS : Sommeil à ondes lentes
TAE : Traitement anti-épileptique
TF : Temps-Fréquence
TMN : Noyau Tubéro-Mammillaire
V : Veille yeux fermés
VLF : Très basse fréquence
VLPO : Ventrolateral pré-optique
vSPZ : zone subparaventriculaire ventrale
ZE : Zone épileptogène

ABBREVIATIONS for the english version

[¹⁸F]FDG : fluorine-18 fluorodeoxy-glucose
AASM : American Academy of Sleep Medicine
CA : Cornu Ammonis
EC : Entorhinal Cortex
ECoG : Electrocorticography
EMG : Electromyogram
EOG : Electrooculogram
EZ : Epileptogenic Zone
FFT : Fast Fourier Transform
FR : Fast Ripples
GABA : Gamma Amino-Butyric Acid
HFO : High Frequency Oscillations
MRI : Magnetic Resonance Imaging
MTLE : Medial Temporal Lobe Epilepsy
NREM : Non-rapid Eye Movement
PET : Positrons Emission Tomography
REM : Rapid Eye Movement
SEEG : Stereo-electroencephalography
SPW : Sharp-wave
SWS : Slow-wave Sleep
VLF : Very Low Frequency
W : Wakefulness with closed eyes

BRIEF COMMUNICATION

Direct evidence of nonadherence to antiepileptic medication in refractory focal epilepsy

*Nicolas Carpentier, *†‡Jacques Jonas, *Solène Frismand, *‡Jean-Pierre Vignal, *§Estelle Rikir, ¶Cédric Baumann, †##**Françoise Lapicque, ††Franck Saint-Marcoux, *†‡Hervé Vespignani, and *†‡Louis Maillard

*Neurology Department, University Hospital of Nancy, France; †Faculty of Medicine, Lorraine University, France; ‡UMR 7039, CNRS, Lorraine University, France; §Neurology Department, University Hospital of Sart-Tilman, Liège, Belgium; ¶Epidemiology and Clinical Evaluation Department, University Hospital of Nancy, France; #Clinical Pharmacology and Toxicology Department, University Hospital of Nancy, France; **UMR 7561, CNRS, Lorraine University, France; and ††Pharmacology, Toxicology and Drug Safety Monitoring Department, University Hospital of Limoges, France

SUMMARY

The adherence to medication in drug-resistant focal epilepsy (RFE) remains largely unknown. The present work aimed to assess the frequency of recent adherence to antiepileptic drugs (AEDs) in patients with RFE. This prospective observational study screened all patients with RFE, admitted to the Nancy University Hospital between April 2006 and September 2008, for a 5-day hospitalization without AED tapering. The adherence to AEDs was assessed by measuring serum drug levels on day 1 (reflecting the recent "at home" adherence) and day 5 (reflecting the individual reference concentration when drug ingestion was supervised). A patient was considered nonadherent if at least one of their serum drug levels was different between days 1 and 5. The day-1 value was considered different from day 5 when it was at least 30% lower (under-

dosed) or 30% higher (overdosed). Nonadherent patients were classified as under-consumers in the case of one or more underdosed day-1 values, over-consumers in the case of one or more overdosed day-1 values, or undefined if they exhibited both underdosed and overdosed day-1 values. Forty-four of the 48 screened patients were included. Eighteen (40.9%) of 44 patients were nonadherent. Among them, 12 (66.7%) were over-consumers, 4 (22.2%) were under-consumers, and 2 (11.1%) were undefined nonadherents. The study indicates that recent adherence to antiepileptic medication in this group of patients with RFE is poor. Overconsumption is the most frequent form of non-adherence in this population and should be specifically assessed to prevent its possible consequences in terms of AEDs dose-dependent adverse events.

KEY WORDS: Adherence, Focal epilepsy, Drug-resistant, Antiepileptic drug, Overconsumption.

The assessment of adherence to medication in epilepsy yields a wide range of frequency, between 29% and 79% (Sabaté, 2003). In the subgroup of drug-resistant focal epilepsy (RFE), adherence to antiepileptic drugs (AEDs) has not been specifically studied; however, its study is crucial in order to assess intractability, because seizure relapses due to poor treatment compliance should not be considered as evidence of inadequate seizure control (Kwan et al., 2010). In epilepsy, adherence to medication is still commonly assessed by the direct method of serum drug levels (Sabaté, 2003; Paschal et al., 2008). Nevertheless, previous studies using this procedure have often been compromised by the lack of reliable individual drug reference concentrations, by uncontrolled confounding factors, for example, change in diet and concomitant medications (Gomes et al.,

1998), by the selection bias related to the measurement of a limited number of AEDs, or by the heterogeneity of epileptic syndromes among the studied population (Specht et al., 2003). Patsalos et al. (2008) indicated that serum drug levels should not be interpreted based on reference range because of the interindividual variability, and stressed the need to identify each patient's individual effective drug level. In the present study, our purpose was to prospectively assess recent adherence to AEDs in patients with RFE, using serum drug level measurements. In contrast to previous studies, we measured serum drug levels of all commercially available AEDs and used individual reference concentrations measured under the condition of optimal adherence as controls.

METHODS**Study design**

This prospective observational study screened all patients with the diagnosis of RFE, consecutively admitted to the Nancy University Hospital between April 2006 and

Accepted August 14, 2012; Early View publication November 13, 2012.
Address correspondence to Nicolas Carpentier, Neurology Department, University Hospital of Nancy, France. E-mail: nic.carpentier@gmail.com
Wiley Periodicals, Inc.
© 2012 International League Against Epilepsy

September 2008. These patients were referred for a 5-day hospitalization including a neuropsychological and psychiatric evaluation, brain magnetic resonance imaging (MRI), brain positron emission tomography (PET) scan, and interictal single proton emission computed tomography (SPECT) brain imaging. The diagnosis of RFE was determined before this admission, based on the clinical history, video-EEG recordings, and brain MRI (Kwan et al., 2010). No recordings of seizures were performed at this stage of investigation, so no AED tapering was performed prior to or during the hospitalization. Patients were not aware of this study before the admission. All patients were taking brand-name formulations of AEDs. Diet and concomitant medications remained unchanged the week before and during the hospitalization. A nutritionist approved the diet program for hospitalization. The study was approved by the local institutional ethical committee. All patients provided their written informed consent to participate.

Serum drug levels

Serum levels of all AEDs prescribed to each patient were measured on the first day of hospitalization and again on the fifth day. The measure at day 1 reflected the individual "at home" recent adherence, and the measure at day 5 reflected the individual reference concentration under the condition of "optimal" adherence (Patsalos et al., 2008). Blood sample was collected at day 1 immediately after admission. The delay between the morning drug intake reported by the patient and this first sample was recorded by the nurse in each case. During the hospitalization, the AEDs were administered under nursing supervision at the times specified by the individual medical prescription, which had been delivered before patient admission. The second blood sample at day 5 was collected from each patient at the same time after morning drug intake as on day-1, in order to make the AED concentration comparable between day 1 and day 5 (Patsalos et al., 2008). For each AED, both plasma samples were analyzed in the same laboratory (Williams et al., 2003), either with immunoassays or in-house validated methods using liquid or gas chromatography. All methods had a coefficient of variation $\leq 13\%$ in the range of observed concentrations (Table S1).

Definition of nonadherence

A patient was considered nonadherent if at least one of their serum drug levels was different between day 1 and day 5. The day-1 value was considered different from that of day 5 when it was at least 30% lower (underdosed) or 30% higher (overdosed). Nonadherent patients were classified as under-consumers in the case of one or more underdosed day-1 value, over-consumers in the case of one or more overdosed day-1 value, or undefined nonadherent if they exhibited both underdosed and overdosed day-1 values. A threshold of 30% was defined because all AEDs except phenytoin have been demonstrated to have $<30\%$ fluctuation in

plasma concentration at constant dosage (Bialer & Midha, 2010).

Statistical analyses

Nonadherent and adherent patients were compared using Pearson's chi-square test for qualitative values, Fisher's exact test for qualitative values with restrictive population, and Student's *t*-test for quantitative values (with Bonferroni correction if indicated).

RESULTS

Among 48 screened patients, three patients refused to participate. One additional patient was excluded because of missing AEDs measurements. The clinical characteristics of the 44 included patients are summarized in Table 1. For every patient, all AEDs were studied. The posologies of all medical prescriptions complied with international recommendations. Dose frequency of all AEDs was twice daily, except for benzodiazepines (one patient) and phenobarbital once daily. No concomitant non-AEDs known to interact with cytochrome P450 (CYP) hepatic enzyme systems were reported. Among all the patients, delays between drug intake and blood samples ranged from 135 to 955 min. The difference in each individual delay for collecting blood for the same AED after drug intake between day 1 and day 5 did not exceed 30 min.

Table 1. Clinical characteristics of the population and comparison of the clinical characteristics of the nonadherent and adherent patients

	Total population Median (min-max)	Nonadherent patients Median (min-max)	Adherent patients Median (min-max)
Age (years)	30 (14-63)	27 (14-61)	34 (17-63)
AEDs per patient	2 (1-5)	2 (2-4)	2 (1-5)
	n (%)	n (%)	n (%)
Male	22 (50)	8 (44)	14 (54)
Localization			
Temporal	31 (71)	10 (56)	21 (81)
Frontal	8 (18)	4 (22)	4 (15)
Posterior	1 (2)	1 (5)	0 (0)
Nonlocated	4 (9)	3 (17)	1 (4)
Type of AEDs			
Benzodiazepines	15	8	7
Carbamazepine	16	7	9
Lamotrigine	15	9	6
Levetiracetam	22	10	12
Oxcarbazepine	11	2	9
Phenobarbital	4	0	4
Topiramate	13	8	5
Valproic acid	6	0	6

No comparisons had statistically significant differences (with a threshold of *p*-value set at 0.05).

Eighteen (40.9%) of the 44 patients were nonadherent. Of the nonadherent patients, 12 (66.7%) were over-consumers, four (22.2%) were under-consumers, and two (11.1%) were undefined nonadherents. The clinical characteristics of non-adherent and adherent patients did not differ significantly. No type of AEDs was significantly more taken by nonadherent patients compared to adherent patients (Table 1). Among all the over- and under-consumed AEDs, only one was an enzyme inducer (carbamazepine) and it concerned only one of the 18 nonadherent patients.

DISCUSSION

The rate of nonadherence was 40.9%. This value is comparable with that observed in previous studies in epilepsy (Sabaté, 2003). This high rate might even have been underestimated because concentrations of long half-life AEDs such as phenobarbital and benzodiazepines at day 5 were potentially not yet at steady-state (Patsalos et al., 2008). We used individual reference concentrations measured under the condition of optimal adherence as controls. This allowed the issue of interindividual variability, and especially those related to the effect of complex polytherapy-related pharmacokinetic interactions on serum drug levels to be overcome. Except for carbamazepine, which was over-consumed in only one patient, none of the over- and under-consumed drugs were enzyme inducers or inhibitors. Complex polytherapy-related pharmacokinetic interactions cannot explain all these differences observed between day 1 and day 5 plasma AED concentrations. The threshold of 30% took into account the coefficient of variation of each analytical method and intraindividual variability of each AED (Bialer & Midha, 2010). Confounding factors such as diet, concomitant medications (Gomes et al., 1998), and delays of collecting blood after medication intake were controlled. For all these reasons, the 30% variability of AEDs levels observed between day 1 and day 5 can be attributed only to recent nonadherence to AED.

Four (22.2%) of the non-adherent patients were under-consumers. Under-consumption can lead to seizure relapses due to inadequate dosage and plasma concentration. Moreover, under-consumption can falsely indicate that an AED “failed” because of lack of efficacy (Kwan et al., 2010).

Nonadherent patients were most often over-consumers (66.7%). This has been previously observed, but never pointed out. This overconsumption should be differentiated from overtreatment due to excessive medical prescription (Perucca, 2002). This overconsumption is probably underestimated in everyday practice in patients with RFE. Overconsumption is important to consider because it exposes patients to higher risks of AED dose-dependent cognitive adverse events (Kwan & Brodie, 2001), and poorer quality of life (Luoni et al., 2011). Altogether, the nonadherence might in fact reflect an erratic AED consumption with a possible alternation of under- and overconsumption. The

population studied comprised a majority of temporal lobe epilepsy (71%), which is associated with long-term memory impairment (Helmstaedter et al., 2003), possibly contributing to erratic consumption.

To conclude, this study indicates that nonadherence to AEDs is frequent in RFE and that overconsumption is most frequent. Overconsumption should therefore be specifically and repeatedly assessed to prevent potential AED dose-dependent adverse events.

ACKNOWLEDGMENTS

The authors thank patients and caregivers for their willingness to participate in this study, Dr. Nicolas Gambier for interpretation of the data, Dr. Séverine Lhote for collection of the data, and Elizabeth Dulcich for her careful review of English.

DISCLOSURE

Dr. Vignal has received support and has served as a paid consultant for UCB, Pfizer, Esai, Gsk, and Sanofi-Aventis. Pr Vespignani has received support and has served as a paid consultant for Ucb and Gsk. Pr Maillard has received support and has served as a paid consultant for Esai and Gsk. The remaining authors have no conflicts of interest. We confirm that we have read the Journal’s position on issues involved in ethical publication and affirm that this report is consistent with those guidelines.

REFERENCES

- Bialer M, Midha KK. (2010) Generic products of antiepileptic drugs: a perspective on bioequivalence and interchangeability. *Epilepsia* 51:941–950.
- Gomes MM, Filho HS, Noé RA. (1998) Anti-epileptic drug intake adherence. The value of the blood drug level measurement and the clinical approach. *Arq Neuropsiquiatr* 56:708–713.
- Helmstaedter C, Kurthen M, Lux S, Reuber M, Elger CE. (2003) Chronic epilepsy and cognition: a longitudinal study in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 54:425–432.
- Kwan P, Brodie MJ. (2001) Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs. *Lancet* 357:216–222.
- Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, Brodie MJ, Allen Hauser W, Mathern G, Moshé SL, Perucca E, Wiebe S, French J. (2010) Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 51:1069–1077. Erratum in: (2010) *Epilepsia* 51:1922.
- Luoni C, Bisulli F, Canevini MP, De Sarro G, Fattore C, Galimberti CA, Gatti G, La Neve A, Muscas G, Specchio LM, Striano S, Perucca E. (2011) Determinants of health-related quality of life in pharmacoresistant epilepsy: results from a large multicenter study of consecutively enrolled patients using validated quantitative assessments. *Epilepsia* 52:2181–2191.
- Paschal AM, Hawley SR, St Romain T, Ablah E. (2008) Measures of adherence to epilepsy treatment: review of present practices and recommendations for future directions. *Epilepsia* 49:1115–1122.
- Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, Cloyd JC, Glauser TA, Johannessen SI, Leppik IE, Tomson T, Perucca E. (2008) Antiepileptic drugs – best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommission on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 49:1239–1276.
- Perucca E. (2002) Overtreatment in epilepsy: adverse consequences and mechanisms. *Epilepsy Res* 52:25–33.
- Sabaté E. (2003) *Adherence to long-term therapies: evidence for action*. World Health Organization, Geneva.
- Specht U, Elsner H, May TW, Schimichowski B, Thorbecke R. (2003) Postical serum levels of antiepileptic drugs for detection of noncompliance. *Epilepsy Behav* 4:487–495.

Williams J, Bialer M, Johannessen SI, Krämer G, Levy R, Mattson RH, Perucca E, Patsalos PN, Wilson JF. (2003) Interlaboratory variability in the quantification of new generation antiepileptic drugs based on external quality assessment data. *Epilepsia* 44:40–45.

SUPPORTING INFORMATION

Additional Supporting Information may be found in the online version of this article:

Table S1. Methods of dosing of antiepileptic drugs with the mean interday reproducibility of each technique, reflected by the coefficient of variation.

Please note: Wiley-Blackwell is not responsible for the content or functionality of any supporting information supplied by the authors. Any queries (other than missing material) should be directed to the corresponding author for the article.

PHARMACOLOGIE CLINIQUE ET THÉRAPEUTIQUE

Adhésion au traitement médicamenteux et épilepsie : un enjeu d'actualité

Nicolas Carpentier¹, Jacques Jonas^{1,2,3}, Nicolas Gambier^{2,4,5}, Jean-Pierre Vignal^{1,3}, Louis Maillard^{1,2,3} et Hervé Vespignani^{1,2,3}

1 CHU Nancy, Pôle NTC, Service de Neurologie, Nancy, France

2 Université de Lorraine, Faculté de Médecine, Vandœuvre-lès-Nancy, France

3 Université de Lorraine, UMR 7039 CNRS Centre de Recherche en Automatique de Nancy (CRAN), Vandœuvre-lès-Nancy, France

4 CHU Nancy, Pôle Laboratoires, Service de Pharmacologie clinique et de Toxicologie, Nancy, France

5 Université de Lorraine, UMR 7561 CNRS – Laboratoire de Physiopathologie, Pharmacologie et Ingénierie articulaire, Vandœuvre-lès-Nancy, France

Texte reçu le 10 janvier 2013 ; accepté le 18 juin 2013

Mots clés :

adhésion ;
antiépileptiques ;
épilepsie ; observance ;
compliance

Résumé – À l'instar des autres maladies chroniques, l'adhésion au traitement dans l'épilepsie est essentielle pour le contrôle de la maladie. L'évaluer reste difficile tant en recherche clinique qu'en pratique quotidienne. Des données récentes ont mis en évidence une autre facette de la non-adhésion : la surconsommation d'anti-épileptiques. Certaines techniques d'éducation thérapeutique simples à mettre en œuvre ont montré une réelle efficacité et méritent d'être davantage exploitées.

Keywords:

adherence;
antiepileptic drug;
epilepsy;
compliance

Abstract – Adherence to Medication and Epilepsy: a Current Issue. As in other chronic diseases, adherence to medication in epilepsy is critical for seizure control. Its assessment remains challenging in research as in clinical practice. Recent evidences showed another face of nonadherence: the overconsumption of antiepileptic drugs. Some educational interventions with easy implementation were found to be effective in improving adherence and should be therefore more used in everyday practice.

Abréviations : voir en fin d'article.

1. Définition de l'adhésion

1 L'adhésion au traitement a fait l'objet d'une redéfinition progressive passant du concept classique où le patient est passif dans sa prise en charge illustré par les termes de compliance ou d'observance, à un concept plus récent d'adhésion où le patient est un acteur à part entière de sa prise en charge. Selon les termes de l'Organisation mondiale de la santé (OMS), l'adhésion est « la manière selon laquelle le comportement du patient (prendre un traitement, suivre un régime, et/ou modifier ses habitudes de vie), s'accorde avec les recommandations émanant d'une autorité de santé compétente ». [1]

2. Intérêt de l'adhésion au traitement dans l'épilepsie

2.1. Aspect médico-économique

À l'instar de nombreuses maladies chroniques, il a été montré dans l'épilepsie une corrélation positive entre l'adhésion au traitement médicamenteux et le contrôle de la maladie, [2,3] et une corrélation négative entre l'adhésion au traitement et le coût direct et indirect de la prise en charge médicale. [4,5]

Tableau I. Méthodes de mesure de l'adhésion au traitement dans l'épilepsie. Inspiré de^[10]

Méthodes	Avantages	Inconvénients
Directes		
Taux sanguins de TAE	Objectifs et précis	Nécessité d'une concentration individuelle de référence en tant que contrôle
Détection dans les cheveux de TAE	Non invasif, reflète consommation chronique	Méthode discutée
Détection dans la salive de TAE	Non invasif	Calibration individuelle du rapport taux sanguins/taux salivaires nécessaire
Indirectes		
Questionnaires	Non invasifs, peu onéreux, simples	Non standardisés, subjectifs
MEMS	Non invasif, suivi quotidien prolongé	Prise médicamenteuse non garantie par l'ouverture du pilulier
Relevés de prescription issus des organismes d'assurance-maladie	Facilement comptabilisés (informatisation), grandes cohortes	Non strictement corrélés à la prise médicamenteuse

MEMS: système de monitoring des événements de prise médicamenteuse ; **TAE:** traitement anti-épileptique

2.2. Épilepsie pharmacorésistante

Dans le cas particulier de l'épilepsie pharmaco-résistante, le risque de considérer à tort un traitement anti-épileptique (TAE) comme inefficace dû à un défaut d'adhésion au traitement peut conduire à diagnostiquer par excès une pharmaco-résistance.^[6] Les patients épileptiques authentiquement pharmaco-résistants sont par ailleurs particulièrement à risque de mauvaise adhésion principalement en raison d'une polymédication fréquente^[7] et d'une atteinte cognitive souvent associée.^[8,9]

3. Méthodes de mesure de l'adhésion aux TAE

Les méthodes de mesure de l'adhésion au traitement sont classiquement divisées en deux catégories : directes et indirectes (tableau I).^[10] Les premières utilisent un marqueur biologique comme témoin direct de l'imprégnation de l'organisme en TAE (exemple : dosage sanguin d'un TAE). Les secondes utilisent des indicateurs indirects de la consommation de TAE par le patient (exemple : relevés de prescription).

3.1. Méthodes directes

3.1.1. Les dosages sanguins des TAE et leurs limites

Historiquement, la possibilité de doser dans le sang les TAE a conduit certaines équipes à établir des fourchettes thérapeutiques par la réalisation de nombreuses études cliniques.^[11] Si le suivi thérapeutique pharmacologique (STP) peut contribuer à l'évaluation de l'adhésion aux TAE, il est limité par la difficulté d'interprétation des

taux sanguins, sujets à une grande variabilité inter-individuelle et intra-individuelle.^[12,13] En effet, la pharmacocinétique des TAE dépend de nombreux paramètres individuels comme l'âge, le sexe, le volume de distribution (rapport masse grasse/masse maigre), l'activité métabolique, la capacité d'élimination, le régime alimentaire et les traitements concomitants. Les traitements concomitants inducteurs ou inhibiteurs enzymatiques, et notamment les TAE coprescrits lors des bi- ou polythérapies anti-épileptiques, conduisent à des interactions pharmacocinétiques complexes rendant les taux plasmatiques difficilement interprétables. D'autres facteurs de perturbations aiguës, comme l'état physiopathologique (infection, stress...) ou l'instauration d'un nouveau traitement peuvent être à l'origine de fluctuations des taux sanguins chez un même patient. Enfin, même en l'absence de facteurs extérieurs, les concentrations de TAE sont sujettes à des variations intra-individuelles très importantes. Il a en effet été montré que les TAE appartenaient aux médicaments pouvant présenter jusqu'à 30 % de variance résiduelle intra-sujets pour l'aire sous la courbe moyenne (AUC) et la concentration maximale moyenne au pic d'absorption (C_{max}).^[14] Cette forte variabilité inter- et intra-individuelle des TAE est particulièrement à garder à l'esprit dans la situation clinique fréquente de dosage des TAE en vue d'évaluer la prise effective de traitement, soit lors un contrôle systématique, soit lors d'une recrudescence de crises d'épilepsie : si un taux nul permet d'affirmer qu'un patient est non-adhérent, une concentration isolée d'un TAE ne permet pas à elle seule d'évaluer l'adhésion du patient à son traitement.^[15]

3.1.2. Notion de concentration sérique individuelle de référence

Une solution aux limites des dosages sanguins consisterait en la mesure des concentrations sériques individuelles de référence

73 pour chaque TAE. La concentration sérique individuelle de réfé-
 74 rence est le taux sanguin à l'équilibre, mesuré après cinq demi-vies
 75 d'élimination, pour un patient donné et un traitement donné admi-
 76 nistré dans des conditions optimales d'adhésion. Ainsi, pour un TAE
 77 donné, tout nouveau dosage chez un même patient devient compa-
 78 rable individuellement^[15] (sous réserve d'une posologie de TAE
 79 identique, de traitements concomitants identiques, de procédure
 80 analytique identique, et d'horaires de dosages similaires, idéalement
 81 juste avant la prise médicamenteuse). Un taux sanguin dépassant
 82 l'intervalle de variabilité intra-individuelle admis propre à chaque
 83 TAE^[14] témoigne dès lors d'une variation de la prise de TAE, c'est-
 84 à-dire d'une mauvaise adhésion au TAE.^[16,17] Là encore, une déter-
 85 mination du taux sanguin individuel de référence dans des condi-
 86 tions d'adhésion non strictement contrôlées et un horaire de prélè-
 87 vement approximatif par rapport à la dernière prise médicamenteuse
 88 suffisent à biaiser l'interprétation des résultats de travaux pourtant
 89 pertinents.^[16] À notre connaissance, seule une étude a su prendre
 90 en compte l'ensemble de ces biais potentiels.^[17]

91 3.1.3. Autres méthodes directes

92 La recherche d'antiépileptiques sur d'autres matrices biolo-
 93 giques telles que la salive ou les cheveux est une méthode alternative
 94 en développement et permet de vérifier une prise régulière du TAE.
 95 Mais à ce jour, ce dosage ne permet pas de corrélérer avec précision
 96 la concentration du médicament dans les cheveux ni à l'efficacité
 97 thérapeutique, ni à l'adhésion au TAE.^[18,19]

98 3.2. Méthodes indirectes

990 En ce qui concerne les méthodes indirectes, le système de moni-
 100 toring des événements de prise médicamenteuse (MEMS) est une
 101 méthode particulièrement utilisée. Il s'agit d'un pilulier électronique
 102 qui comptabilise chaque ouverture du pilulier et reflète donc indi-
 103 rectement chaque prise médicamenteuse. Ce dispositif apparaît plus
 104 proche de la consommation réelle de TAE que ne le sont les relevés
 105 de prescription, uniquement témoins de la délivrance du TAE par la
 106 pharmacie.^[20] Néanmoins, le MEMS comprend des biais impor-
 107 tants : une ouverture du pilulier ne garantit pas forcément une prise
 108 effective de TAE par le patient et il expose à un biais de suivi car le
 109 patient étant informé de son évaluation continue, il peut être tenté
 110 de modifier son adhésion lors de l'étude. Plus récemment, les ques-
 111 tionnaires à large diffusion et les données informatisées des relevés
 112 de prescription issues des organismes d'assurance-maladie ont per-
 113 mis de mesurer l'adhésion sur des cohortes à très grands effectifs.^[21]
 114 Cependant, ces méthodes sont subjectives (questionnaires), souvent
 115 rétrospectives et les résultats ne sont pas strictement corrélés à la prise
 116 médicamenteuse (relevés de prescription).
 117

4. L'adhésion aux TAE est variable mais reste faible

4.1. Prévalence de l'adhésion au TAE

121 La fréquence de l'adhésion au traitement dans l'épilepsie est
 122 variable selon les études mais reste faible, estimée entre 29 et 79 %
 123 selon la méthode utilisée.^[1,4,5,7] Cette dispersion peut être expli-
 124 quée par la variabilité des méthodes utilisées et l'hétérogénéité des
 125 syndromes épileptiques des populations étudiées. Il est surprenant
 126 de constater que malgré la forte hétérogénéité des types d'épilepsie,
 127 l'adhésion selon le type d'épilepsie n'a été que très peu étu-
 128 diée.^[22,23] Récemment, l'étude spécifique de patients atteints d'une
 129 épilepsie partielle pharmaco-résistante (EPPR) retrouve un fort taux
 130 de non-adhésion aux TAE aux alentours de 40 %.^[17]

4.2. Facteurs de risques certains

132 Certains facteurs ont clairement prouvé leur influence négative
 133 sur l'adhésion au TAE :

- 134 – la fréquence des prises de TAE supérieure à deux par
 135 jour ;^[7,20]
- 136 – la fréquence élevée des crises épileptiques ;^[2]
- 137 – l'augmentation de la durée entre deux consultations de sui-
 138 vi ;^[24]
- 139 – le changement de la présentation d'un même TAE, fréquent
 140 depuis la substitution par génériques.^[25]

4.3. Facteurs de risque probables

142 D'autres facteurs ont été mentionnés mais sont globalement peu
 143 documentés et la méthodologie employée ne permet pas de les
 144 considérer comme facteurs de risque indépendants :

- 145 – le nombre de TAE différents prescrits ;^[26]
- 146 – l'ancienneté de l'épilepsie ou la durée d'exposition au
 147 TAE ;^[2]
- 148 – les effets indésirables ressentis des TAE ;^[22,26]
- 149 – le refus de la maladie, sa mauvaise compréhension^[1] ou la
 150 peur de la crise ;^[27]
- 151 – le niveau socio-économique et éducatif ;^[28]
- 152 – la qualité de la relation médecin-malade.^[21]

153 L'âge et le sexe ne semblent pas influencer l'adhésion au
 154 TAE.^[4,5,29,30] L'impact de la représentation que le patient a de son
 155 traitement et de sa maladie sur l'adhésion au TAE reste très contro-
 156 versé, du fait de la qualité variable des méthodes employées, du
 157 manque de puissance des corrélations retrouvées et de l'absence de
 158 reproductibilité d'une étude à l'autre. À titre d'exemple, pour certains

159 auteurs, et le sentiment de stigmatisation dû à la maladie et l'absence
160 de sentiment de stigmatisation apparaissent tous les deux associés à
161 une mauvaise adhésion au TAE,^[20,31] alors que pour d'autres il n'y a
162 précisément aucune corrélation statistiquement significative.^[32]

163 5. Surconsommation de TAE et nouveaux 164 enjeux pour le patient

165 La non-adhésion au traitement est classiquement envisagée
166 sous l'angle de la non prise médicamenteuse. Réemment il a été
167 montré que certains patients non-adhérents aux TAE présentant une
168 EPPR ne sous-consommaient pas, mais au contraire, sur-consommaient
169 des TAE.^[17] Une hypothèse pour expliquer ce résultat serait
170 une consommation erratique, alternant sous- et sur-consommation
171 de TAE, en lien avec des troubles mnésiques fréquemment rencontrés
172 dans les EPPR et notamment du lobe temporal.^[9,33] Si la sous-
173 consommation conduit au mauvais contrôle de la maladie, la sur-
174 consommation quant-à-elle expose les patients aux nombreux effets
175 indésirables dose-dépendants des TAE^[8] qui peuvent altérer forte-
176 ment la qualité de vie des patients.^[34]

177 6. Des solutions pour améliorer l'adhésion 178 aux TAE

179 6.1. Limiter les facteurs connus pour influencer l'adhésion 180 au TAE

181 Le rapport de 2003 de l'OMS^[1] propose de multiples solutions
182 institutionnelles et individuelles en rapport avec les facteurs certains
183 ou probables affectant l'adhésion au traitement :

- 184 – optimiser les prescriptions médicales (limiter les associa-
185 tions médicamenteuses, réduire le nombre de prises quoti-
186 diennes à deux,^[7] améliorer la clarté et la lisibilité de
187 l'ordonnance) ;
- 188 – favoriser une dispensation médicamenteuse simple et non-
189 équivoque (utiliser un pilulier, limiter la variabilité de pré-
190 sentation des TAE pour un même principe actif, ou tout du
191 moins informer le patient en cas de substitution) ;^[25]
- 192 – renforcer le suivi médical, notamment en rapprochant les
193 consultations ;^[24]
- 194 – améliorer la relation médecin-malade.^[21]

195 6.2. Renforcer l'adhésion au TAE par des mesures 196 comportementales efficaces

197 Les études évaluant l'efficacité des programmes d'éducation
198 thérapeutique sur l'adhésion au traitement dans l'épilepsie sont rares
199 et difficilement comparables entre elles du fait de la grande variété

200 des techniques employées : information, conseils, auto-gestion,
201 psychothérapies cognitives (notamment *coping*), interventions
202 comportementales.^[31,35,36] Les interventions comportementales les
203 plus utilisées sont les « rappels intensifs » (envoi systématique de
204 courriels, appels téléphoniques, réveil...) et les interventions « en
205 intention de mise en œuvre » (« implementation intention interven-
206 tion » ou « 3i »).^[37] Ces dernières consistent en l'écriture par le
207 patient lui-même d'une stratégie de conditionnement ancrée dans un
208 environnement temporel et spatial familial : « à telle heure, pendant
209 telle activité quotidienne (par exemple : se brosser les dents dans
210 la salle de bain le matin et le soir), je prends mon comprimé X ». ^[38]
211 Les interventions comportementales sont apparues les plus effi-
212 caces^[39] et méritent donc d'être développées et utilisées à plus grande
213 échelle.

214 7. Messages essentiels

215 L'adhésion au traitement dans l'épilepsie est faible.
216 Les moyens pour l'évaluer sont nombreux et souvent imprécis.
217 En recherche, l'évaluation de l'adhésion au TAE doit tenir
218 compte des types d'épilepsie (partielle, généralisée, pharmaco-
219 résistante ou non).

220 En pratique :

- 221 – interroger systématiquement le patient et son entourage sur
222 la consommation précise de TAE ;
- 223 – s'enquérir spécifiquement d'une surconsommation de TAE
224 et rechercher indirectement les effets indésirables parfois insi-
225 dideux (troubles cognitifs progressifs) d'une surconsomma-
226 tion en TAE ;
- 227 – encourager l'utilisation d'un pilulier ;
- 228 – limiter la fréquence des prises médicamenteuses à 2 par jour
229 maximum ;
- 230 – proposer au patient et à son entourage des stratégies compor-
231 tementales simples comme celle des « 3i » qui ne nécessite
232 pas plus qu'un papier et un stylo.

233 **Conflits d'intérêts.** Aucun auteur n'a de conflit d'intérêts en lien
234 avec cette publication.

235 **Abréviations.** 3i : implémentation intention intervention ;
236 AUC : aire sous la courbe ; C_{max} : concentration maximale
237 moyenne au pic d'absorption ; EPPR : épilepsie partielle phar-
238 maco-résistante ; MEMS : système de monitoring des évène-
239 ments de prise médicamenteuse ; OMS : Organisation mondiale
240 de la santé ; STP : suivi thérapeutique pharmacologique ; TAE :
241 traitement anti-épileptique.

242 Références

- 243 1. Sabaté E. Adherence to long-term therapies: evidence for action. Geneva:
244 World Health Organization, 2003 [http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/](http://apps.who.int/medicinedocs/fr/d/Js4883e/)
245 Js4883e/

- 246 2. Cramer JA, Glassman M, Rienzi V. The relationship between poor medication compliance and seizures. *Epilepsy Behav* 2002 Aug; 3(4): 338-42
- 248 3. Jones RM, Butler JA, Thomas VA, *et al.* Adherence to treatment in patients with epilepsy: associations with seizure control and illness beliefs. *Seizure* 2006; 15: 504-8
- 250 4. Davis KL, Candrilli SD, Edin HM. Prevalence and cost of nonadherence with antiepileptic drugs in an adult managed care population. *Epilepsia* 2008; 49: 446-54
- 251 5. Ettinger AB, Manjunath R, Candrilli SD, *et al.* Prevalence and cost of nonadherence to antiepileptic drugs in elderly patients with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2009; 14: 324-9
- 252 6. Kwan P, Arzimanoglou A, Berg AT, *et al.* Definition of drug resistant epilepsy: consensus proposal by the ad hoc Task Force of the ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2010; 51: 1069-77. Erratum in: *Epilepsia* 2010; 51: 1922
- 253 7. Cramer JA, Mattson RH, Prevey ML, *et al.* How often is medication taken as prescribed? A novel assessment technique. *JAMA* 1989; 261: 3273-7. Erratum in: *JAMA* 1989; 262: 1472
- 261 8. Kwan P, Brodie MJ. Neuropsychological effects of epilepsy and antiepileptic drugs. *Lancet* 2001; 357: 216-22
- 262 9. Helmstaedter C, Kurthen M, Lux S, *et al.* Chronic epilepsy and cognition: a longitudinal study in temporal lobe epilepsy. *Ann Neurol* 2003; 54: 425-32
- 263 10. Paschal AM, Hawley SR, St Romain T, *et al.* Measures of adherence to epilepsy treatment: review of present practices and recommendations for future directions. *Epilepsia* 2008; 49: 1115-22
- 264 11. Leppik IE, Cloyd J, Sawchuk RJ. Coefficient of variation as measure of compliance. *Lancet* 1978; 2: 849
- 265 12. Graves NM, Holmes GB, Leppik IE. Compliant populations: variability in serum concentrations. *Epilepsy Res Suppl* 1988; 1: 91-9
- 266 13. Birnbaum AK, Conway JM, Strega MA, *et al.* Variability of carbamazepine and valproate concentrations in elderly nursing home residents. *Epilepsy Res* 2012; 101: 22-7
- 267 14. Bialer M, Midha KK. Generic products of antiepileptic drugs: a perspective on bioequivalence and interchangeability. *Epilepsia* 2010; 51: 941-50
- 268 15. Patsalos PN, Berry DJ, Bourgeois BF, *et al.* Antiepileptic drugs--best practice guidelines for therapeutic drug monitoring: a position paper by the subcommittee on therapeutic drug monitoring, ILAE Commission on Therapeutic Strategies. *Epilepsia* 2008; 49: 1239-76
- 269 16. Specht U, Elsner H, May TW, *et al.* Postictal serum levels of antiepileptic drugs for detection of noncompliance. *Epilepsy Behav* 2003; 4: 487-95
- 270 17. Carpentier N, Jonas J, Frismand S, *et al.* Direct evidence of non-adherence to antiepileptic medication in drug-resistant focal epilepsy. *Epilepsia* 2013; 54(1): e20-3
- 271 18. Williams J, Patsalos PN, Mei Z, *et al.* Relation between dosage of carbamazepine and concentration in hair and plasma samples from a compliant inpatient epileptic population. *Ther Drug Monit* 2001; 23: 15-20
- 272 19. Beumer JH, Bosman JJ, Maes RA. Hair as a biological specimen for therapeutic drug monitoring. *Int J Clin Pract* 2001; 55: 353-7
- 273 20. Claxton AJ, Cramer J, Pierce C. A systematic review of the associations between dose regimens and medication compliance. *Clin Ther* 2001; 23: 1296-310
- 274 21. Faught RE, Weiner JR, Guérin A, *et al.* Impact of nonadherence to antiepileptic drugs on health care utilization and costs: findings from the RANSOM study. *Epilepsia* 2009; 50: 501-9
- 275 22. Peterson GM, McLean S, Millingen KS. Determinants of patient compliance with anticonvulsant therapy. *Epilepsia* 1982; 23: 607-13
- 276 23. Serrano-Castro PJ, Pozo-Muñoz C, Alonso-Morillejo E, *et al.* Factors linked to adherence to treatment in patients with refractory and non-refractory epilepsy. *Rev Neurol* 2011; 53: 721-8
- 277 24. Cramer JA, Scheyer RD, Mattson RH. Compliance declines between clinic visits. *Arch Intern Med* 1990; 150: 1509-10
- 278 25. Kesselheim AS, Misono AS, Shrank WH, *et al.* Variations in pill appearance of antiepileptic drugs and the risk of nonadherence. *JAMA Intern Med* 2013 (Feb 11); 173(3): 202-8
- 279 26. Buck D, Jacoby A, Baker GA, *et al.* Factors influencing compliance with antiepileptic drug regimes. *Seizure* 1997 Apr; 6(2): 87-93
- 280 27. Trostle JA, Hauser WA, Susser IS. The logic of noncompliance: management of epilepsy from the patient's point of view. *Cult Med Psychiatry* 1983; 7: 35-56
- 281 28. Garnett WR. Antiepileptic drug treatment: outcomes and adherence. *Pharmacotherapy* 2000 Aug; 20(8Pt2): 191S-9S
- 282 29. Shope JT. Compliance in children and adults: review of studies. *Epilepsy Res Suppl* 1988; 1: 23-47
- 283 30. Modi AC, Rausch JR, Glauser TA. Patterns of nonadherence to antiepileptic drug therapy in children with newly diagnosed epilepsy. *JAMA* 2011; 305: 1669-76
- 284 31. Dilorio C, Osborne Shafer P, Letz R, *et al.* The association of stigma with self-management and perceptions of health care among adults with epilepsy. *Epilepsy Behav* 2003; 4: 259-67
- 285 32. Kemp S, Feely M, Hay A, *et al.* Psychological factors and use of antiepileptic drugs: pilot work using an objective measure of adherence. *Psychol Health Med* 2007; 12: 107-13
- 286 33. Téllez-Zenteno JF, Hernández-Ronquillo L. A review of the epidemiology of temporal lobe epilepsy. *Epilepsy Res Treat* 2012; 2012: 630853
- 287 34. Luoni C, Bisulli F, Canevini MP, *et al.* Determinants of health-related quality of life in pharmacoresistant epilepsy: results from a large multicenter study of consecutively enrolled patients using validated quantitative assessments. *Epilepsia* 2011; 52: 2181-91
- 288 35. Helgeson DC, Mittan R, Tan SY, *et al.* Sepulveda Epilepsy Education: the efficacy of a psychoeducational treatment program in treating medical and psychosocial aspects of epilepsy. *Epilepsia* 1990; 31: 75-82
- 289 36. Mittan RJ. Psychosocial treatment programs in epilepsy: a review. *Epilepsy Behav* 2009; 16: 371-80
- 290 37. Gollwitzer PM, Sheeran P. Implementation intentions and goal achievement: a meta-analysis of effects and processes. *Adv Exp Soc Psychol* 2006; 38: 69-119
- 291 38. Brown I, Sheeran P, Reuber M. Enhancing antiepileptic drug adherence: a randomized controlled trial. *Epilepsy Behav* 2009; 16: 634-9
- 292 39. Al-Aqeel S, Al-Sabhan J. Strategies for improving adherence to antiepileptic drug treatment in patients with epilepsy. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 1: CD008312

Correspondance et offprints : Nicolas Carpentier, Service de Neurologie, Hôpital Central, Centre Hospitalier et Universitaire de Nancy, 29 avenue de Lattre de Tassigny, 54000 Nancy, France.
E-mail : nic.carpentier@gmail.com

VU

NANCY, le **18 septembre 2013**

Le Président de Thèse

NANCY, le **19 septembre 2013**

Le Doyen de la Faculté de Médecine

Professeur H. VESPIGNANI

Professeur H. COUDANE

AUTORISE À SOUTENIR ET À IMPRIMER LA THÈSE N°6607

NANCY, le 26/09/2013

LE PRÉSIDENT DE L'UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Professeur P. MUTZENHARDT

RÉSUMÉ DE LA THÈSE

L'activité et les fonctions de l'hippocampe sont modulées par le sommeil, mais les mécanismes sous-jacents restent largement incompris. Cette étude clinique basée sur la stéréo-électroencéphalographie (SEEG) a eu pour but de décrire le signal électrophysiologique intra-hippocampique au cours de la veille et des différents stades de sommeil chez des patients présentant une épilepsie partielle pharmaco-résistante extra-hippocampique, enregistrés d'août 2012 à juin 2013 au sein du Centre Hospitalier et Universitaire de Nancy. Les patients qui présentaient une activité électrophysiologique de veille et de sommeil issue d'hippocampes sains ont été inclus. Ainsi six hippocampes de six patients différents ont été analysés. Grâce à l'acquisition concomitante de l'électro-encéphalogramme de surface, de l'électrooculogramme et de l'électromyogramme mentonnier, des segments représentatifs de la veille, des stades N2, N3 et du sommeil paradoxal pour deux cycles de sommeil ont été identifiés sur le signal SEEG. L'analyse visuelle a clairement distingué la veille du sommeil lent et du sommeil paradoxal, à partir des variations de l'activité de fond et des activités transitoires. Deux grapho-éléments hippocampiques remarquables ont été décrits durant les stades N2 et N3 : les fuseaux du sommeil et les « sharp-waves » hippocampiques. L'analyse spectrale complémentaire a permis de différencier les stades N2, N3 et le sommeil paradoxal en comparant leur puissance spectrale respective pour chacune des quatre bandes de fréquence physiologiques et pour chacun des deux cycles. Pour les stades N3 et le sommeil paradoxal, la puissance du signal SEEG était significativement diminuée entre le premier et le second cycle de sommeil, suggérant un possible processus homéostatique au sein de l'hippocampe. Ce travail exploratoire est une première étape dans la caractérisation des rythmes intra-cérébraux nécessaire à la compréhension des fonctions de l'hippocampe.

TITLE : INTRA-HIPPOCAMPAL ELECTROPHYSIOLOGICAL ACTIVITY ACROSS THE DIFFERENT STATES OF VIGILANCE

THÈSE : MÉDECINE SPÉCIALISÉE – ANNÉE 2013

MOTS CLEFS : hippocampe, sommeil, SEEG, intra-cérébral, sharp-wave

UNIVERSITÉ DE LORRAINE

Faculté de Médecine de Nancy

9, avenue de la Forêt de Haye

54505 VANDŒUVRE-LÈS-NANCY Cedex
