

Avis de Soutenance

Monsieur KABEER ABUBAKAR

SCIENCES DU VIVANT Neurosciences

Soutiendra publiquement ses travaux de thèse intitulés
Régulation circadienne et dorso-ventrale de la dynamique du K⁺ extracellulaire dans l'hippocampe et son altération dans l'épilepsie chronique

Travaux dirigés par Monsieur Christophe BERNARD et Monsieur Anton IVANOV

Soutenance prévue le **mardi 26 mai 2026** à 14h00

Lieu : Faculty of Medicine, 27, Boulevard Jean Moulin · 13005

Salle : Amphitheatre number 7

Composition du jury proposé

M. Christophe BERNARD	Directeur de recherche	INS - Institut de Neurosciences des Systèmes, Aix Marseille Université	Directeur de thèse
Mme Aurélie BIDE-CAULET	Directrice de recherche	INS - Institut de Neurosciences des Systèmes, Aix Marseille Université	Président
M. Jean-Christophe PONCER	Directrice de recherche	ICM - Institut du Cerveau, Sorbonne Université	Rapporteur
M. Gilles HUBERFELD	Professeur des universités	Institut de Psychiatrie et Neurosciences de Paris, Université Paris Cité	Rapporteur
Mme Corinne BEURRIER	INT - Institut des Neurosciences de la Timone, Aix-Marseille Université	Invitée	
M. Anton IVANOV	INS - Institut de Neurosciences des Systèmes, Aix Marseille Université	Invité	

Mots-clés : Épilepsie, rythme circadien, dorso-ventral, hippocampe, potassium extracellulaire

Résumé :


Contexte : La régulation spatio-temporelle de la dynamique du potassium extracellulaire ([K⁺]_{ext}) est fondamentale pour maintenir l'excitabilité neuronale. Bien que l'hippocampe présente des gradients fonctionnels le long de son axe longitudinal, l'adaptation de la clairance du K⁺ aux exigences locales et aux rythmes circadiens – et son altération pathologique – restent mal

comprises. Méthodes : Pour étudier cette dynamique, nous avons utilisé un modèle murin d'épilepsie chronique du lobe temporal (ELT) et des contrôles sains. Des tranches d'hippocampe ex vivo ont été enregistrées à différents temps circadiens (ZT3, ZT8, ZT15). Nous avons utilisé des microélectrodes sélectives au K^+ pour capturer les transitoires de $[K^+]_{ext}$ évoqués par la stimulation synaptique dans l'hippocampe dorsal (HD) et ventral (HV). Les analyses ont combiné des tests d'hypothèse nulle et des statistiques d'estimation pour évaluer rigoureusement les tailles d'effet. Résultats (Physiologie saine) : L'accumulation de $[K^+]_{ext}$ présente une forte hétérogénéité. Dans le HV, les transitoires sont significativement plus amples et s'accumulent plus rapidement qu'au HD, avec une divergence maximale au début du repos (ZT3). Pour gérer cette charge, le HV sain s'appuie sur une régulation circadienne des mécanismes actifs de clairance ($Na^+/K^+-ATPase$), comme l'atteste un « undershoot » post-stimulus plus marqué. À ZT15, l'excitabilité s'homogénéise, neutralisant ces différences et démontrant que la gestion du K^+ ventral est régie par les rythmes circadiens. Résultats (Pathologie) : Dans l'ELT chronique, les différences dorso-ventrales d'accumulation observées à ZT3 et ZT8 disparaissent complètement. L'épilepsie aplanit ce gradient spatial et ralentit profondément la clairance du K^+ dans le HV. La dépendance du HV sain aux processus très énergivores le prédispose à la défaillance. La baisse pathologique des transporteurs (Kir4.1 et $Na^+/K^+-ATPase$) perturbe la capacité tampon. Par conséquent, l'« undershoot » est fortement émoussé dans le HV épileptique, ce qui reflète l'épuisement des pompes actives. Conclusion : La réserve physiologique de l'hippocampe ventral est particulièrement vulnérable à l'épuisement. L'altération localisée de la clairance du K^+ et la perte des rythmes diurnes expliquent la forte épileptogénicité du circuit ventral. Ce travail démontre comment la perturbation directe de la dynamique du K^+ extracellulaire entraîne une instabilité chronique et une ictogénèse.

Summary:

Background: Precise spatiotemporal regulation of extracellular potassium ($[K^+]_{ext}$) dynamics is fundamental to maintaining stable neuronal excitability. While the hippocampus exhibits distinct anatomical and functional gradients along its longitudinal axis, how K^+ clearance mechanisms adapt to localized network demands and circadian rhythms—and how these ionic dynamics fail in disease—remains poorly understood. Methods: To investigate the spatiotemporal regulation of activity-dependent $[K^+]_{ext}$ dynamics, we utilized a mouse model of chronic temporal lobe epilepsy (TLE) alongside healthy controls. Ex vivo acute hippocampal slices were prepared at distinct circadian time points across the sleep-wake cycle (ZT3, ZT8, and ZT15). We employed K^+ -selective microelectrodes to capture real-time $[K^+]_{ext}$ transients evoked by high-frequency synaptic stimulation across the dorsal (DH) and ventral (VH) hippocampus. Data visualization and statistical analyses were performed using IgorPro, PatchMaster, and GraphPad Prism. Analytical robustness was ensured by combining traditional null hypothesis significance testing with estimation statistics to rigorously evaluate effect sizes and precision. Results (Healthy Physiology): In the healthy brain slices, activity-dependent $[K^+]_{ext}$ accumulation exhibits distinct regional and circadian heterogeneity. Specifically, stimulus-evoked $[K^+]_{ext}$ transients in the VH are significantly larger in amplitude and accumulate faster compared to the DH, a regional divergence that is most pronounced during the early rest phase (ZT3). To manage this heightened ionic burden, the healthy VH relies heavily on a dynamic, circadian-gated upregulation of active, energy-driven K^+ clearance mechanisms (primarily the $Na^+/K^+-ATPase$). This robust active transport is evidenced by a more pronounced post-stimulus K^+ undershoot in the healthy VH. At the sleep-wake transition (ZT15), network excitability homogenizes, effectively neutralizing these regional differences and demonstrating that K^+ management in the ventral network is strictly governed by circadian rhythms. Results (Pathology): In the chronic TLE model, the pronounced dorsoventral differences in $[K^+]_{ext}$ accumulation observed in healthy tissue at ZT3 and ZT8 completely disappear. Chronic epilepsy effectively flattens this healthy spatial gradient and produces a profound, circadian-dependent slowing of K^+ clearance selectively within the ventral pole. This occurs because the

healthy VH's reliance on high-capacity, energy-driven processes structurally primes it for failure. The pathological downregulation of critical K⁺ transport pathways—specifically Kir4.1 channels and the Na⁺/K⁺-ATPase—severely disrupts the tissue's buffering capacity. Consequently, the post-stimulus K⁺ undershoot is severely blunted in the epileptic VH, reflecting the functional exhaustion of these active pump mechanisms. Conclusion: Together, these findings reveal that the normal physiological reserve of the ventral hippocampus is highly vulnerable to pathological exhaustion. The localized breakdown of K⁺ clearance capacity—and the subsequent loss of diurnal homeostatic rhythms—provides a mechanistic basis for the enhanced epileptogenicity of the ventral circuit. Ultimately, this work establishes a clear spatiotemporal framework for how the direct disruption of extracellular K⁺ dynamics drives chronic network instability and ictogenesis.

LE DOYEN

Georges LEONETTI