

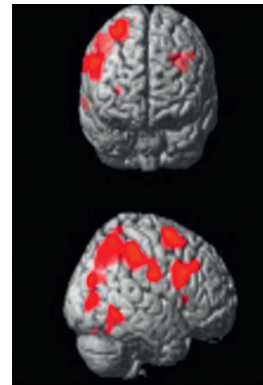
► Un phénomène appelé « compensation vestibulaire » se produit après une atteinte vestibulaire périphérique. Ce processus, qui permet un retour progressif de l'équilibre, se produit principalement au sein des noyaux vestibulaires du tronc cérébral, et met en jeu une mosaïque de réarrangements structurels. Parmi ceux-ci, la neurogenèse vestibulaire réactionnelle (NGVR) adulte est peut-être la plus inattendue, car elle se produit dans une région du cerveau qui n'a jamais été signalée auparavant comme neurogène. La survie et la fonctionnalité de ce réseau neuronal nouvellement généré dépendent de son intégration dans les réseaux préexistants des noyaux désafférentés. Cette organisation permet au cerveau d'utiliser les apports d'autres modalités sensorielles pour faciliter le rétablissement de la posture et de l'équilibre. C'est à ce jour le meilleur exemple du rôle réparateur de la neurogenèse adulte. Ces observations soulèvent de nombreuses questions sur la pertinence physiologique de la NGVR. ◀

Le système vestibulaire : une architecture fonctionnelle finement ajustée

Les noyaux vestibulaires (NV) du tronc cérébral constituent une zone particulière du cerveau à bien des égards. Tout d'abord, ils agissent comme un *hub*, recevant des informations sensorielles hétéromodales liées à la position du corps dans l'espace. Les accélérations angulaires et linéaires de la tête (y compris celles issues de la gravité terrestre) sont détectées par des capteurs spécifiques situés dans l'oreille interne et transmises aux NV centraux, *via* le 8^e nerf crânien. Les NV recueillent également des informations proprioceptives, tactiles et visuelles. Leur rôle principal est d'intégrer ces différentes informations sensorielles et de les convertir en informations motrices. En effet, les neurones des NV projettent

Le cerveau adulte produit de nouveaux neurones pour restaurer l'équilibre après une perte vestibulaire

Brahim Tighilet, Guillaume Rastoldo, Christian Chabbert



Aix Marseille Université-CNRS, Laboratoire de neurosciences sensorielles et cognitives, LNSC UMR 7260. Équipe Physiopathologie et Thérapie des Désordres Vestibulaires, Groupe de Recherche Vertige (GDR#2074), 3 place Victor Hugo, 13331 Marseille Cedex 3, France. brahim.tighilet@univ-amu.fr

sur les muscles oculomoteurs, les muscles de l'abdomen, ainsi que sur ceux des membres supérieurs, inférieurs et paravertébraux pour le maintien de la posture. Ces réseaux sont impliqués dans la stabilisation du regard et le contrôle de la posture au repos et en mouvement, *via* les réflexes vestibulo-oculaires, vestibulo-cervicaux et vestibulo-spinaux. Les NV ont la particularité d'être à la fois sensoriels et moteurs [1]. Ils traitent également des informations contribuant aux fonctions perceptives ou cognitives, comme l'appréciation de la verticalité du corps et de son orientation dans l'espace [2]. Une autre particularité des NV est de moduler l'information sensorielle vestibulaire par une action directe de contrôle de la sensibilité des capteurs vestibulaires périphériques *via* les fibres vestibulaires efférentes [3]. Enfin, l'interconnexion des NV avec les structures neurovégétatives favorise l'inconfort ressenti dans les troubles vestibulaires [4] (Figure 1A).

Le syndrome vestibulaire : un ensemble de troubles oculomoteurs, posturaux, perceptifs, cognitifs et végétatifs

Lorsque les entrées sensorielles vestibulaires sont brusquement altérées, un syndrome vestibulaire aigu apparaît. Ce syndrome comprend un déséquilibre postural au repos et pendant le mouvement, ainsi que des pertes de coordination du mouvement des yeux (nystagmus, oscillopsie), associés à des troubles cognitifs et neurovégétatifs. Ces troubles se manifestent par des altérations des réflexes vestibulo-spinaux et

Vignette (Photo © Inserm - Caroline Ciumas).

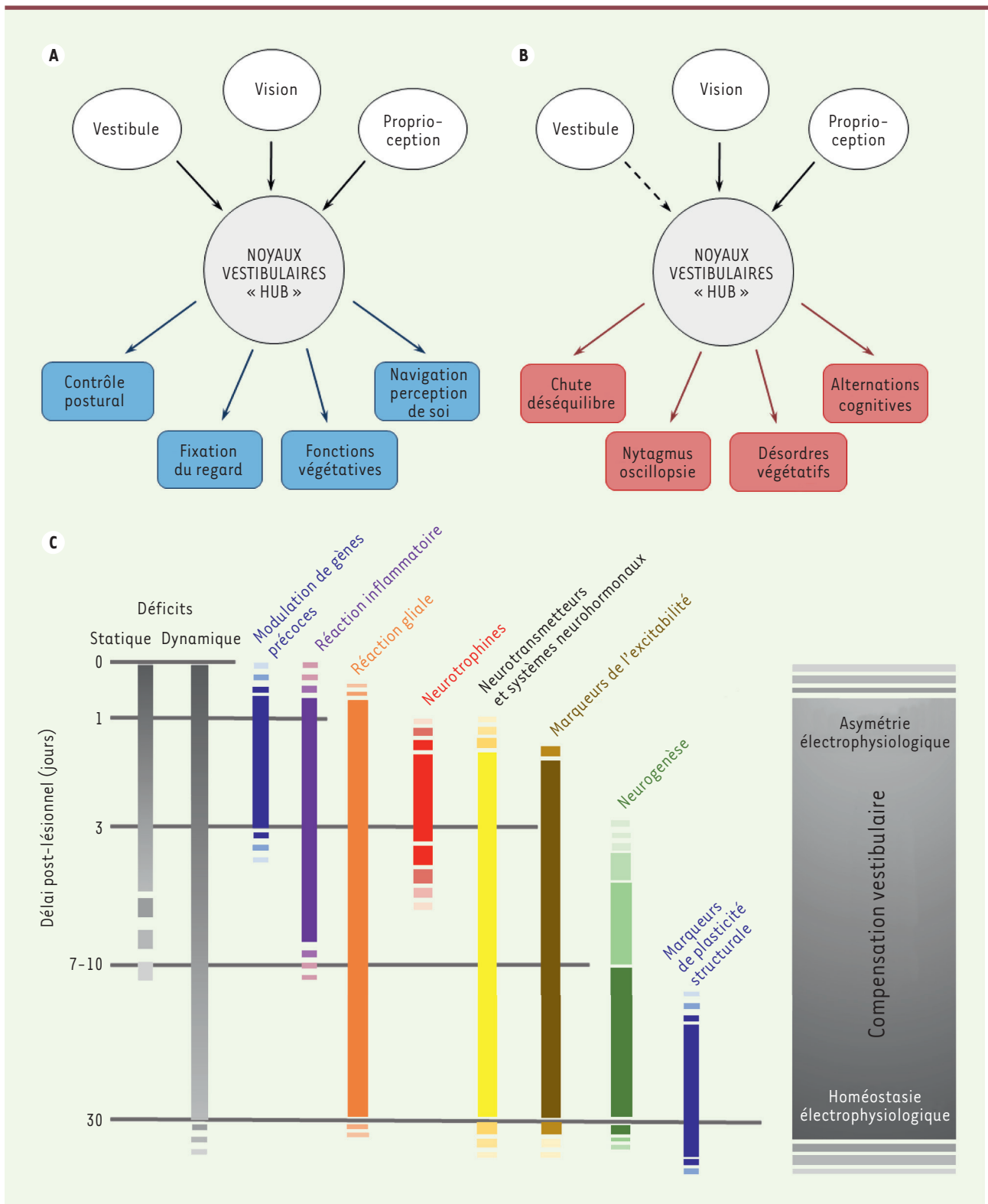


Figure 1. Schéma des entrées sensorielles hétéromodales dans les noyaux vestibulaires et de leurs conséquences fonctionnelles en conditions normales (A) et lors d'une perte vestibulaire unilatérale (B). (C) Cinétique des mécanismes de neuroplasticité réactionnelle dans les noyaux vestibulaires désafférentés. La figure 1C illustre la corrélation temporelle entre le syndrome vestibulaire statique et dynamique, les mécanismes de plasticité réactionnelle qui se produisent dans les noyaux vestibulaires après neurectomie vestibulaire unilatérale (NVU) et l'ajustement électrophysiologique dans les noyaux vestibulaires (NV) (adapté de [10]).

vestibulo-oculomoteurs, ainsi que par la modification des signaux vestibulo-corticaux [1,5]. Lors d'une vestibulopathie périphérique unilatérale, les patients présentent un syndrome vestibulaire aigu caractéristique, rencontré dans la névrite vestibulaire¹, la maladie de Ménière² ou encore la fistule labyrinthique³ [6] (Figure 1B). Les symptômes diminuent ensuite progressivement, chacun avec sa propre cinétique, ce qui conduit généralement à une disparition pratiquement complète du syndrome. Ce phénomène de récupération comportementale spontanée est appelé *compensation vestibulaire* [7]. Chez la plupart des espèces, le syndrome vestibulaire post-lésionnel comprend à la fois des déficits statiques (présents en l'absence de mouvement du corps) et des déficits dynamiques (présents lorsque le corps est en mouvement). Les déficits statiques regroupent les altérations oculomotrices (nystagmus spontané) et posturales (inclinaison de la tête et instabilité posturale) qui sont compensées en quelques jours ou semaines, tandis que les déficits dynamiques (réflexes vestibulo-oculaires, vestibulo-spinaux et performance locomotrice) sont compensés beaucoup moins complètement sur une période de temps plus longue (examiné dans [8,9]).

Réarrangements moléculaires et biochimiques dans les noyaux vestibulaires désafférentés après lésion vestibulaire

Les modèles animaux de perte vestibulaire ont révélé que le syndrome vestibulaire aigu provient d'une asymétrie électrophysiologique entre les NV intacts et les NV désafférentés et que le rétablissement post-syndrome se fait par un rééquilibrage de cette activité électrique [9]. Le retour à l'homéostasie électrophysiologique, considérée comme le paramètre clé de la restauration fonctionnelle vestibulaire, s'effectue au travers d'une mosaïque d'événements biologiques se produisant spécifiquement dans les NV désafférentés.

Certains de ces changements se limitent à une phase aiguë qui dure de quelques heures à plusieurs jours, tandis que d'autres se maintiennent sur une période de plusieurs mois (Figure 1C). Le déroulement temporel des événements cellulaires et moléculaires qui gouvernent ce processus est maintenant bien documenté [10]. Au cours de la phase aiguë, l'augmentation d'expression des gènes précoces se produit dans les toutes premières heures et premiers jours. L'immunoréactivité⁴ de Fos est à son

paroxysme deux heures après la lésion, tandis que les neurones exprimant le produit du gène *Zif-268* (ou *Erg-1*, *early growth response protein 1*), détecté par immunohistochimie (IHC), atteignent un pic entre un et trois jours après la lésion. L'expression de ces deux gènes précoces diminue progressivement entre trois jours et une semaine [5]. Beaucoup d'autres événements plastiques se produisent au cours de la même période : une augmentation d'expression de certaines neurotrophines, comme le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF), et de son récepteur (TrkB, *tropomyosin receptor kinase B*) se produit immédiatement après la lésion, avec une expression maximale à trois jours plus tard dans les NV et un retour à l'expression de base dans à la fin de la première semaine après la lésion. Un schéma spatiotemporel similaire est observé en ce qui concerne le facteur de croissance nerveuse (NGF), la neurotrophine 3 (NT3) et leurs récepteurs respectifs, TrKA et TrKC [5]. Ces changements modifient à leur tour l'expression de neurotransmetteurs, tels que l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), l'acétylcholine, l'histamine et la noradrénaline. Ces modifications sont observées dès le premier jour après neurectomie vestibulaire unilatérale (NVU). En parallèle, les marqueurs d'excitabilité neuronale, tels que le cotransporteur cation-chlorure KCC2, les récepteurs GABA_A et les canaux K⁺ de petite conductance (SK) activés par le calcium, sont radicalement reconfigurés dans cette fenêtre temporelle précoce [11,12]. Des réactions astrocytaires et microgliales, ainsi qu'une augmentation d'expression du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α) sont également observées au même moment [5,11,13,14]. Enfin, le système neuro-hormonal, et plus spécifiquement l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (ou axe de stress) est également activé. L'activation de ces voies est caractérisée par une expression accrue du facteur de libération de la corticotrophine (CRF) et de la vasopressine dans le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus dès le premier jour post-lésionnel (déterminée par IHC) [15]. Une corrélation temporelle entre l'expression des protéines impliquées dans ces mécanismes plastiques aigus et la réduction des déficits statiques a été observée.

Dans une seconde phase, plus chronique, une partie des modulations qui ont débuté pendant la période aiguë est maintenue, notamment la réaction gliale, les modifications affectant les systèmes GABAergique, cholinergique, histaminergique et noradrénergique, ainsi que les modifications neuroendocriniennes. Des changements structurels, comme la synaptogenèse réactionnelle ou la repousse de collatérales d'axones, se produisent également dans les NV désafférentés [16,17]. Tous ces événements plastiques qui se produisent au cours du premier mois post-lésionnel dans l'environnement

¹ La névrite vestibulaire ou neuronite vestibulaire est un déficit vestibulaire périphérique unilatéral brusque isolé, caractérisé par l'apparition soudaine d'un vertige rotatoire intense et prolongé sur plusieurs jours, associé à un déséquilibre postural, des nausées et des vomissements, sans atteinte auditive ni autre symptôme neurologique. Son étiologie reste peu claire et certains traitements sont encore controversés. La névrite vestibulaire est la deuxième cause de vertige périphérique après le vertige paroxystique positionnel bénin (VPPB). Elle représente environ 7 % des patients consultant pour des vertiges.

² La maladie de Ménière (ou syndrome de Ménière) se caractérise par des crises récurrentes de vertige qui s'accompagnent de sifflements et de bourdonnements d'oreilles (acouphènes) et d'une baisse d'audition. Le plus souvent, une seule oreille est atteinte. Il s'agit d'une maladie chronique. La fréquence des crises est très variable et imprévisible. La plupart des personnes atteintes ont quelques crises par an, mais certaines en ont plusieurs par semaine. Entre les crises, les périodes de rémission peuvent durer plusieurs mois, voire plusieurs années. Il n'existe pas de traitement permettant de guérir la maladie de Ménière, mais les symptômes peuvent être soulagés efficacement dans la plupart des cas.

³ La fistule labyrinthique, ou fistule périlymphatique, se caractérise par une communication anormale entre la périlymphe et les cavités de l'oreille moyenne. Les symptômes associent vertiges intenses, acouphènes, et maux de tête. Le diagnostic peut être confirmé par imagerie médicale de l'oreille moyenne. Une oblitération chirurgicale des deux fenêtres est conseillée.

⁴ L'immunoréactivité réfère à la réactivité des protéines révélées par immunohistochimie (IHC) à l'aide d'anticorps.

vestibulaire désafférenté, mettent en évidence une période critique pendant laquelle la plasticité vestibulaire peut être façonnée par les thérapies de réadaptation vestibulaire afin d'optimiser la restauration de l'équilibre.

La neurogenèse réactionnelle chez l'adulte : un mécanisme de réparation inattendu

Nous avons été les premiers à démontrer l'existence d'une neurogenèse réactionnelle restreinte aux NV désafférentés [18]. Par utilisation du bromodésoxyuridine (BrdU), nous avons montré qu'une forte prolifération cellulaire débutait 24 heures après la lésion et atteignait un pic d'expression maximum trois jours après la NVU dans les NV désafférentés chez le chat adulte (Figure 2A). Une infusion immédiate de l'anti-mitotique cytosine-bêta-D-arabino-furanoside (AraC) dans le quatrième ventricule, bloquait la prolifération cellulaire et diminuait le nombre d'astrocytes et de neurones GABAergiques dans les noyaux vestibulaires de chats neurectomisés (Figure 2B). Au niveau comportemental, après NVU et infusion immédiate d'AraC, le temps de récupération des fonctions posturales et locomotrices était considérablement retardé, mais aucune altération du nystagmus horizontal spontané n'était observée, comparée à une infusion de NaCl. Ces

résultats démontrent que, pendant cette période post-lésionnelle, la neurogenèse vestibulaire réactionnelle (NGVR) et l'astrogenèse jouent un rôle causal dans la compensation vestibulaire chez le chat adulte [19] (Figure 2C-D).

De nombreuses questions demeurent quant à l'établissement et la pertinence de la neurogenèse vestibulaire réactionnelle. Premièrement, comment un environnement cérébral mature, non répertorié comme site neurogène, autorise-t-il la genèse de nouveaux neurones en période post-lésionnelle. Une possibilité est que ces neurones nouvellement générés migrent à partir de niches neurogènes établies, telles que la zone sous-grulaire du gyrus denté de l'hippocampe ou la zone sous-ventriculaire des ventricules latéraux [20], via le sang ou le liquide céphalorachidien [21], puis s'intègrent dans les NV en bordure du quatrième ventricule. Une autre option est que, dans des conditions normales, les NV constituent une niche neurogène hébergeant des progéniteurs neuronaux quiescents. Cette hypothèse est appuyée par la présence de cellules exprimant SYR ([région Y déterminant le sexe]-box 2,

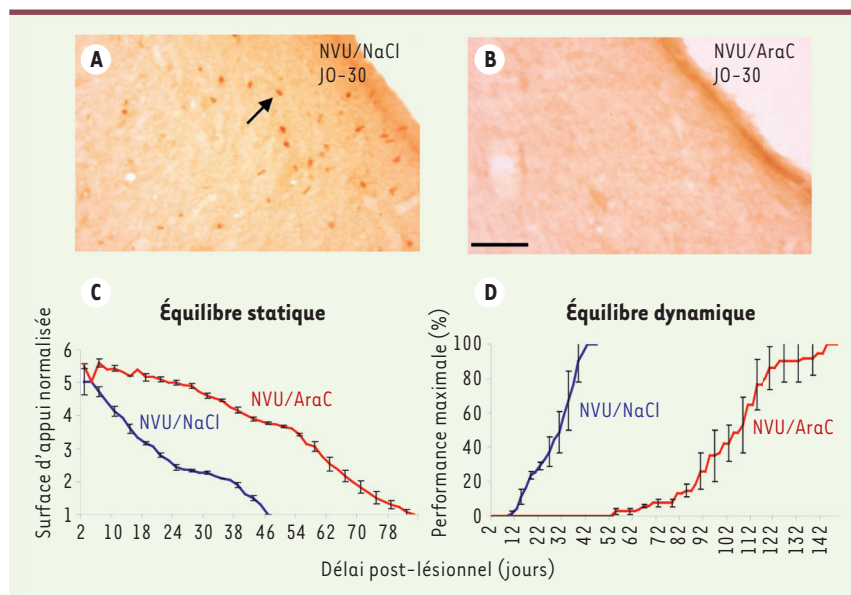


Figure 2. Preuves histologiques d'une prolifération cellulaire adulte dans les noyaux vestibulaires désafférentés du chat et son impact sur les fonctions posturales et locomotrices. A, B. Cellules issues de prolifération post-lésionnelle (BrdU) (flèche) dans le noyau vestibulaire (NV) médian désafférenté de chats auxquels une solution saline témoin (NaCl, A) ou antimitotique (AraC, B) a été infusée dans le quatrième ventricule pendant 30 jours après la neurectomie vestibulaire unilatérale (NVU). La section du nerf vestibulaire montre une augmentation substantielle du nombre de cellules ayant incorporé le BrdU dans le NV médian désafférenté après perfusion de NaCl, alors qu'aucune cellule ayant incorporé le BrdU n'est observée

dans le NV médian après perfusion d'AraC (échelle : 50 µm). C. Évolution postopératoire de la surface moyenne d'appui, délimitée par le polygone entre les quatre pattes du chat en position debout sans marcher. Les données enregistrées après désafférentation vestibulaire sont rapportées à des références individuelles et normalisées par rapport aux valeurs préopératoires (1 étant proche de 50 cm²). Les erreurs standards des moyennes (ESM) sont représentées par des lignes verticales. On notera le temps de récupération plus long lorsque l'AraC a été infusé immédiatement après NVU (86 jours au lieu de 50 jours). D. La performance maximale dans la tâche d'équilibration dynamique est définie comme étant la vitesse de rotation de la poutre la plus élevée n'ayant pas entraîné de chute pendant quatre passages consécutifs. Cette valeur est présentée en % de la performance maximale préopératoire par rapport à la durée postopératoire en jours (en abscisse). Les ESM sont présentées sous forme de lignes verticales. La récupération complète est beaucoup plus longue lorsque l'AraC est infusé immédiatement après la neurectomie vestibulaire unilatérale (NVU) (146 jours au lieu de 46 jours) (adapté de [19]).

SOX2) et la GFAP (protéine acide fibrillaire gliale), qui sont considérés comme des marqueurs des cellules souches neurales [22], dans les NV intacts de rats adultes.

Une deuxième question concerne les conditions qui induisent la migration des cellules souches à partir des zones neurogènes, et l'identité des facteurs qui poussent ces cellules à entrer dans le cycle de division cellulaire à partir de l'état de repos. La NGVR ne se produit qu'après une désafférentation structurelle des NV (section du nerf crânien 8), plutôt qu'une désafférentation fonctionnelle (labyrinthectomie ou blocage pharmacologique) [14]. Ainsi, la dégénérescence wallérienne⁵ des fibres nerveuses sectionnées et les cascades biochimiques qui s'en suivent peuvent déclencher la naissance de nouveaux neurones en attirant des cellules souches ou en supprimant les verrous environnementaux qui empêchaient la neurogenèse vestibulaire spontanée. Le sort de ces cellules néoformées indifférenciées, la façon dont elles parviennent à maturité et se différencient, et la façon dont elles s'insèrent dans un réseau neuronal préexistant et influent sur le rétablissement de la posture et de l'équilibre, demeurent à ce jour inconnus. Des approches par imagerie confocale et analyse stéréologique dans un modèle félin de NVU ont permis de confirmer que, parmi

ces cellules néoformées, 70 % survivaient au-delà de 2 mois. Parmi ces cellules, 40 % se différenciaient en neurones, 40 % en astrocytes et les 20 % restants en cellules microgliales (Figure 3). Nous ne savons pas encore ce qui conditionne la distribution dans chacune des lignées cellulaires. Cependant, on peut supposer que les cellules à destinée neuronale s'intégreront d'une manière ou d'une autre dans les réseaux vestibulaires fonctionnels préexistants. Cette hypothèse est soutenue par la forte proportion de neurones néoformés et par la morphologie mature de ces neurones, comme le développement d'une arborisation dendritique, un mois après leur genèse [11]. Les approches histologiques et électrophysiologiques devraient confirmer cette hypothèse.

Pourquoi le blocage pharmacologique de la NGVR affecte-t-il principalement les fonctions posturales et locomotrices, mais pas la compensation du nystagmus ? Bien que la prolifération cellulaire se produise dans tous les noyaux vestibulaires désafférentés, la différenciation en neurones (neurogenèse) se produit majoritairement dans les noyaux vestibulaires médians, latéraux et inférieurs [18], qui sont principalement dévolus aux fonctions posturales statiques et dynamiques [23]. Ainsi, le blocage spécifique de la neurogenèse entrave exclusivement la restauration posturo-locomotrice [19]. Le noyau vestibulaire supérieur est exclusivement dédié à la stabilisation du regard et à l'oculomotricité. Dans ce noyau, les cellules se différencient essentiellement en astrocytes. De plus, la cinétique de disparition du nystagmus est très rapide (8 jours dans le modèle du chat neurectomisé NVU) et se produit avant l'intégration fonctionnelle des neurones

⁵ La dégénérescence wallérienne, consécutive à l'interruption physique d'un axone par section, se caractérise par la dégénérescence de l'axone et de sa gaine de myéline en aval de la section, qui progresse dans le sens cellulifuge.

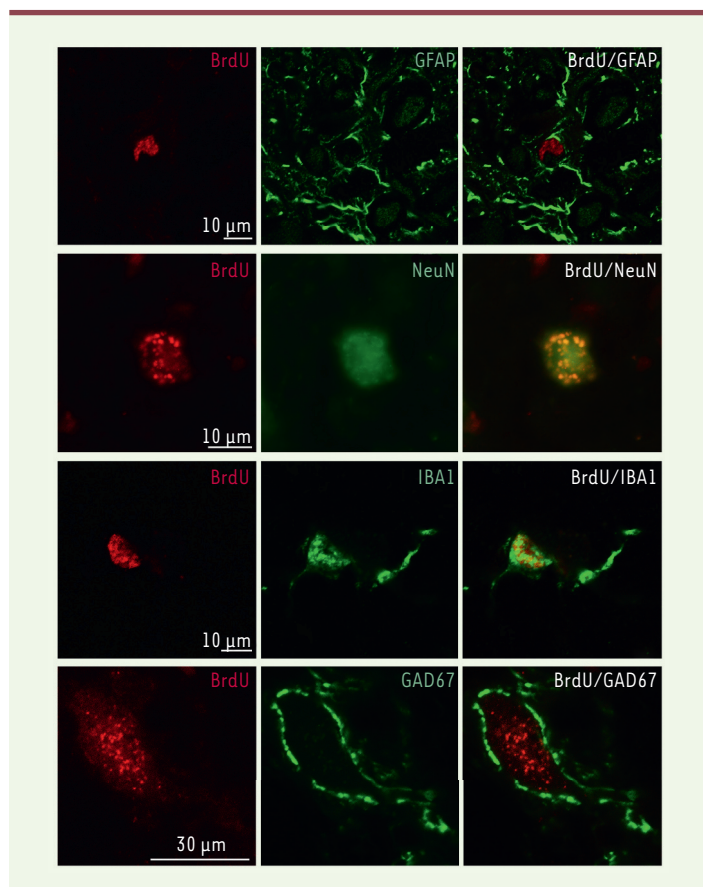


Figure 3. Les cellules nouvellement générées se différencient en neurones, astrocytes et cellules microgliales. Des images en microscopie confocale de cellules nouvellement générées, ayant incorporé le BrdU (rouge) et exprimant des marqueurs spécifiques de la différenciation cellulaire (vert) (détectés par immunofluorescence), révèlent trois lignées cellulaires : les neurones (NeuN : marqueur des noyaux neuronaux), les astrocytes (GFAP : protéine acide fibrillaire gliale) et les cellules microgliales (IBA1 : molécule adaptatrice de liaison au calcium ionisé 1). Parmi les populations de cellules neuronales, une proportion exprimait GAD 67 (glutamate décarboxylase : enzyme de synthèse du GABA) (détecté par immunofluorescence), ce qui indique leur phénotype GABAergique. Ces images représentatives de cellules en cours de différenciation ont été obtenues à partir de noyaux vestibulaires médians désafférentés 30 jours après la NVU. (adapté de [28]).

néoformés dans les réseaux neuronaux vestibulaires préexistants (30 jours), ce qui indique que ces deux processus sont indépendants. Les mesures du réflexe vestibulo-oculaire (RVO) après blocage de la neurogenèse vestibulaire réactionnelle pourraient confirmer l'absence de rôle de cette neurogenèse dans la récupération du réflexe. Quelles sont les contributions possibles de la NGVR dans la compensation statique et dynamique ? La compensation des déficits statiques résulte de la restauration d'une activité électrique équilibrée entre les NV centraux. Cette constatation a été confirmée électrophysiologiquement chez le cobaye [24] et le chat [25]. En plus d'un rééquilibrage de l'activité des NV, la compensation des déficits dynamiques nécessite une réorganisation plus globale du système nerveux central [26]. Le phénomène de NGVR (incluant la gliogenèse et l'astrogenèse) que nous soulignons est impliqué dans ces deux aspects. Comme nous l'avons montré dans notre étude précédente, la NGVR secondaire à la neurectomie contribue à la restauration des déficits posturaux statiques et dynamiques (fonction d'équilibration dynamique), alors qu'elle n'interfère pas avec la disparition du nystagmus vestibulaire horizontal [19]. La NGVR ne semble pas être impliquée dans les mécanismes très précoces de compensation vestibulaire statique, car son déroulement temporel ne correspond pas à la récupération des symptômes vestibulaires, comme le nystagmus. Nous avons plutôt postulé que la NGVR contribuait à la compensation à moyen et long terme, puisque bien

qu'elle n'apparaisse qu'un jour après la neurectomie vestibulaire unilatérale, elle ne devient fonctionnelle que 30 jours après [18]. Ce phénomène se produit probablement à la fois par la reconstruction structurelle de la connectivité vestibulaire et par des adaptations fonctionnelles impliquant la modulation des effecteurs moléculaires (tels que les cotransporteurs KCC2), ce qui contribue à maintenir l'excitabilité homéostatique nécessaire à la récupération fonctionnelle [11].

Les noyaux vestibulaires désafférentés : un environnement permissif pour la neurogenèse vestibulaire réactionnelle de l'adulte

Les mécanismes cellulaires et moléculaires qui soutiennent la NGVR endogène induite par des lésions ne sont pas encore entièrement élucidés. Cependant, certaines des conditions environnementales qui permettent son apparition ont été identifiées.

Dans les NV désafférentés, la NGVR repose sur au moins trois conditions spécifiques (Figure 4). Premièrement, elle dépend du niveau d'excitabilité de l'environnement vestibulaire désafférenté. Nous avons récemment mis

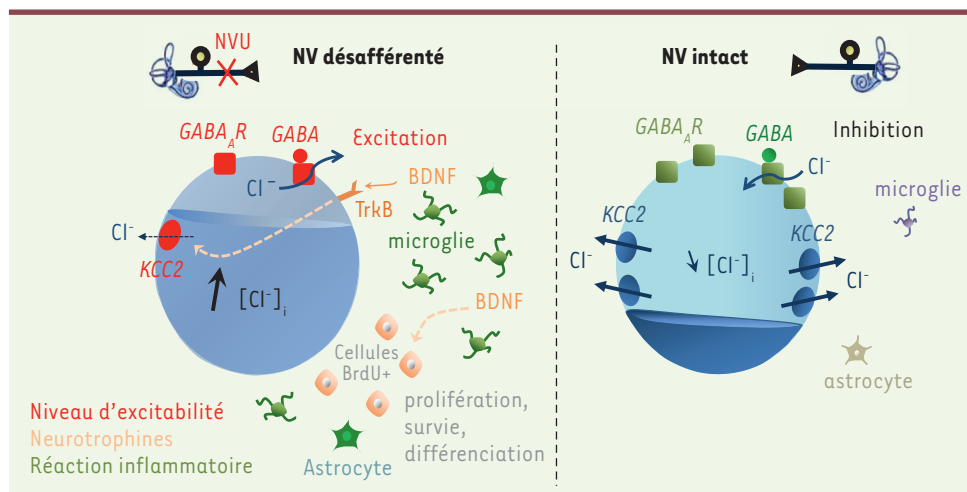


Figure 4. Les noyaux vestibulaires désafférentés : un environnement permissif pour la neurogenèse réactive de l'adulte. Dans le cerveau adulte, en condition non lésionnelle, ou dans les noyaux vestibulaires (NV) du côté intact (à droite), la présence de cotransporteurs cation-chlorure (KCC2) à la membrane neuronale conduit à une faible concentration interne de Cl^- . Lorsque le GABA active les récepteurs

GABA_A , il déclenche un influx de Cl^- , ce qui provoque une inhibition du système. Après la neurectomie vestibulaire unilatérale (NVU) (à gauche), les cellules microgliales et les astrocytes sont fortement activés dans les NV désafférentés. Nous postulons que la microglie et les terminaisons nerveuses libèrent du BDNF (facteur neurotrophique dérivé du cerveau), qui à son tour active les récepteurs TrkB (*tropomyosin receptor kinase B*) et diminue l'expression des KCC2. La diminution d'expression des KCC2 réduit l'extrusion de chlorure de la cellule. Les ions Cl^- s'accumulent alors dans la cellule et le gradient de chlorure transmembranaire s'effondre. Comme le flux d'anions est inversé, lorsque le GABA ouvre les récepteurs GABA_A , les ions Cl^- qui quittent la cellule dépolarisent la membrane cellulaire et augmentent l'excitabilité de la cellule. Il est intéressant de noter qu'au même moment (3 jours après la NVU), un pic de cellules BrdU⁺ est observé dans les NV désafférentés et est corrélé avec le pic d'expression du BDNF. Ainsi, le BDNF, qui est libéré à la fois par les neurones et les cellules gliales, peut potentiellement moduler la prolifération, la survie et l'excitabilité des cellules. Tous ces mécanismes moléculaires ont pour objectif commun de restaurer l'excitabilité des NV désafférentés, qui est cruciale pour les différentes étapes de la neurogenèse (prolifération, survie, différenciation et intégration dans les réseaux neuronaux fonctionnels) et la récupération fonctionnelle qui s'ensuit (adapté de [11]).



en évidence un remodelage des marqueurs d'excitabilité, tels que les cotransporteurs KCC2 et les récepteurs GABA_A, pendant les trois premiers jours suivant la neurectomie vestibulaire unilatérale [11]. Ce remodelage favorise une action dépolarisante, excitatrice du GABA, neurotransmetteur qui inhibe généralement l'excitabilité [27]. La modulation pharmacologique des récepteurs GABA_A pendant la période suivant la neurectomie modifie significativement la NGVR et altère la restauration fonctionnelle [28]. La neurectomie vestibulaire unilatérale induit également, dans les premiers jours suivant la lésion, une régulation positive des canaux K⁺ de petite conductance (SK) dans les noyaux vestibulaires ipsilatéraux⁶ (côté lésion) et controlatéraux⁷ (côté opposé à la lésion) [12]. L'administration d'apamine (antagoniste sélectif des canaux SK) pendant la phase aiguë du syndrome vestibulaire réduit significativement les déficits posturo-locomoteur et vestibulo-oculaire induits par la neurectomie vestibulaire unilatérale [12]. Ces changements se manifestent par une diminution du nystagmus spontané et de l'instabilité de l'équilibre statique et dynamique. Ainsi, les mécanismes qui régulent l'expression des canaux SK peuvent faire partie des changements d'excitabilité qui soutiennent le processus de compensation vestibulaire.

La deuxième condition de NVGR implique le BDNF. Le nombre de neurones exprimant le BDNF et le TrkB (récepteur du BDNF) augmente de façon transitoire dans les NV désafférentés et atteint son apogée 3 jours plus tard, en même temps que le pic de prolifération cellulaire [5]. Le blocage de la signalisation BDNF-TrkB réduit de façon significative la NGVR et empêche la récupération posturo-locomotrice chez les animaux vestibulo-lésés. Inversement, une perfusion continue de BDNF dès le premier jour après la neurectomie vestibulaire unilatérale augmente les taux de prolifération, de survie et de différenciation cellulaires. Dans ces conditions, les animaux rétablissent plus tôt leur équilibre et leur posture [11].

La troisième condition essentielle de la NGVR est la présence de facteurs inflammatoires dans l'environnement désafférentés des NV. Dès que la neurectomie vestibulaire unilatérale est induite, de fortes réactions astrocytaires, microgliales et inflammatoires favorisent la NGVR [11,13,19]. Un traitement de trois jours avec un anti-inflammatoire (Solumédrol®) chez des animaux neurectomisés réduit la prolifération cellulaire observée dans les NV désafférentés (données non publiées). La synthèse de l'histamine, dont on a également rapporté qu'elle fonctionnait comme un facteur pro-inflammatoire qui active la microglie [29], est considérablement accrue après la neurectomie dans l'hypothalamus postérieur et celle-ci est libérée dans les NV [30]. Comme l'histamine favorise la neurogenèse hippocampique [31] et subventriculaire [32], elle pourrait être un facteur essentiel de la NGVR dans les NV désafférentés. De plus, les médicaments pro-histaminiques, qui sont utilisés pour traiter les vertiges, favorisent la compensation vestibulaire [18]. Étant donné que l'inflammation régule la neurogenèse chez l'adulte [33], le phénomène inflammatoire exprimé de façon

aiguë dans les NV désafférentés peut faciliter l'expression de la NGVR observée. De même, il a été démontré que les cellules gliales modulent l'excitabilité du réseau neuronal via différents processus, tels que la clairance du K⁺ [34] ou la libération du BDNF [35]. Les cellules gliales sont également considérées comme des composantes centrales de toutes les niches neurogènes dans les systèmes nerveux centraux embryonnaire et adulte [36]. On sait que l'excitabilité neuronale est un facteur clé de la neurogenèse et de la gliogenèse postnatales [37]. La concomitance et l'interdépendance de ces différents mécanismes de neuroplasticité indiquent qu'ils fonctionnent de concert pour rééquilibrer le niveau d'excitabilité entre NV intacts et désafférentés. Cette homéostasie électrophysiologique est une condition préalable à l'induction d'une NGVR et à la récupération fonctionnelle qui s'ensuit.

Réémergence d'une période critique post-traumatique et recapitulation des processus de développement

Tous les phénomènes décrits ci-dessus se produisent pendant la fenêtre temporelle de trois jours après la neurectomie vestibulaire unilatérale. La perfusion d'AraC pendant cette phase aiguë bloque la NGVR et diminue le nombre de cellules exprimant la GFAP (protéine acide fibrillaire gliale) et de neurones GABAergiques dans les NV des chats neurectomisés [19]. Au niveau comportemental, le temps de récupération de la fonction locomotrice posturale est considérablement retardé. En revanche, la perfusion d'AraC débutant trois semaines après la neurectomie n'a eu aucune influence ni sur le décours de récupération comportementale ni sur les différentes étapes de la NGVR. Nous concluons que les trois premières semaines suivant la neurectomie représentent probablement une période critique au cours de laquelle d'importants mécanismes de neuroplasticité, y compris la NGVR, ont lieu pour favoriser la récupération fonctionnelle vestibulaire. À l'appui de cette hypothèse, la restriction sensorimotrice (RSM)⁸, appliquée pendant la première semaine suivant la neurectomie chez le babouin empêche la récupération posturale, tandis que son application ultérieure n'altère pas la récupération fonctionnelle [38]. La réémergence d'une telle période critique pendant la phase de réparation post-lésionnelle rappelle certains stades de développement, au cours desquels la neurogliogenèse, l'expression maximale de neurotrophines (BDNF) et le GABA excitateur (induit par une régulation négative des KCC2) sont sollicités de

⁶ Noyaux vestibulaires du côté désafférenté qui sont déconnectés du nerf vestibulaire par la section du nerf (neurectomie). Aussi nommés noyaux vestibulaires désafférentés.

⁷ Noyaux vestibulaires du côté intact qui sont toujours connectés au nerf vestibulaire.

⁸ Restriction de mouvements.

concert. Par conséquent, le système vestibulaire de l'adulte lésé peut utiliser les mêmes recettes de développement pour sa reconstruction et sa fonctionnalité [11].

La compensation vestibulaire : une forme de réapprentissage sensori-moteur ?

Les ingrédients utilisés par l'environnement vestibulaire mature désafférenté (Zif 268, Fos, BDNF, CamKII alpha [*calcium/calmodulin-dependent protein kinase type II alpha*]) sont similaires à ceux utilisés dans l'hippocampe pour l'induction du phénomène de potentialisation à long terme (PLT) qui représente éventuellement le substrat neurobiologique des apprentissages et de la mémoire [39]. Or ce phénomène électrophysiologique de PLT est également présent dans les noyaux vestibulaires intacts [40] mais aussi après lésion vestibulaire [41]. On peut postuler que le phénomène de compensation vestibulaire puisse être comparable à un processus de réapprentissage sensorimoteur sollicitant les mêmes mécanismes que ceux utilisés par l'hippocampe. En outre, les noyaux vestibulaires sont étroitement liés à l'hippocampe [42]. Au niveau comportemental, le phénotype posturo-locomoteur aigu induit par la lésion vestibulaire rappelle les stratégies d'apprentissage et de développement de la marche. Cela suggère que la compensation de la marche et de l'équilibre postural chez l'animal vestibulo-lésé est une forme de réapprentissage sensoriel et moteur.

Neurogenèse vestibulaire réactionnelle adulte et systèmes sensoriels

Peu d'études ont abordé la question de savoir si la neurogenèse réactionnelle adulte se produit dans les systèmes sensoriels à la suite de dommages des nerfs sensoriels. Vessal et Darian-Smith [43] ont apporté les premières preuves que la neurogenèse adulte se produit dans les zones corticales somatosensorielles et motrices primaires de représentation de la main de primates non humains en réponse directe à une lésion de la racine dorsale de la moelle épinière. Fait important, ils ont fourni des preuves que de nouveaux neurones se forment dans le cortex réorganisé mais non lésé, en réponse à une désafférentation cervicale, car de nombreuses synapses et une gliose réactive importante sont observées au niveau du site de la lésion. Ni les conditions environnementales qui favorisent la neurogenèse endogène induite par la lésion, ni la pertinence fonctionnelle de ce phénomène dans la récupération subséquente de la fonction de la main n'ont été établies.

La neurogenèse adulte est également impliquée dans les systèmes sensoriels périphériques, lors de la régénération des photorécepteurs dans l'œil, des cellules sensorielles olfactives et des cellules ciliées vestibulaires de l'oreille interne (pour revue [44]). Cependant, peu d'études ont rapporté qu'une lésion d'un capteur sensoriel périphérique induit une prolifération cellulaire qui pourrait être liée à une neurogenèse centrale. Les lésions chirurgicales bilatérales de la cochlée, au niveau de l'oreille interne, entraînent une prolifération cellulaire dans le noyau cochléaire du tronc cérébral chez les rats adultes [45]. Un phénomène plastique similaire a ensuite été observé après un traumatisme acoustique chez

des rats adultes [46]. Les conséquences fonctionnelles de ce processus n'ont pas été déterminées. On peut supposer que les nouvelles cellules subissent une apoptose ou restent non fonctionnelles. Une autre possibilité est que certains nouveaux neurones deviennent fonctionnels en s'intégrant dans les circuits neuronaux locaux, mais contribuent à une plasticité inadaptée, voire aberrante. Dans une étude plus récente, nous avons confirmé chez le chat, l'existence d'une neurogenèse réactionnelle dans les noyaux cochléaires désafférentés du tronc cérébral, après section du nerf cochléo-vestibulaire. Certains des mécanismes qui ont déjà été rapportés dans les noyaux vestibulaires désafférentés, comme la régulation négative des KCC2 (suggérant que le GABA pourrait devenir excitateur), ont également été observés dans les noyaux cochléaires. La fonctionnalité des neurones nouvellement formés reste une question ouverte. Une possibilité est qu'ils favorisent une plasticité inadaptée comme l'acouphène⁹ ou l'hyperacousie¹⁰ [47].

Pertinence clinique

Au cours des deux dernières décennies, l'utilisation d'approches chirurgicales pour traiter la maladie de Ménière (y compris la neurotomie vestibulaire, la labyrinthectomie ou l'ablation du sac endolymphatique) a fortement diminuée et l'administration intra-tympanique de gentamicine est devenue, simultanément, le traitement le plus fréquemment utilisé [48]. L'un des principaux avantages de la neurotomie est qu'elle préserve l'audition chez 93 % des patients [49], alors que la labyrinthectomie sacrifie systématiquement l'audition [50]. Malheureusement, les techniques actuelles d'imagerie clinique ne permettent pas de vérifier la présence de neurones nouvellement formés dans les noyaux vestibulaires désafférentés en réponse à une neurotomie vestibulaire curative. Différents modèles animaux de lésions vestibulaires reproduisant soit un blocage réversible des entrées périphériques (injection de tétrotoxine¹¹ dans l'oreille interne), soit une perte définitive des seuls capteurs périphériques (modèle de labyrinthectomie unilatérale), soit une ablation complète des deux capteurs périphériques et du ganglion de Scarpa¹² (modèle de NVU) ont été développés pour comparer les capacités de compensation en fonction du type de lésion périphérique et les mécanismes

⁹ Les acouphènes sont des sensations auditives que l'on entend sans qu'il y ait eu de source extérieure.

¹⁰ Hypersensibilité aux bruits.

¹¹ La tétrotoxine produite par le poisson-globe bloque les canaux sodiques voltage-sensibles, empêchant la production du potentiel d'action et sa propagation.

¹² Ou ganglion vestibulaire.

de neuroplasticité impliqués [14]. Dans les deux premiers cas, les mécanismes qui interviennent dans les noyaux vestibulaires du tronc cérébral comprennent la modulation de la synthèse des neurotransmetteurs, des neurohormones et/ou des facteurs neurotrophiques. À l'inverse, dans le cas de la NVU, où les entrées périphériques sont complètement perdues, les mécanismes de plasticité mentionnés ci-dessus sont accentués et des changements structurels, comme la neurogenèse, s'établissent dans les NV. Les durées et mécanismes de récupération dépendent du type de désafférentation vestibulaire. À l'appui de cette hypothèse, il a été rapporté que les patients qui subissent une neurotomie connaissent une correction significative de leurs déficits fonctionnels dans les quelques mois qui suivent l'intervention chirurgicale [49]. Nous présumons que cet effet peut s'appuyer sur la NGVR. Ce type de réparation d'urgence pourrait se produire pour remplacer la perte des neurones vestibulaires secondaires dans le tronc cérébral au cours du vieillissement [51]. Cette question s'élargit également à la perte liée à l'âge des neurones vestibulaires primaires et des cellules ciliées [52].

Perspectives

La découverte de l'implication de la neurogenèse vestibulaire réactionnelle adulte dans le processus de compensation vestibulaire soulève de nombreuses questions. En termes de priorité, des recherches plus approfondies sur les origines et le devenir des neurones nouvellement formés dans les NV sont nécessaires. Des souches de souris chez lesquelles les cellules souches sont spécifiquement marquées pourraient permettre aux chercheurs de définir les types de précurseurs neuronaux et leur emplacement, ainsi que les caractéristiques de leur intégration (arborisation et contacts synaptiques) dans les réseaux préexistants. Des approches électrophysiologiques sur tranches de tronc cérébral pourraient être développées afin de confirmer les signatures électrophysiologiques des différents types de cellules et leurs rôles dans la restauration de l'excitabilité de l'environnement vestibulaire désafférenté. La modulation pharmacologique de chacun des types de cellules (astrocytes, microglies et neurones) devrait également améliorer notre compréhension de leurs contributions respectives au processus global de récupération fonctionnelle.

La confirmation de l'existence d'un tel phénomène chez l'homme est bien sûr un préalable à toute intervention thérapeutique visant à accélérer et à optimiser la compensation vestibulaire pour une récupération optimisée et plus rapide de la marche et de l'équilibration. Cependant, les protocoles d'imagerie fonctionnelle permettant de valider la neurogenèse sur modèle animal sont loin d'être disponibles chez l'homme. L'observation d'une fenêtre temporelle critique de plasticité post-lésionnelle intense met en évidence une fenêtre thérapeutique dans laquelle les interventions médicamenteuses devraient être les plus efficaces pour moduler la plasticité locale et la restauration fonctionnelle qui en résulte. Contrairement au système auditif, le système vestibulaire périphérique adulte endommagé est capable de générer de nouvelles cellules ciliées, bien qu'en nombre limité [53]. Le système vestibulaire central de l'adulte promet également une

neurogenèse fonctionnelle en cas de lésion traumatique. Selon ces résultats, les cellules des tissus vestibulaires adultes conservent des capacités importantes de régénération et de prolifération. L'identification des effecteurs moléculaires qui contrôlent ces propriétés pourrait être utile pour la médecine régénérative fondée sur le remplacement, par des cellules souches, des cellules ciliées et des neurones de l'oreille interne endommagés ou perdus, ainsi que pour le développement d'implants cochléaires et vestibulaires. En effet, en fonction des avancées actuelles dans ces domaines respectifs [54,55], le prochain défi consistera à intégrer des cellules nouvellement générées ou des dispositifs dans des réseaux neuronaux fonctionnels préexistants.

Conclusion

Cette revue décrit le phénomène de la neurogenèse vestibulaire réactionnelle adulte qui se produit dans les noyaux vestibulaires lors de la perte des signaux provenant des capteurs vestibulaires périphériques. Ce phénomène trouve son origine dans un environnement désafférenté dans lequel différents processus biochimiques et électrophysiologiques sont profondément remodelés. La concomitance et l'interdépendance de ces différents processus indiquent la présence de mécanismes coordonnés qui contribuent à l'établissement d'un nouveau réseau neuronal fonctionnel. La mise en place de ce nouveau réseau permet l'utilisation d'informations sensorielles substitutives pour remplacer la perte des informations sensorielles d'origine vestibulaire. Bien que ce processus n'ait pas encore été confirmé chez l'homme, il pourrait constituer un mécanisme clé dans le processus de compensation vestibulaire. Les connaissances futures liées à notre compréhension de l'origine et du devenir de la neurogenèse vestibulaire réactionnelle adulte devraient apporter des solutions thérapeutiques pour stimuler ce processus et optimiser le rétablissement de la marche et de l'équilibre. Une meilleure connaissance des caractéristiques de ce phénomène pourrait, de plus, permettre de mieux comprendre les règles globales qui régissent la neurogenèse réactionnelle adulte. ♦

SUMMARY

The adult brain produces new neurons to restore balance after vestibular loss

Following partial or total loss of peripheral vestibular inputs, a phenomenon called central vestibular compensation takes place in the hours and days following the injury. This neuroplasticity process involves a mosaic of profound rearrangements within the brain stem

vestibular nuclei. Among them, the setting of a new neuronal network is maybe the most original and unexpected, as it involves an adult reactive neurogenesis in a brain area not reported as neurogenic so far. Both the survival and functionality of this newly generated neuronal network will depend on its integration to pre-existing networks in the deafferented structure. Far from being aberrant, this new structural organization allows the use of inputs from other sensory modalities (vision and proprioception) to promote the restoration of the posture and equilibrium. We choose here to detail this model, which does not belong to the traditional niches of adult neurogenesis, but it is the best example so far of the reparative role of the adult neurogenesis. Not only it represents an original neuroplasticity mechanism, interesting for basic neuroscience, but it also opens new medical perspectives for the development of therapeutic approaches to alleviate vestibular disorders. \diamond

LIENS D'INTÉRÊT

Les auteurs déclarent n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

- Angelaki DE, Cullen KE. Vestibular system: the many facets of a multimodal sense. *Annu Rev Neurosci* 2008 ; 31 : 125-50.
- Lopez C. The vestibular system: balancing more than just the body. *Curr Opin Neurol* 2016 ; 29 : 74-83.
- Brichta AM, Goldberg JM. Responses to efferent activation and excitatory response-intensity relations of turtle posterior-crista afferents. *J Neurophysiol* 2000 ; 83 : 1224-42.
- Balaban CD. Vestibular autonomic regulation (including motion sickness and the mechanism of vomiting). *Curr Opin Neurol* 1999 ; 12 : 29-33.
- Lacour M, Tighilet B. Plastic events in the vestibular nuclei during vestibular compensation: the brain orchestration of a deafferentation code. *Restor Neurol Neurosci* 2010 ; 28 : 19-35.
- Strupp M, Arbusow V. Acute vestibulopathy. *Curr Opin Neurol* 2001 ; 14 : 11-20.
- Lacour M, Helmchen C, Vidal PP. Vestibular compensation: the neuro-otologist's best friend. *J Neurol* 2016 ; 263 : 54-64.
- Darlington CL, Smith PF. Molecular mechanisms of recovery from vestibular damage in mammals: recent advances. *Prog Neurobiol* 2000 ; 62 : 313-25.
- Smith PF, Curthoys IS. Mechanisms of recovery following unilateral labyrinthectomy: a review. *Brain Res Rev* 1989 ; 14 : 155-80.
- Tighilet B, Chabbert C. Adult neurogenesis promotes balance recovery after vestibular loss. *Prog Neurobiol* 2019 ; 174 : 28-35.
- Dutheil S, Watabe I, Sadlaoud K, et al. BDNF signaling promotes vestibular compensation by increasing neurogenesis and remodeling the expression of potassium-chloride cotransporter KCC2 and GABA_A receptor in the vestibular nuclei. *J Neurosci* 2016 ; 36 : 6199-212.
- Tighilet B, Leonard J, Mourre C, et al. Apamin treatment accelerates equilibrium recovery and gaze stabilization in unilateral vestibular neurectomized cats: cellular and behavioral aspects. *Neuropharmacology* 2019 ; 144 : 133-42.
- Liberge M, Manrique C, Bernard-Demanze L, et al. Changes in TNF α , NF κ B and MnSOD protein in the vestibular nuclei after unilateral vestibular deafferentation. *J Neuroinflammation* 2010 ; 7 : 91.
- Dutheil S, Lacour M, Tighilet B. Neurogenic potential of the vestibular nuclei and behavioural recovery time course in the adult cat are governed by the nature of the vestibular damage. *PLoS One* 2011 ; 6 : e22262.
- Tighilet B, Manrique C, Lacour M. Stress axis plasticity during vestibular compensation in the adult cat. *Neuroscience* 2009 ; 160 : 716-30.
- Li H, Dokas LA, Godfrey DA, et al. Remodeling of synaptic connections in the deafferented vestibular nuclear complex. *J Vestib Res* 2002 ; 12 : 167-83.
- Raymond J, Ez-Zaher L, Demêmes D, et al. Quantification of synaptic density changes in the medial vestibular nucleus of the cat following vestibular neurectomy. *Restor Neurol Neurosci* 1991 ; 3 : 197-203.
- Tighilet B, Brezun JM, Dit Duflo Sylvie G, et al. New neurons in the vestibular nuclei complex after unilateral vestibular neurectomy in the adult cat. *Eur J Neurosci* 2007 ; 25 : 47-58.
- Dutheil S, Brezun JM, Leonard J, et al. Neurogenesis and astrogenesis contribution to recovery of vestibular functions in the adult cat following unilateral vestibular neurectomy: cellular and behavioral evidence. *Neuroscience* 2009 ; 164 : 1444-56.
- Gage FH. Mammalian neural stem cells. *Science* 2000 ; 287 : 1433-1438.
- Hayashi Y, Jinnou H, Sawamoto K, et al. Adult neurogenesis and its role in brain injury and psychiatric diseases. *J Neurochem* 2018 ; 147 : 584-94
- Kuhn HG, Eisch AJ, Spalding K, et al. Detection and phenotypic characterization of adult neurogenesis. *Cold Spring Harb Perspect Biol* 2016 ; 8 : a025981.
- MacKinnon CD. Sensorimotor anatomy of gait, balance, and falls. *Handb Clin Neurol* 2018 ; 159 : 3-26.
- Ris L, Waele C de, Serafin M, et al. Neuronal activity in the ipsilateral vestibular nucleus following unilateral labyrinthectomy in the alert guinea pig. *J Neurophysiol* 1995 ; 74 : 2087-99.
- Zennou-Azogui Y, Borel L, Lacour M, et al. Recovery of head postural control following unilateral vestibular neurectomy in the cat: neck muscle activity and neuronal correlates in Deiters' nuclei. *Acta Otolaryngol* 1993 ; 113 (suppl) : 5-19.
- Curthoys IS. Vestibular compensation and substitution. *Curr Opin Neurol* 2000 ; 13 : 27.
- Boulenguez P, Liabeuf S, Bos R, et al. Down-regulation of the potassium-chloride cotransporter KCC2 contributes to spasticity after spinal cord injury. *Nat Med* 2010 ; 16 : 302-7.
- Dutheil S, Escoffier G, Gharbi A, et al. GABA_A receptor agonist and antagonist alter vestibular compensation and different steps of reactive neurogenesis in deafferented vestibular nuclei of adult cats. *J Neurosci* 2013 ; 33 : 15555-66.
- Rocha SM, Saraiva T, Cristóvão AC, et al. Histamine induces microglia activation and dopaminergic neuronal toxicity via H1 receptor activation. *J Neuroinflammation* 2016 ; 13 : 137.
- Tighilet B, Trotter S, Mourre C, et al. Changes in the histaminergic system during vestibular compensation in the cat: Histamine and vestibular compensation. *J Physiol* 2006 ; 573 : 723-39.
- Guilloux J-P, Samuels BA, Mendez-David I, et al. S 38093, a histamine H3 antagonist/inverse agonist, promotes hippocampal neurogenesis and improves context discrimination task in aged mice. *Sci Rep* 2017 ; 7 : 42946.
- Eiriz MF, Valero J, Malva JO, et al. New insights into the role of histamine in subventricular zone-olfactory bulb neurogenesis. *Front Neurosci* 2014 ; 8 : 142.
- Whitney NP, Eidem TM, Peng H, et al. Inflammation mediates varying effects in neurogenesis: relevance to the pathogenesis of brain injury and neurodegenerative disorders. *J Neurochem* 2009 ; 108 : 1343-59.
- Bellot-Saez A, Kékesi O, Morley JW, et al. Astrocytic modulation of neuronal excitability through K⁺ spatial buffering. *Neurosci Biobehav Rev* 2017 ; 77 : 87-97.
- Ferrini F, De Koninck Y. Microglia control neuronal network excitability via BDNF signalling. *Neural Plast* 2013 ; 2013 : 1-11.
- Falk S, Götz M. Glial control of neurogenesis. *Curr Opin Neurobiol* 2017 ; 47 : 188-95.
- Kárádóttir RT, Kuo CT. Neuronal activity-dependent control of postnatal neurogenesis and gliogenesis. *Annu Rev Neurosci* 2018 ; 41 : 139-61.
- Lacour M, Roll JP, Appaix M. Modifications and development of spinal reflexes in the alert baboon (Papio papio) following an unilateral vestibular neurectomy. *Brain Res* 1976 ; 113 : 255-69.
- Whitlock JR, Heynen AJ, Shuler MG, et al. Learning induces long-term potentiation in the hippocampus. *Science* 2006 ; 313 : 1093-7.
- Racine RJ, Wilson DA, Gingell R, et al. Long-term potentiation in the interpositus and vestibular nuclei in the rat. *Exp Brain Res* 1986 ; 63 : 158-62.
- Pettorossi VE, Dutia M, Frondaroli A, et al. Long-term potentiation and depression after unilateral labyrinthectomy in the medial vestibular nucleus of rats. *Acta Otolaryngol* 2003 ; 123 : 182-6.
- Smith PF. Vestibular-hippocampal interactions. *Hippocampus* 1997 ; 7 : 465-71.
- Vessal M, Darian-Smith C. Adult neurogenesis occurs in primate sensorimotor cortex following cervical dorsal rhizotomy. *J Neurosci* 2010 ; 30 : 8613-23.
- Farbman AI. Injury-stimulated neurogenesis in sensory systems. *Adv Neurol* 1997 ; 72 : 157-61.
- Zheng Y, Begum S, Zhang C, et al. Increased BrdU incorporation reflecting DNA repair, neuronal de-differentiation or possible neurogenesis in the adult cochlear nucleus following bilateral cochlear lesions in the rat. *Exp Brain Res* 2011 ; 210 : 477-87.
- Zheng Y, Smithies H, Aitken P, et al. Cell proliferation in the cochlear nucleus following acoustic trauma in rat. *Neuroscience* 2015 ; 303 : 524-34.
- Tighilet B, Dutheil S, Siponen MI, et al. Reactive neurogenesis and down-regulation of the potassium-chloride cotransporter KCC2 in the cochlear nuclei after cochlear deafferentation. *Front Pharmacol* 2016 ; 7 : 281.

RÉFÉRENCES

48. Silverstein H, Lewis WB, Jackson LE, et al. Changing trends in the surgical treatment of Ménière's disease: results of a 10-year survey. *Ear Nose Throat J* 2003 ; 82 : 185-7, 191-4.
49. Pareschi R, Destito D, Falco Raucci A, et al. Posterior fossa vestibular neurectomy as primary surgical treatment of Ménière's disease: a re-evaluation. *J Laryngol Otol* 2002 ; 116 : 593-6.
50. Diaz RC, LaRouere MJ, Bojrab DL, et al. Quality-of-life assessment of Ménière's disease patients after surgical labyrinthectomy. *Otol Neurotol* 2007 ; 28 : 74-86.
51. Zalewski CK. Aging of the human vestibular system. *Semin Hear* 2015 ; 36 : 175-96.
52. Rosenhall U. Degenerative patterns in the aging human vestibular neuro-epithelia. *Acta Otolaryngol* 1973 ; 76 : 208-20.
53. Burns JC, Stone JS. Development and regeneration of vestibular hair cells in mammals. *Semin Cell Dev Biol* 2017 ; 65 : 96-105.
54. Czajkowski A, Mounier A, Delacroix L, et al. Pluripotent stem cell-derived cochlear cells: a challenge in constant progress. *Cell Mol Life Sci* 2019 ; 76 : 627-35.
55. Lenarz T. Cochlear implant: state of the art. *GMS Curr Top Otorhinolaryngol Head Neck Surg* 2017 ; 19 : Doc04.

TIRÉS À PART

B. Tighilet

www.myobase.org

Catalogue en ligne disponible gratuitement sur Internet publié par l'AFM-Téléthon.
Retrouvez facilement toutes les références bibliographiques sur les maladies neuromusculaires, les situations de handicap qu'elles génèrent et leurs aspects psychologiques.

Myobase donne un accès libre à 75 % du fonds documentaire collecté depuis 1990, représentant plus de 40 000 références spécifiques du domaine des maladies neuromusculaires.

> **articles** de la littérature biomédicale et psycho-sociale

> **livres, thèses**

> **guides** d'associations et **rapports** institutionnels d'agences internationales

> **brèves en français**, synthèses des articles médico-scientifiques internationaux les plus pertinents

> **publications AFM-Téléthon** destinées aux professionnels de santé ou aux personnes atteintes de maladie neuromusculaire et à leur entourage

UN OUTIL ERGONOMIQUE, UNE INTERFACE BILINGUE

- Laissez-vous guider par les **tutoriels**
- Lancez une **recherche** et affinez votre sélection grâce aux filtres

TOUT MYOBASE

Rechercher...

Recherche avancée

Histo

FILTRES

Type de document

- Article [3443]
- Publication AFM [176]
- Thèse/Mémoire [107]
- Brève [102]

► PUBLICATIONS AFM-Téléthon

► BRÈVES

► DOCUMENTS DE SYNTHÈSE

► INSTITUT DES BIOTHÉRAPIES PUBLICATIONS

- **Partagez** les résultats de votre recherche

UN ACCÈS facile et simple

Rechercher avec des opérateurs :

- guillemets pour une expression "**maladie de pompe**"
- **+** pour signifier **ET**, et retrouver tous les documents contenant les deux mots "**fauteuil +électrique**"
- **-** pour signifier **NON** et enlever le mot de la recherche : "**autonomie -établissement**"



Fils RSS
Les Fils RSS vous permettent de suivre quotidiennement les nouveautés de Myobase, mais aussi ...



Alertes Myobase
Les Alertes rassemblent une sélection des dernières acquisitions de Myobase et paraissent deux fois...



Veille Neuromusculaire
Publiée tous les 15 jours par le Service de documentation de l'AFM-Téléthon. La "V..."

- Cliquez sur l'**onglet thématique** qui vous convient (haut de la page d'accueil)

- Créez vos alertes personnalisées en ouvrant un **compte personnel**

- Téléchargez la **Veille Neuromusculaire**

- Abonnez-vous aux **flux RSS**

Retrouvez toutes les Actualités de la Myologie sur les sites de :

la **Société Française de Myologie**
www.sfmyologie.org



la filière de santé neuromusculaire **FILNEMUS**
www.filmemus.fr

