HAL
open science

Compensation vestibulaire et vieillissement

Brahim Tighilet

To cite this version:

Brahim Tighilet. Compensation vestibulaire et vieillissement : Un exemple de résilience cellulaire et comportementale à l'épreuve du temps. Médecine/Sciences, 2021, 37 (10), pp.851-862. 10.1051/medsci/2021144 . hal-03379125

HAL Id: hal-03379125

https://hal.science/hal-03379125

Submitted on 14 Oct 2021

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.

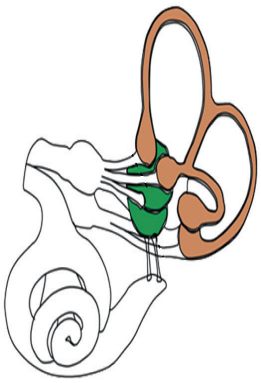
médecine/sciences 2021 ; 37 : 851-62

Compensation vestibulaire et vieillissement

Un exemple de résilience cellulaire et comportementale à l'épreuve du temps

Brahim Tighilet

> Le système vestibulaire possède une remarquable capacité d'autoréparation. La compensation vestibulaire, un modèle de plasticité post-lésionnelle du système nerveux central, se réfère à un ensemble de mécanismes endogènes de neuroplasticité dans les noyaux vestibulaires en réponse à des atteintes du système vestibulaire périphérique et sous-tendant la restauration fonctionnelle. Au cours du vieillissement, cette plasticité « homéostatique », bien que toujours présente, s'amenuise et s'accompagne de perturbations sensorimotrices et cognitives. Indépendamment de l'âge, la compensation vestibulaire peut être améliorée par la thérapie pharmacologique mais également par une rééducation fondée sur le renforcement des autres modalités sensorielles, telles que la vision ou la proprioception, mais aussi celui des composantes cognitive et motrice. Dans cet article, nous décrivons d'abord les mécanismes neurobiologiques de la compensation vestibulaire, puis nous discutons l'impact du vieillissement sur cette plasticité adaptative. <



Aix Marseille Université-CNRS UMR 7291, laboratoire de neurosciences cognitives, équipe physiopathologie et thérapie des désordres vestibulaires, groupe de recherche Vertige (GDR#2074), 3 place Victor Hugo, 13000 Marseille, France.
brahim.tighilet@univ-amu.fr

À l'origine du système vestibulaire, un organe sensoriel de détection des accélérations linéaires et angulaires

Le système vestibulaire constitue un système sensorimoteur impliqué dans le contrôle de la posture et de la locomotion, la stabilisation du regard et l'orientation spatiale. Les sensations vestibulaires sont détectées par un organe sensoriel situé dans l'oreille interne, au voisinage de l'organe auditif. Les récepteurs ou capteurs vestibulaires sont représentés par les trois canaux semi-circulaires[1], qui détectent les accélérations angulaires, et les organes otolithiques[2] (saccule et utricule), qui détectent les accélérations linéaires horizontales et verticales, ainsi que l'accélération liée à la gravité terrestre. L'organe vestibulaire constitue un repère géostationnaire, une sorte de « cordon ombilical terrestre », qui nous lie à la terre et fait d'elle notre phare : sans ce repère, le sens de la position de notre corps ainsi que notre orientation spatiale sont perturbés.

Intégration centrale des informations vestibulaires : les noyaux vestibulaires, une centrale de traitement de l'information organisée en *Hub* informatique

Après leur détection par les capteurs vestibulaires de l'oreille interne, les informations sensorielles vestibulaires empruntent le nerf vestibulaire (le 8e nerf crânien) et sont acheminées jusqu'à un premier relai central d'intégration : le complexe des quatre noyaux vestibulaires (médian, latéral, inférieur, et supérieur) du tronc cérébral, qui transforme l'information sensorielle issue des capteurs périphériques, en information pré-motrice, végétative, perceptive et cognitive [1]. En effet, les neurones des noyaux vestibulaires projettent leurs axones sur les motoneurones situés

Vignette (© Brahim Tighilet)

[1] Les canaux semi-circulaires sont trois tubes semi-circulaires interconnectés, situés dans l'oreille interne.

[2] Les organes otolithiques sont situés à la base du système vestibulaire, juste en dessous des canaux semi-circulaires. Ils sont sensibles à l'accélération linéaire verticale (saccule) ou horizontale (utricule) de la tête dans l'espace mais également à l'accélération liée à la gravité terrestre.

https://doi.org/10.1051/medsci/2021144

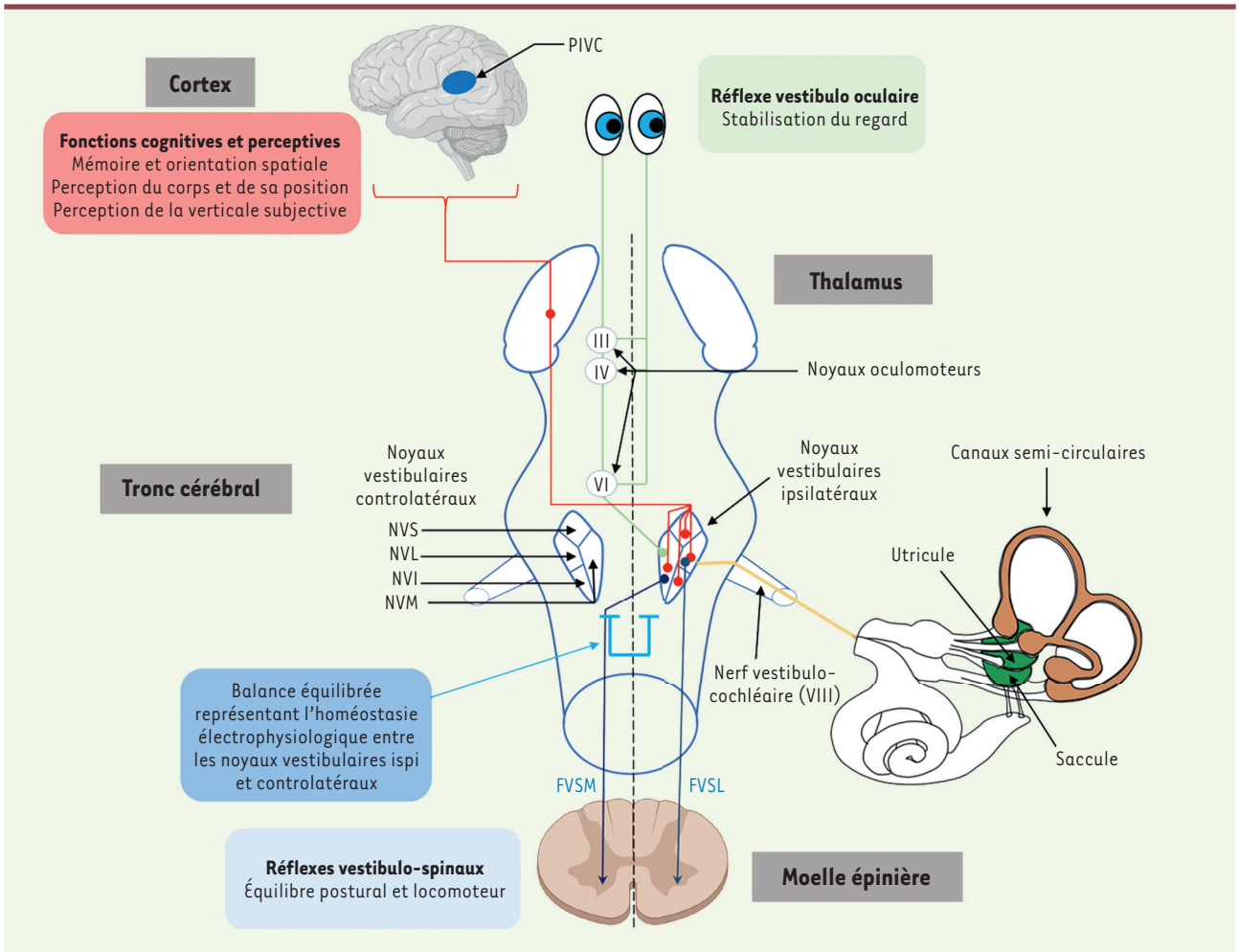


Figure 1. ***Organisation anatomo-fonctionnelle du complexe des noyaux vestibulaires.*** Le nerf vestibulaire est en contact avec les cellules sensorielles des récepteurs labyrinthiques périphériques (canaux semi-circulaires, utricule et saccule) et se projette ipsilatéralement sur les 4 noyaux vestibulaires : médian (NVM), inférieur (NVI), latéral (NVL), et supérieur (NVS). Les noyaux vestibulaires sont localisés dans la partie dorso-latérale de la jonction bulbo-protubérantielle du tronc cérébral, sous le plancher du IVe ventricule. Ils forment le premier relai des réflexes vestibulo-oculaires, vestibulo-spinaux, vestibulo-végétatifs et des voies ascendantes vestibulo-corticales impliquées dans l'orientation spatiale. Les noyaux vestibulaires sont à l'origine de messages prémoteurs (commande de la musculature oculaire et somatique) intervenant dans le contrôle de la posture et la stabilisation du regard. Les projections vestibulo-spinales, originaires du NVL ipsilatéral, atteignent tous les étages médullaires *via* le faisceau vestibulo-spinal latéral (FVSL). Les projections controlatérales des noyaux vestibulaires médian, inférieur et latéral constituent le faisceau vestibulo-spinal médian (FVSM), et commandent les motoneurones contrôlant la musculature du cou et de la partie supérieure de l'axe du corps.

à tous les étages de l'encéphale et de la moelle épinière, qui innervent les muscles oculomoteurs, les muscles de l'abdomen et du dos, ainsi que ceux des membres supérieurs et inférieurs. 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 noyaux vestibulaires transmettent également l'information sensorielle vestibulaire à un ensemble d'aires corticales impliquées dans des fonctions perceptives ou cognitives, comme l'appréciation de la verticalité du corps et de son orientation dans l'espace [2]. Enfin, l'interconnexion des noyaux vestibulaires avec les structures du système nerveux autonome constitue le premier relai des réflexes vestibulo-végétatifs responsables de l'inconfort ressenti dans les troubles vestibulaires (comme les nausées) [3] *(Figure 1)*. Les noyaux vestibulaires ne traitent pas exclusivement l'information sensorielle vestibulaire : ils peuvent être comparés à un « *hub* » [4], car ils sont interconnectés à plusieurs structures nerveuses en réseau, permettant de concentrer les informations des autres modalités sensorielles : proprioceptives, tactiles et visuelles [4, 5]. Les informations issues des autres modalités

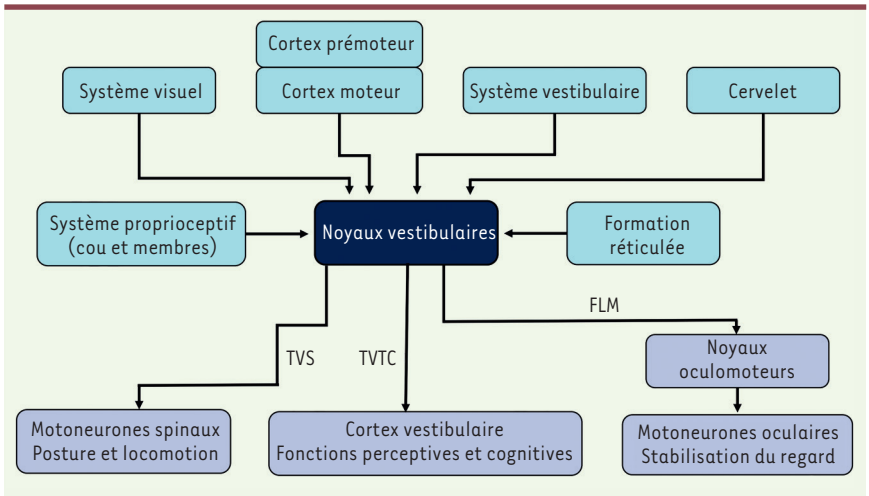


Figure 2. Représentation schématique des principales entrées influençant les sorties motrices des noyaux vestibulaires. Les noyaux vestibulaires reçoivent des informations proprioceptives, tactiles et visuelles. Leur rôle principal est d'intégrer ces différentes informations sensorielles et de les convertir en informations motrices pour des fonctions telles que la stabilisation du regard ou le contrôle de la posture au repos et en mouvement, *via* les réflexes vestibulo-oculaire, vestibulo-cervical et vestibulo-spinal. Ces informations, intégrées dans les noyaux vestibulaires et acheminées jusqu'aux structures corticales (cortex vestibulaire) et limbiques (hippocampe), contribuent également à certaines fonctions perceptives (représentation de la position du corps dans l'espace ou de l'environnement visuel) et cognitives (orientation du corps dans l'espace et mémoire spatiale). TVS : tractus vestibulo-spinal (faisceaux vestibulo-spinaux latéral et médian) ; FLM : faisceau longitudinal médian ; TVTC : tractus vestibulo-thalamo-cortical. Figure adaptée de [27].

sensorielles sont intégrées dans les noyaux vestibulaires. Elles participent également aux fonctions posturo-locomotrice, oculomotrice, perceptive et cognitive *(Figure 2)*.

Le syndrome vestibulaire : un cortège de symptômes oculomoteurs, posturaux, perceptifs, cognitifs et végétatifs

Une atteinte unilatérale des capteurs sensoriels vestibulaires induit chez différentes espèces, dont l'homme, un syndrome vestibulaire aigu caractéristique. Ce syndrome est le résultat d'une altération des réflexes vestibulo-spinaux, vestibulo-oculomoteurs, vestibulo-végétatifs, ainsi que de la modification des signaux vestibulo-corticaux [1, 6]. Il consiste en un déséquilibre postural au repos et pendant le mouvement, une perte de coordination du mouvement des yeux dans l'orbite (nystagmus[3], oscillopsie[4]), associés à des troubles perceptifs, cognitifs et neurovégétatifs. Ce phénotype caractéristique est également observé lors d'une atteinte vestibulaire périphérique unilatérale due à une névrite vestibulaire, une maladie de Ménière[5], ou encore une fistule labyrinthique [6] *(Figure 3)*. En outre, les patients présentant des troubles vestibulaires avec vertiges épisodiques, tels que ceux de la migraine vestibulaire et de la maladie de Ménière, souffrent d'anxiété et de troubles affectifs [7]. Cette composante émotionnelle du syndrome vestibulaire trouve son explication dans les substrats neuronaux liant le contrôle de l'équilibre et l'anxiété [8]. Au fil du temps, les symptômes cliniques s'amenuisent, ce qui conduit généralement à une disparition pratiquement complète du syndrome. Ce phénomène de récupération comportementale spontanée est appelé « compensation vestibulaire » [9].

[3] Mouvement d'oscillation involontaire et saccadé du globe oculaire.

[4] Perception erronée d'une instabilité de la scène visuelle.

[5] La maladie de Ménière est un trouble de l'oreille interne qui entraîne des vertiges, une perte de l'audition neurosensorielle fluctuante et des acouphènes.

Chez la plupart des espèces, le syndrome vestibulaire post-lésionnel regroupe 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 comprennent les altérations oculomotrices (nystagmus spontané) et posturales (inclinaison de la tête et instabilité posturale), qui sont compensées en quelques jours ou semaines. Les déficits dynamiques (réflexes vestibulo-oculaires, vestibulo-spinaux et performance locomotrice) sont par contre compensés beaucoup moins complètement et sur une période de temps plus longue [10, 11].

La compensation vestibulaire : une remarquable capacité d'autoréparation du cerveau

Les modèles animaux d'atteinte vestibulaire unilatérale ont révélé que le syndrome vestibulaire aigu provient d'une asymétrie électrophysiologique entre les noyaux vestibulaires intacts et les noyaux vestibulaires désafférentés (avec une activité électrique spontanée faible du côté désafférenté et intense du côté intact). Les données de la littérature attestent que le retour à l'équilibre électrophysiologique entre les noyaux vestibulaires ipsilatéraux (du même côté) et controlatéraux (du côté opposé) à la lésion est le paramètre clef de la restauration post-lésionnelle des fonctions posturale, locomotrice, et de stabilisation du regard [12, 13]. La priorité de l'environnement vestibulaire désafférenté est de réinstaurer un niveau d'excitabilité nécessaire pour la restauration fonctionnelle. La

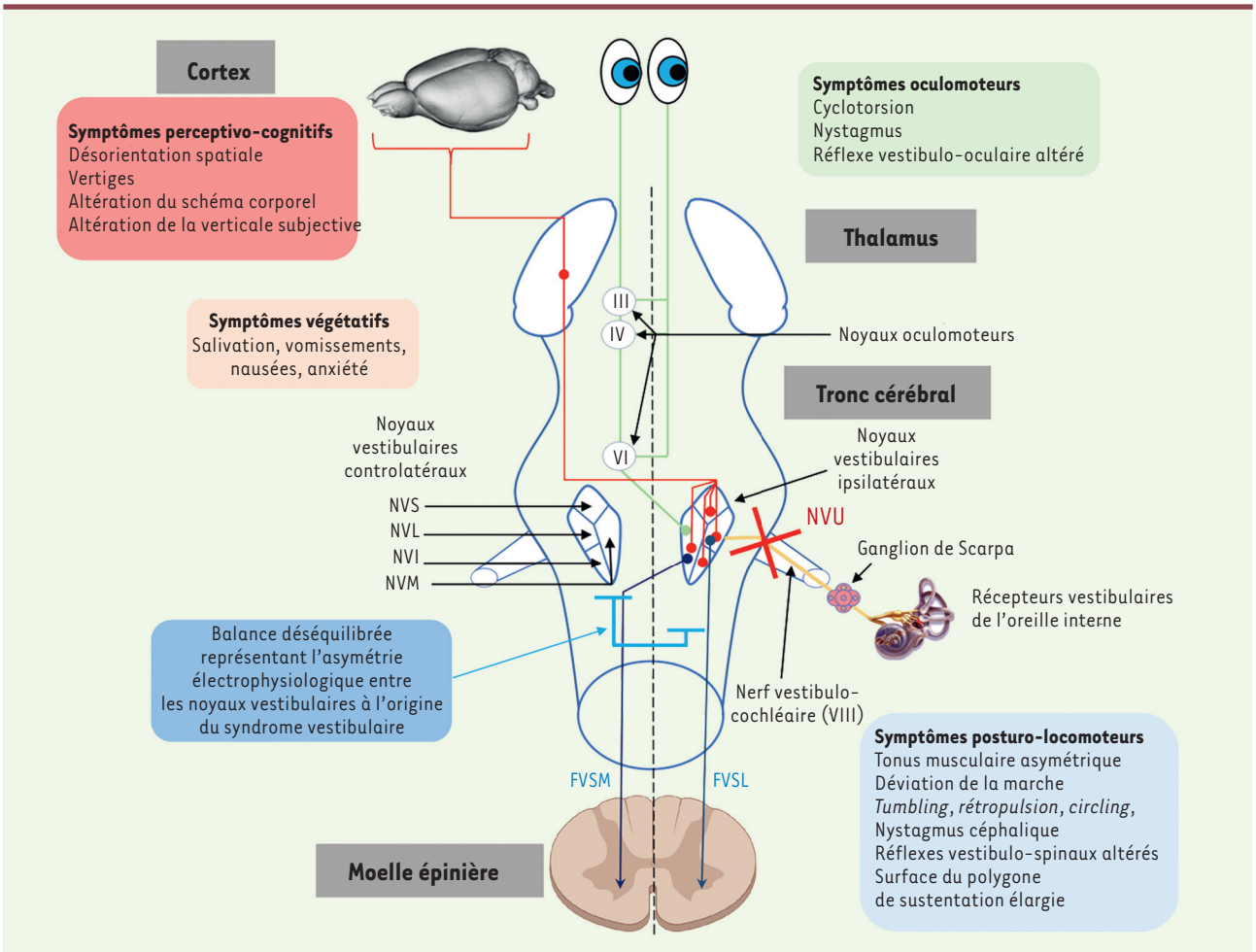


Figure 3. ***Illustration des différentes composantes du syndrome vestibulaire après une section unilatérale expérimentale du nerf vestibulaire chez différentes espèces.*** Du fait de l'organisation anatomo-fonctionnelle du système vestibulaire, une perte unilatérale des informations vestibulaires (après section du nerf vestibulaire) provoque systématiquement chez une grande variété d'espèces, y compris l'espèce humaine, un syndrome vestibulaire caractérisé par un déficit postural, locomoteur, oculomoteur, végétatif et perceptif. La cinétique du syndrome vestibulaire comporte une phase aiguë, au cours de laquelle l'exacerbation des symptômes est corrélée à une asymétrie de l'activité électrophysiologique entre les noyaux vestibulaires ipsilatéraux et controlatéraux, suivie d'une phase compensée, au cours de laquelle les différents symptômes disparaissent progressivement, correspondant à un rééquilibrage électrophysiologique entre les noyaux vestibulaires des deux côtés.

plasticité homéostatique consiste à réguler l'efficacité globale des entrées synaptiques (excitatrices et inhibitrices) sur un neurone afin d'empêcher des modifications trop importantes de son niveau d'activité. Pour arriver à cet objectif, un ensemble de mécanismes endogènes vont donc transformer l'environnement vestibulaire déconnecté de ses capteurs vestibulaires. Ce processus de reconfiguration sollicite une cascade d'évènements cellulaires et moléculaires qui sont bien documentés [14, 15]. Des gènes spécifiques voient leur expression augmenter dès la phase aiguë de la perte vestibulaire (au cours des toutes premières heures et des premiers jours). Il s'agit, entre autres, des gènes *Fos* (*Fos proto-oncogene*) et *Egr1 (early growth response 1)* qui codent des facteurs de transcription régulant des gènes dont les produits concourent à la modification du protéome de l'environnement vestibulaire. Cette modification du protéome, observée en phase aiguë et après compensation, concerne des facteurs de croissance nerveuse, tels que le facteur neurotrophique dérivé du cerveau BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*), le facteur de croissance nerveuse NGF (*nerve growth factor*), la neurotrophine 3 (NT3), des neuromédiateurs et neuromodulateurs (GABA [acide γ-aminobutyrique], acétylcholine, noradrénaline, histamine), des hormones du stress (corticolibérine, noradrénaline), et des acteurs de l'inflammation (comme le TNF-α [*tumor necrosis factor alpha*]). La perte vestibulaire induit également des modifications du connectome vestibulaire, qui correspond à l'architecture du réseau neuronal vestibulaire. Ces modifications structurales sont attestées par un remaniement de

marqueurs de la plasticité structurale, tels que la synaptophysine, impliquée dans la formation de nouvelles synapses, et la protéine GAP43 (*growth-associated protein 43*) qui participe aux processus de régénération axonale. Une autre découverte majeure témoignant d'une reconfiguration structurale du réseau neural est la mise en évidence d'une neurogenèse dans les noyaux vestibulaires désafférentés. Cette production de nouveaux neurones dans cette région du tronc cérébral à la suite d'une lésion unilatérale du nerf vestibulaire, n'est pas un processus de neuroplasticité aberrante, mais un mécanisme adaptatif participant à la restauration des fonctions d'équilibration posturale et locomotrice [16]. De nombreuses questions demeurent cependant quant à l'établissement et à la finalité de la neurogenèse vestibulaire centrale. Comment un environnement cérébral mature, non répertorié comme site neurogène, héberge-t-il de nouveaux neurones ? Une possibilité est que ces neurones nouvellement générés migrent à partir de niches neurogènes situées ailleurs dans le cerveau, telles que la zone sous-granulaire du gyrus denté de l'hippocampe ou la zone sous-ventriculaire des ventricules latéraux, puis s'intègrent dans les noyaux vestibulaires situés en bordure du quatrième ventricule. Une autre possibilité est que, dans des conditions physiologiques, les noyaux vestibulaires constituent une niche neurogène hébergeant des cellules progénitrices dans un état quiescent. Les résultats de la première étude démontrant la présence de cellules souches dans les noyaux vestibulaires, ainsi que l'activation de cette population cellulaire consécutive à la section du nerf vestibulaire dans un modèle de rongeur adulte, réalisée dans notre laboratoire, a récemment été publiée [17, 70] (➜).

(➜) Voir la Synthèse de B. Tighilet *et al.*, *m/s* n° 6-7,juin-juillet 2020, page 581

L'activité métabolique est également remaniée : l'expression de la cytochrome oxydase, une enzyme du cycle de Krebs impliquée dans la production d'ATP, est significativement diminuée dans les noyaux vestibulaires désafférentés. En parallèle, les marqueurs d'excitabilité neuronale, tels que le co-transporteur K^+-Cl^- KCC2 et les récepteurs GABAa, sont régulés négativement, alors que les canaux K^+ de petite conductance (les canaux SK, pour *calcium-activated K^+ channels*), activés par le calcium, sont régulés positivement dans cette fenêtre temporelle précoce [18, 19]. Tous ces remaniements, qui se produisent au cours du premier mois post-lésionnel dans l'environnement des noyaux vestibulaires désafférentés, mettent ainsi en évidence l'existence d'une période critique au cours de laquelle la plasticité vestibulaire peut être façonnée par des thérapies pharmacologiques et de rééducation afin d'optimiser la restauration de la fonction d'équilibration.

Compensation vestibulaire au cours du vieillissement

L'atteinte vestibulaire qui a pour origine le vieillissement, a souvent été attribuée à une dégénérescence progressive des otoconies[6], ainsi qu'à une diminution du nombre des cellules sensorielles des organes vestibulaires périphériques, ou encore à une baisse du nombre de neurones du ganglion vestibulaire ou du complexe des noyaux vestibulaires du tronc cérébral. Dans la suite de cette revue, nous nous intéresserons essentiellement à l'impact du vieillissement sur les noyaux vestibulaires, acteurs de la compensation centrale.

Le processus de compensation vestibulaire implique des réorganisations neurochimiques, hormonales, structurales, métaboliques et électrophysiologiques dans les noyaux vestibulaires déconnectés de leurs capteurs périphériques. Les noyaux vestibulaires utilisent également les entrées en provenance des autres modalités sensorielles pour favoriser et optimiser ce processus de compensation centrale. Ainsi, au cours de la compensation vestibulaire, la perte des informations provenant des organes sensoriels vestibulaires entraînerait une repondération (ou substitution sensorielle) des différents canaux sensoriels (visuel, somatosensoriel et vestibulaire) afin de maintenir la fonction d'équilibration [20-22].

Le vieillissement du cerveau est caractérisé par plusieurs modifications neurochimiques impliquant des protéines structurales, le métabolisme énergétique, les neurotransmetteurs et les neuropeptides ainsi que leurs récepteurs [23]. Les changements liés au vieillissement des systèmes somatosensoriel, visuel et vestibulaire ont un impact négatif sur l'équilibre postural, ce qui augmente le risque de chute des individus atteints. Les systèmes sensoriels utilisés par les centres vestibulaires pour optimiser la compensation lors d'atteintes vestibulaires périphériques sont donc également impactés par le vieillissement qui entraîne un déclin généralisé des fonctions sensorielles des différentes modalités, et de la capacité du système nerveux central à intégrer les informations sensorielles, en pondérant le gain pour ces différentes modalités [24]. Les mécanismes endogènes de neuroplasticité dans les noyaux vestibulaires et les stratégies de substitution sensorielle mises en place pour optimiser la compensation vestibulaire sont donc altérés par le vieillissement.

À l'instar des modalités sensorielles, la composante motrice, représentée par le système musculo-squelettique, joue un rôle clef dans le maintien de l'équilibre chez le sujet jeune comme chez le sujet âgé. Or ce système est également altéré par le vieillissement. La perte de fonction musculaire liée au vieillissement implique des changements quantitatifs et qualitatifs de structure et de fonction des muscles squelettiques. Ce processus est généralement lent, et la perte fonctionnelle varie considérablement d'un individu à l'autre, mais elle existe chez tous les individus même chez ceux qui sont en bonne santé, bien nourris et physiquement actifs. La diminution de la masse musculaire et la perte

[6] Concrétion minérale (petits cristaux de carbonate de calcium, $CaCO_3$) que l'on trouve dans l'oreille interne.

fonctionnelle qui l'accompagne sont désignées par le terme sarcopénie. Elles constituent l'une des modifications les plus apparentes au cours du vieillissement [25].

Compte tenu de l'altération des systèmes sensoriels et moteurs chez le sujet âgé, on peut s'attendre à ce que la compensation vestibulaire soit moins efficace chez ces individus. Il n'existe cependant que peu de travaux renseignant sur la qualité de la compensation vestibulaire et sur l'efficacité de ses mécanismes au cours du vieillissement chez l'homme et chez l'animal. Certains évènements qui surviennent au sein des noyaux vestibulaires au cours du vieillissement pourraient néanmoins expliquer que la compensation vestibulaire soit médiocre chez ces sujets âgés.

Modifications anatomiques dans les noyaux vestibulaires au cours du vieillissement

Les données concernant la densité neuronale dans les noyaux vestibulaires au cours du vieillissement sont assez controversées. Des pertes neuronales ont été observées dans le complexe des noyaux vestibulaires chez l'homme [26-29] et chez l'animal [30]. Chez l'homme, le nombre de neurones formant ce complexe diminue d'environ 3 % par décennie, à partir de 40 ans [28], mais aucune diminution significative du nombre de neurones n'a été retrouvée chez le hamster doré en fonction de l'âge [31]. On observe également une réduction du nombre de cellules de Purkinje cérébelleuses, des cellules qui contribuent grâce à leur projection sur les noyaux vestibulaires à la modulation de l'excitabilité vestibulaire centrale nécessaire à la gestion de l'équilibre postural et locomoteur [32]. Les motoneurones spinaux sont aussi touchés par le vieillissement : la réduction de leur nombre s'accompagne de niveaux d'activation de la microglie plus élevés. Ces données suggèrent que la perte de motoneurones spinaux chez les personnes âgées peut contribuer, en partie, à une déficience motrice tardive [33].

Johnson et Miquel [34] ont analysé l'ultrastructure du noyau vestibulaire latéral du rat à l'âge de 4 semaines, 6 à 8 semaines, 6 à 8 mois, et 18 à 20 mois. Rappelons le rôle crucial du noyau vestibulaire latéral dans l'équilibration posturo-locomotrice. Chez ces animaux, les auteurs ont observé certaines modifications structurales des cellules dont la fréquence augmente selon l'âge : présence d'invaginations de la membrane nucléaire, réticulum endoplasmique désorganisé, inclusions nucléaires en forme de bâtonnet, et corps denses cytoplasmiques de type lipofuscine, un marqueur tissulaire typique du vieillissement. Le groupe d'animaux les plus âgés présentait également une dégénérescence axonale et un gonflement des dendrites. Des terminaisons axonales dystrophiques ont également été rapportées dans les noyaux vestibulaires de gerbilles âgées d'un an [35]. Le cytoplasme des neurones présentait des neurofilaments et des vésicules avec des substances granulaires membraneuses. Ces données montrent l'existence d'une détérioration structurelle des réseaux neuronaux liée à l'âge dans les noyaux vestibulaires, et cela en dehors d'une perte neuronale. Les divergences apparentes entre les résultats des différentes études fonctionnelles et structurales chez les animaux âgés et dans l'espèce humaine suggèrent une variabilité considérable des effets du vieillissement sur le système vestibulaire. En plus d'une probable différence entre espèces, il est vraisemblable que la variabilité au sein d'une espèce provienne en grande partie de différences génétiques et épigénétiques (dues à l'environnement) influant la plasticité adaptative du système vestibulaire vieillissant.

Modifications neurochimiques dans les noyaux vestibulaires au cours du vieillissement

On peut raisonnablement supposer que l'altération de la fonction vestibulaire liée à l'âge résulte en partie de changements neurochimiques dans le circuit neuronal impliqué. À ce jour, la plupart des études sur des animaux âgés se sont limitées aux noyaux vestibulaires du tronc cérébral.

Neurochimie des noyaux vestibulaires

Les noyaux vestibulaires sont connectés à plusieurs structures nerveuses en réseau, ce qui leur permet de recevoir et d'intégrer des informations de différentes modalités sensorielles afin de les transmettre à d'autres structures. Ces axones, qui convergent vers les noyaux vestibulaires, libèrent une grande diversité de neurotransmetteurs. Les afférences principales des noyaux vestibulaires proviennent des neurones vestibulaires primaires, dont le neurotransmetteur est le glutamate. Les neurones des noyaux vestibulaires reçoivent également des afférences glutamatergiques en provenance de la moelle épinière, GABAergiques en provenance du cervelet et des noyaux vestibulaires controlatéraux, *via* le système commissural[7], dopaminergiques en provenance des noyaux du mésencéphale, sérotoninergiques en provenance des noyaux du raphé, et histaminergiques en provenance exclusive des noyaux tubéro-mamillaires de l'hypothalamus. La *Figure 4* présente une cartographie de la neurochimie des noyaux vestibulaires centraux.

Impact du vieillissement sur la neurochimie des noyaux vestibulaires

Modifications des systèmes glutamatergique et GABAergique

Le glutamate et le GABA sont des neurotransmetteurs associés respectivement à l'excitation et à l'inhibition des neurones du système nerveux central : ils fonctionnent en synchronie pour maintenir un équilibre excitation-inhibition (ce que l'on appelle homéostasie

[7] Certains neurones, appelés commissuraux, étendent leurs axones au-delà de la ligne médiane pour se connecter à des neurones controlatéraux.

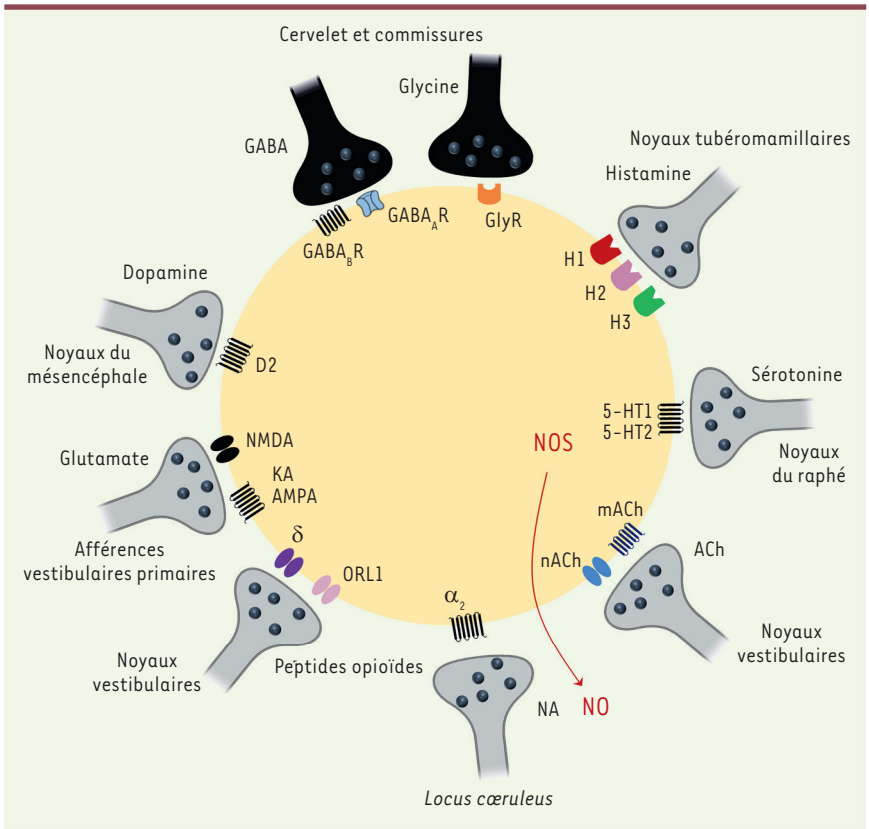


Figure 4. ***Schéma représentant les différents systèmes de neurotransmetteurs présents dans les noyaux vestibulaires.*** Cette figure illustre la complexité et l'hétérogénéité neurochimique des entrées synaptiques qui convergent sur les neurones des noyaux vestibulaires centraux. Tous les systèmes neurochimiques sont présents dans les noyaux vestibulaires. L'entrée synaptique principale sur les neurones des noyaux vestibulaires est constituée par les afférences primaires en provenance des organes sensoriels vestibulaires. Le neurotransmetteur est le glutamate, qui interagit avec les récepteurs ionotropiques NMDA, AMPA, kaïnate, et avec des récepteurs métabotropiques. Les noyaux vestibulaires reçoivent également des afférences glutamatergiques en provenance de neurones de la moelle épinière. Des fibres GABAergiques, provenant essentiellement du cervelet et des noyaux vestibulaires controlatéraux, convergent également sur les neurones des noyaux vestibulaires, et activent leurs récepteurs GABAa et GABAb. Les fibres histaminergiques en provenance des noyaux tubéro-mamillaires de l'hypothalamus postérieur activent les récepteurs H1, H2 et H3. Les fibres sérotoninergiques provenant des noyaux du raphé activent les récepteurs 5-HT1 et 5-HT2. Les connexions intrinsèques et commissurales fournissent des fibres glycinergiques inhibitrices. Les fibres noradrénergiques provenant du *locus cœruleus* activent principalement les récepteurs adrénergiques $\alpha 2$, mais aussi les récepteurs $\alpha 1$ et β. Des fibres dopaminergiques sont également présentes dans les noyaux vestibulaires et activent les récepteurs D2. Les fibres enképhalinergiques internucléaires libèrent des peptides opioïdes, comme l'orphanine-nociceptine F/Q, qui activent les récepteurs ORL1 et les récepteurs δ. Les récepteurs endocannabinoïdes de type CB1 ont également été détectés dans les noyaux vestibulaires. Les projections axonales des neurones des noyaux vestibulaires sont principalement glutamatergiques et cholinergiques, mais des projections GABAergiques et glycinergiques ont aussi été caractérisées. Enfin, les neurones des noyaux vestibulaires expriment l'oxyde nitrique synthétase (NOS) et peuvent produire de l'oxyde nitrique (NO) en tant que messager cellulaire. ACh : acétylcholine. Figure adaptée de [69].

électrophysiologique). Les réseaux neuronaux vestibulaires fonctionnent majoritairement avec ces deux neurotransmetteurs. Les réponses électrophysiologiques des neurones du noyau vestibulaire médian au NMDA (N-méthyl-D-aspartate), à l'AMPA (acide amino-méthylphosphonique), et au kaïnate (agonistes des trois types de récepteurs ionotropiques du glutamate), enregistrées *in vitro* sur des tranches de tronc cérébral, sont similaires chez les rats jeunes (3 mois) et chez les rats âgés (24 mois), suggérant qu'il n'y a pas, au cours du vieillissement, de modification de sensibilité des trois sous-types de récepteurs ionotropiques du glutamate à leurs agonistes sélectifs [36]. La comparaison des concentrations de glutamate dans le complexe des noyaux vestibulaires et le cervelet de rats âgés de 4, 12 et 24 mois, en utilisant la technique de chromatographie en phase liquide à haute performance (HPLC), a révélé une diminution significative de ce neurotransmetteur dans le complexe des noyaux vestibulaires et le cervelet en fonction de l'âge des animaux [37, 38]. Les résultats de ces deux types d'études [36-38] ne sont pas nécessairement discordants. Il est en effet possible que le nombre de récepteurs de l'AMPA et du NMDA, ou leur sensibilité au glutamate, ait augmenté en réponse à la diminution de la concentration du neurotransmetteur dans le complexe des noyaux vestibulaires, cela pouvant alors conduire à une réponse neuronale à ces différents agonistes qui serait ainsi peu modifiée au cours du vieillissement.

Him *et al.*, étudiant les neurones du noyau vestibulaire médian de rats âgés de 24 mois ont observé que ceux-ci présentaient une sensibilité accrue au muscimol, l'agoniste des récepteurs du GABAa. Ils ont conclu à une réponse compensatoire à une perte de neurones liée à l'âge dans le noyau vestibulaire médian [39]. Giardino *et al.* ont également évalué, dans le complexe des noyaux vestibulaires de rats âgés de 24 mois, les niveaux d'ARN messager (ARNm) spécifique de l'acide glutamique décarboxylase (GAD), l'enzyme permettant

la synthèse du GABA. Observant des niveaux accrus d'ARNm, ils ont conclu à une synthèse accrue de GABA chez les animaux âgés [40]. Ces résultats restent cependant controversés puisque Liu *et al.*, en utilisant des échantillons de cerveau homogénéisés et la technique d'HPLC, n'ont observé aucune modification significative des concentrations de GABA dans le complexe des noyaux vestibulaires et le cervelet chez le rat au cours du vieillissement [37, 38].

À ce jour, peu d'études se sont intéressées aux modifications liées à l'âge touchant les récepteurs de la glycine dans le complexe des noyaux vestibulaires. Nakayama *et al.* ont néanmoins montré une forte diminution, en fonction de l'âge (3, 18 et 26 mois), de la liaison de la strychnine, un antagoniste spécifique de ces récepteurs, dans le complexe des noyaux vestibulaires : la quantité de strychnine qui se lie aux cellules diminue en effet de moitié, entre 3 mois et 26 mois [41]. La signification fonctionnelle de cette diminution de densité de récepteurs de la glycine au cours du vieillissement reste inconnue. Les auteurs ont cependant émis l'hypothèse qu'une synthèse accrue de glycine au cours du vieillissement pourrait empêcher un déséquilibre entre excitation et inhibition neuronale [41].

Des études récentes réalisées sur des rats âgés de 6, 22 et 33 mois, ont montré des diminutions significatives des concentrations du glutamate, d'aspartate, de glycine, du GABA et de la taurine, dans le complexe des noyaux vestibulaires avec l'âge. À l'inverse, les concentrations de glutamine, de thréonine et de sérine sont augmentées significativement au cours du vieillissement. Par contre, les concentrations de choline acétyltransférase ne semblent pas modifiées, suggérant une absence de changement de la disponibilité de l'acétylcholine [42].

Modifications des systèmes monoaminergiques

Utilisant des échantillons de tissu cérébral et la technique d'HPLC pour mesurer les concentrations de noradrénaline (NA), de sérotonine (5-HT), et de dopamine (DA), et de leurs métabolites dans le noyau vestibulaire médian de rats âgés de 4, 21 et 24 mois, Cransac *et al.* ont observé que les concentrations de NA diminuaient avec l'âge, contrairement à ceux de 5-HT et de son métabolite, l'acide 5-hydroxyindoleacétique (5-HIAA), qui augmentent. En revanche, les niveaux de DA et de son métabolite, l'acide 3,4-dihydroxyphénylacétique (DOPAC), restent inchangés [43]. Di Mauro *et al.* ont ainsi suggéré que la diminution de NA dans le complexe des noyaux vestibulaires pourrait contribuer à une détérioration de la fonction vestibulaire liée à l'âge, même si les mécanismes cellulaire et moléculaire restent énigmatiques [44].

Les autres changements au cours du vieillissement qui altèrent la compensation vestibulaire

La neurogenèse, le niveau d'excitabilité neuronale, le BDNF (*brain-derived neurotrophic factor*), les acteurs de l'inflammation (astrocytes et microglie), les hormones du stress, les systèmes neurochimiques (GABA, acétylcholine et histamine), qui sont tous des éléments de l'environnement vestibulaire désafférenté importants pour la compensation vestibulaire [15], subissent des altérations au cours de l'âge.

Chez les rongeurs, dans les deux principaux centres nerveux germinatifs du cerveau, la zone sous-ventriculaire des ventricules latéraux et la zone sous-granulaire du gyrus dentelé de l'hippocampe, on observe au cours du vieillissement, un déclin de la production de nouveaux neurones [45] qui a été relié, respectivement, à la perte fonctionnelle de l'olfaction [46] et au déclin de la mémoire spatiale qui dépend de l'hippocampe [45]. Pourtant, les nouveaux neurones qui sont produits dans l'hippocampe semblent fonctionnellement équivalents à ceux qui sont présents dans un cerveau jeune [47]. La neurogenèse dans le cerveau âgé n'est donc pas aberrante. Elle est simplement moins active que dans le cerveau jeune. Une étude récente réalisée chez des personnes âgées conforte ces observations obtenues chez l'animal à propos de la réduction de la formation de nouveaux neurones de l'hippocampe associée à un déclin de la mémoire spatiale au cours du vieillissement. Combinant des analyses de volume et de forme de l'hippocampe, notamment pour mieux comprendre la relation entre la fonction vestibulaire et cette structure cérébrale dans une population vieillissante, une association entre volumes réduits de l'hippocampe et faible fonction vestibulaire a pu être observée [48].

Le grand âge est caractérisé par des niveaux d'expression accrus de cytokines pro-inflammatoires et une diminution de l'expression des gènes dont les produits sont anti-inflammatoires, ce qui se traduit par un état inflammatoire chronique de bas grade au sein du cerveau. Dans le cerveau âgé, la microglie est ainsi plus active. Face à un stimulus pro-inflammatoire (comme une bactérie), ces cellules sont hyper-réactives et produisent de plus grandes quantités de cytokines et pendant une plus longue période. Cela pourrait expliquer, en cas d'infection ou d'autres maladies aiguës, les troubles du comportement parfois prolongés que l'on observe chez les personnes âgées, qui peuvent s'accompagner de troubles cognitifs, et qui pourrait également contribuer au développement des maladies neurodégénératives liées à l'âge [49]. Le vieillissement entraîne aussi un dysfonctionnement des astrocytes, ce qui réduit leur capacité à maintenir un environnement sain pour les neurones. Cela altère également leurs interactions avec les cellules voisines et contribue à cet état inflammatoire de bas grade caractéristique du vieillissement [50].

Le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) est associé au maintien des neurones, à leur survie, à leur plasticité et à la régulation des neurotransmetteurs. Bien qu'il semble que son expression dans le cerveau ne soit pas modifiée avec l'âge, certaines études ont montré une moindre capacité du cerveau âgé à produire

le BDNF en réponse à un stress [51]. Les patients souffrant de troubles psychiatriques ou de maladies neurodégénératives ont en effet des concentrations de BDNF dans le sang et le cerveau souvent réduites. Ces taux anormalement bas de BDNF pourraient avoir pour origine, au moins dans certains cas, un état inflammatoire chronique. La neuroinflammation, résultant de cet état inflammatoire chronique, est en effet connue pour affecter plusieurs voies de signalisation qui sont liées au BDNF [52].

La plasticité de l'excitabilité neuronale intrinsèque facilite les processus d'apprentissage et de mémorisation. Des réductions de l'excitabilité intrinsèque, ainsi qu'une plasticité aberrante et, dans certains cas, une hyperexcitabilité pathologique, ont été associées à des déficits cognitifs dans des modèles animaux de vieillissement cognitif ou des modèles de la maladie d'Alzheimer. Cibler des médiateurs moléculaires qui contrôlent l'excitabilité neuronale intrinsèque, qui favoriseraient la plasticité neuronale intrinsèque liée à l'apprentissage, est une stratégie thérapeutique prometteuse pour maintenir la fonction cognitive au cours du vieillissement ou en réponse à une maladie neurodégénérative [53].

Le vieillissement altère donc des mécanismes neurobiologiques qui sont essentiels à la restauration de la fonction vestibulaire. Bien que ces mécanismes n'aient pas été examinés dans les structures nerveuses impliquées dans le traitement des informations vestibulaires, il apparaît possible que de telles modifications, qui sont liées au vieillissement, pourraient aussi se produire dans les centres nerveux vestibulaires et, ainsi, probablement impacter les processus de plasticité qui favorisent la compensation vestibulaire, en cas de maladie ou d'atteinte vestibulaire traumatique survenant chez des personnes âgées. Les évènements que l'on observe dans le cerveau vieillissant sont relativement similaires à ceux que l'on note dans les noyaux vestibulaires, après lésion vestibulaire [15]. Cibler pharmacologiquement des médiateurs moléculaires qui contrôlent ces mécanismes intrinsèques pourrait ainsi être une stratégie thérapeutique prometteuse pour maintenir la fonction vestibulaire au cours du vieillissement.

Exemple de compensation vestibulaire chez l'homme et l'animal âgés

Il s'agit ici d'un domaine très peu documenté : peu de données s'intéressent aux différents symptômes vestibulaires et à leur évolution avec l'âge. Dans notre laboratoire, nous avons développé un modèle murin de lésion vestibulaire unilatérale induite par excitotoxicité afin de comparer la capacité de souris adultes jeunes (3 mois) ou âgées (22 mois) à rétablir leur équilibre et leur posture [54]. Dans ce modèle, nous avons suivi l'évolution dans le temps du syndrome vestibulaire, à l'aide d'une batterie de tests comportementaux permettant de suivre l'évolution des anomalies posturo-locomotrices. Nous avons observé que les souris adultes jeunes ou âgées récupéraient une fonction posturo-locomotrice normale après une lésion vestibulaire excitotoxique unilatérale transitoire, avec, cependant, des cinétiques différentes : la restauration de l'équilibre posturo-locomoteur et natatoire s'est en effet avérée significativement plus lente chez les souris âgées. Ce travail original ouvre ainsi la voie à des études plus détaillées sur les mécanismes de plasticité responsables de la restauration de la fonction posturo-locomotrice après une atteinte vestibulaire périphérique unilatérale chez le sujet âgé, en particulier sur l'impact du vieillissement sur ces mécanismes. Dans une étude plus ancienne, l'évolution temporelle de la compensation vestibulaire chez des rats adultes jeunes (3 mois) et âgés (24 mois) avait été examinée. Une corrélation entre expression du gène codant l'acide glutamique décarboxylase (GAD), l'enzyme de synthèse du GABA, et densité des récepteurs des benzodiazépines dans différentes zones du cerveau, dont les noyaux vestibulaires, avait été établie. Après destruction unilatérale des organes vestibulaires périphériques (hémilabyrinthectomie), la compensation chez les jeunes adultes était complète au bout de 28 jours, alors que les rats âgés présentaient encore des troubles significatifs du comportement. Chez ces derniers, un tonus GABAergique plus élevé avait été observé, se traduisant par une densité plus élevée de récepteurs des benzodiazépines dans le noyau vestibulaire latéral et par un taux d'ARNm spécifique de la GAD plus élevé dans le cortex cérébral et le noyau vestibulaire médian. Chez les jeunes adultes, en revanche, la densité des récepteurs des benzodiazépines était normale dans les noyaux vestibulaires, 28 jours après la lésion, et le taux d'ARNm de la GAD était plus élevé dans le cortex cingulaire antérieur uniquement. Chez les rats âgés, ces paramètres étaient, en revanche, encore modifiés dans le cortex cingulaire antérieur, le cortex somatosensoriel, les noyaux gris centraux, les noyaux vestibulaires, et le cervelet, 28 jours après la lésion vestibulaire [40]. Les altérations de la transmission GABAergique et du profil comportemental après une lésion vestibulaire périphérique unilatérale sont donc impactées par le vieillissement. Les effets d'une perte vestibulaire périphérique unilatérale aiguë, due vraisemblablement à une névrite vestibulaire, ont été examinés par Scheltinga *et al.* chez des sujets adultes jeunes (23 à 35 ans), d'âge intermédiaire (43 à 58 ans), ou âgés (60 à 74 ans) [55]. Chez ces individus, les résultats indiquent que l'atteinte vestibulaire unilatérale de survenue brutale provoque une aggravation relative du contrôle de la posture et de l'équilibre de la marche chez les personnes âgées par rapport aux jeunes adultes. Au stade aigu, les personnes âgées sont plus instables que les jeunes adultes, et mettent plus de temps à récupérer les capacités d'équilibration des sujets témoins du même âge.

Période critique post-traumatique reproduisant des processus développementaux

Les mécanismes de neuroplasticité dans les noyaux vestibulaires déconnectés de leurs afférences périphériques se produisent dans une fenêtre temporelle, entre

GLOSSAIRE

NVM : noyau vestibulaire médian
NVL : noyau vestibulaire latéral
NVI : noyau vestibulaire inférieur
NVS : noyau vestibulaire supérieur
NVU : neurectomie vestibulaire unilatérale
BDNF : facteur neurotrophique dérivé du cerveau
NGF : facteur de croissance nerveuse
NT3 : neurotrophine 3
GABA : acide gamma-aminobutyrique
NMDA : acide N-méthyl-D-aspartique
AMPA : acide alpha-amino-3-hydroxy-5-méthyl-4-isoxazolepropionique
KAINATE : acide-acétique 2-carboxy-3-carboxyméthyl-4-isopropényl-pyrrolidine
NOS : oxyde nitrique synthétase
NO : monoxyde d'azote
H1, H2 et H3 : récepteurs de l'histamine
5-HT1 et 5-HT2 : récepteurs de la sérotonine
α1, α2 et β adrénergiques : récepteurs de l'adrénaline
GABAa et GABAb : récepteurs de l'acide gamma-aminobutyrique
PLT : potentialisation à long terme
KCC2 : co-transporteur K^+-Cl^-
CaMKII : protéine kinase Ca^{2+}/calmoduline-dépendante

3 et 30 jours après la section unilatérale du nerf vestibulaire chez différentes espèces. Les quatre premières semaines après la lésion vestibulaire périphérique unilatérale représentent probablement une période critique, au cours de laquelle ces mécanismes de neuroplasticité, incluant la neurogenèse vestibulaire, sont activés pour favoriser la récupération fonctionnelle vestibulaire. À l'appui de cette notion, la restriction sensorimotrice, appliquée pendant la première semaine suivant la section unilatérale du nerf vestibulaire chez le chat ou le singe adulte, empêche la récupération posturale, alors que, lorsqu'elle est appliquée ultérieurement, cette restriction n'a plus d'effet sur la récupération [56, 57]. La réémergence d'une période critique pendant la phase d'autoréparation post-lésionnelle rappelle certains scénarios du développement cérébral, au cours duquel la neurogenèse, l'expression maximale de neurotrophines (BDNF), et le GABA (alors excitateur) sont sollicités de concert [18].

Les ingrédients moléculaires, utilisés par l'environnement vestibulaire mature désafférenté (EGR1, Fos, BDNF, CamKIIa [*Calcium/calmodulin-dependent protein kinase II*]) pour le processus de compensation, sont similaires à ceux utilisés dans l'hippocampe pour l'induction du phénomène électrophysiologique de potentialisation à long terme, qui représente vraisemblablement le substrat neurobiologique des apprentissages et de la mémoire [58]. Or, ce phénomène de potentialisation est également présent dans les noyaux vestibulaires intacts [59, 60], mais aussi désafférentés après une lésion vestibulaire périphérique [61]. On peut donc postuler que le phénomène de compensation vestibulaire serait comparable à un processus de réapprentissage sensorimoteur, sollicitant les mêmes mécanismes que ceux utilisés dans l'hippocampe. Les noyaux vestibulaires sont étroitement liés à l'hippocampe [62]. Du point de vue comportemental, le phénotype posturo-locomoteur aigu, induit par la lésion vestibulaire périphérique unilatérale, rappelle les stratégies d'apprentissage et de développement de la marche [63]. Cela suggère que la compensation de la marche et de l'équilibre postural, à la suite d'une telle lésion, peut être assimilée à un réapprentissage sensoriel et moteur.

Conclusion

On peut assimiler le processus adaptatif de la compensation vestibulaire à une forme de résilience cellulaire ou comportementale. La résilience désigne originellement la résistance d'un matériau aux chocs, une définition étendue à la capacité d'un corps, d'un organisme, d'une espèce, d'un système, d'une structure à surmonter une altération de son environnement. En psychologie, la résilience désigne, pour un individu ayant subi un évènement traumatique, la capacité de puiser dans ses ressources psychiques afin de se reconstruire d'une façon socialement satisfaisante, par la mise en place de stratégies adaptatives. On peut postuler qu'un traumatisme vestibulaire survenant chez une personne âgée réactive des processus endogènes de plasticité, tels que ceux utilisés au cours du développement (mécanismes cellulaires et moléculaires, stratégies de substitution sensorielle, processus de réapprentissage sensorimoteur), et ayant contribué à la maturation de la fonction d'équilibration. Cet état réactionnel, qui est propre à chaque individu, équivaudrait à une réinitialisation (un *reset*) de la fonction vestibulaire, rétablissant chez la personne âgée une nouvelle forme d'équilibre lui permettant d'apporter des réponses adaptatives aux sollicitations quotidiennes. Le syndrome vestibulaire provoqué par un traumatisme s'accompagne d'une composante de stress qui est parfois très anxiogène pour l'individu, et donc délétère pour la compensation vestibulaire chez la personne âgée, dont on sait la vulnérabilité face au stress. En pathologie vestibulaire chez la personne âgée, la psychothérapie peut donc contribuer à la reconstruction de la fonction vestibulaire, en complément des traitements médicamenteux et de la rééducation physique.

Le BDNF occupe une place cruciale dans la fonction vestibulaire normale et dans sa plasticité post-traumatique. Par le biais de son récepteur associé à la tyrosine kinase B (TrkB), il participe à la construction du système vestibulaire au cours du développement [64]. Il est fortement ré-exprimé dans les noyaux vestibulaires en condition pathologique [14], et favorise la compensation vestibulaire chez les mammifères adultes [65].

On le retrouve dans pratiquement tous les processus de neuroplasticité promouvant la compensation vestibulaire : neurogenèse, plasticité synaptique, restauration d'un niveau d'excitabilité neuronale homéostatique, etc.

Il est intéressant de mentionner que l'expression de ce facteur de croissance est stimulée par l'activité physique [66], une alimentation équilibrée [67], ainsi que par différentes techniques de méditation [68]. Ces différentes pratiques peuvent donc prévenir la détérioration du système vestibulaire chez la personne âgée et améliorer sa qualité de vie. ◊

SUMMARY

Vestibular compensation and aging: An example of cellular and behavioral resilience over time

The vestibular system has a remarkable capacity of self-repair. Vestibular compensation, a model of post-lesional plasticity of the central nervous system, refers to a set of endogenous neuroplasticity mechanisms in the vestibular nuclei in response to damage to the peripheral vestibular system, and underlying functional recovery. During aging, this "homeostatic" plasticity, although still present, diminishes and is accompanied by sensorimotor and cognitive disturbances. Regardless of age, vestibular compensation can be improved by pharmacological therapy but also by rehabilitation based on strengthening other sensory modalities such as visual and proprioceptive modalities, but also cognitive and motor components. In this article, we will first discuss neurobiological mechanisms of vestibular compensation, then document the impact of aging on this adaptive plasticity. ◊

REMERCIEMENTS

Je remercie Guillaume Rastoldo pour la mise en forme de l'iconographie et des références bibliographiques.

LIENS D'INTÉRÊT

L'auteur déclare n'avoir aucun lien d'intérêt concernant les données publiées dans cet article.

RÉFÉRENCES

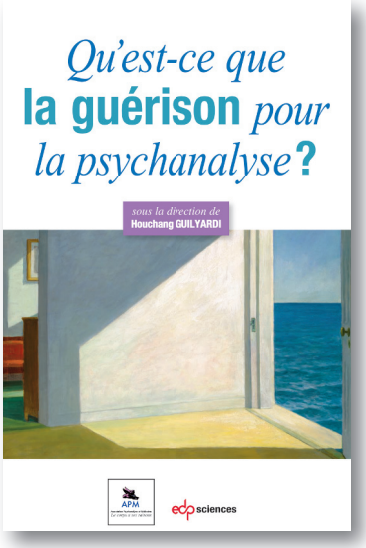
1. Angelaki DE, Cullen KE. Vestibular system: the many facets of a multimodal sense. *Annu Rev Neurosci* 2008 ; 31 : 125-50.
2. Lopez C. The vestibular system: balancing more than just the body. *Curr Opin Neurol* 2016 ; 29 : 74-83.
3. Balaban CD. Vestibular autonomic regulation (including motion sickness and the mechanism of vomiting). *Curr Opin Neurol* 1999 ; 12 : 29-33.
4. MacKinnon CD. Chapter 1 – Sensorimotor anatomy of gait, balance, and falls. In : Day BL, Lord SR (eds). *Handbook of clinical neurology*. *Balance, gait, and falls*. Amsterdam : Elsevier, 2018 : 3-26.
5. Cullen KE. The vestibular system: multimodal integration and encoding of self-motion for motor control. *Trends Neurosci* 2012 ; 35 : 185-96.
6. Strupp M, Arbusow V. Acute vestibulopathy. *Curr Opin Neurol* 2001 ; 14 : 11-20.
7. Eckhardt-Henn A, Best C, Bense S, *et al.* Psychiatric comorbidity in different organic vertigo syndromes. *J Neurol* 2008 ; 255 : 420-8.
8. Balaban CD. Neural substrates linking balance control and anxiety. *Physiol Behav* 2002 ; 77 : 469-75.
9. Lacour M, Helmchen C, Vidal PP. Vestibular compensation: the neuro-otologist's best friend. *J Neurol* 2016 ; 263 : 54-64.
10. Dieringer N. Vestibular compensation: neural plasticity and its relations to functional recovery after labyrinthine lesions in frogs and other vertebrates. *Prog Neurobiol* 1995 ; 46 : 97-129.
11. Darlington CL, Smith PF. Molecular mechanisms of recovery from vestibular damage in mammals: recent advances. *Prog Neurobiol* 2000 ; 62 : 313-25.
12. Smith PF, Curthoys IS. Mechanisms of recovery following unilateral labyrinthectomy: a review. *Brain Res Rev* 1989 ; 14 : 155-80.
13. Darlington CL, Dutia MB, Smith PF. The contribution of the intrinsic excitability of vestibular nucleus neurons to recovery from vestibular damage: recovery from vestibular damage: role of vestibular nucleus. *Eur J Neurosci* 2002 ; 15 : 1719-27.
14. 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.
15. Tighilet B, Chabbert C. Adult neurogenesis promotes balance recovery after vestibular loss. *Prog Neurobiol* 2019 ;174 : 28-35.
16. 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.
17. Rastoldo G, El Mahmoudi N, Marouane E, *et al.* Adult and endemic neurogenesis in the vestibular nuclei after unilateral vestibular neurectomy. *Prog Neurobiol* 2021 ; 196 : 101899.
18. 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 GABAA receptor in the vestibular nuclei. *J Neurosci* 2016 ; 36 : 6199-212.
19. 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.
20. Curthoys IS. Vestibular compensation and substitution. *Curr Opin Neurol* 2000 ; 13 : 27.
21. Oie KS, Kiemel T, Jeka JJ. Multisensory fusion: simultaneous re-weighting of vision and touch for the control of human posture. *Cogn Brain Res* 2002 ; 14 : 164-76.
22. Tjernström F, Fransson PA, Kahlon B, *et al.* Different visual weighting due to fast or slow vestibular deafferentation: before and after Schwannoma surgery. *Neural Plast* 2019 ; 2019 : 1-11.
23. Dani SU, Hori A, Walter GF. *Principles of neural aging*. Amstedam : Elsevier Science BV, 1997.
24. Mozolic JL, Hugenschmidt CE, Peiffer AM, *et al.* *Multisensory integration and aging.* Boca Raton (FL) : CRC Press/Taylor and Francis, 2012.
25. Larsson L, Degens H, Li M, *et al.* Sarcopenia: aging-related loss of muscle mass and function. *Physiol Rev* 2019 ; 99 : 427-511.
26. Alvarez JC, Díaz C, Suárez C, *et al.* Neuronal loss in human medial vestibular nucleus. *Anat Rec* 1998 ; 251 : 431-8.
27. Alvarez JC, Díaz C, Suárez C, *et al.* Aging and the human vestibular nuclei: morphometric analysis. *Mech Ageing Dev* 2000 ; 114 : 149-72.
28. Lopez I, Honrubia V, Baloh RW. Aging and the human vestibular nucleus. *J Vestib Res Equilib Orientat* 1997 ; 7 : 77-85.
29. Tang Y, Lopez I, Baloh RW. Age-related change of the neuronal number in the human medial vestibular nucleus: a stereological investigation. *J Vestib Res Equilib Orientat* 2001 ; 11 : 357-63.
30. Sturrock RR. Age related changes in neuron number in the mouse lateral vestibular nucleus. *J Anat* 1989 ; 166 : 227-32.
31. Fernández JA, Suárez C, Navarro A, *et al.* Aging in the vestibular nuclear complex of the male golden hamster (Mesocricetus auratus): anatomic and morphometric study. *Histol Histopathol* 2007 ; 22 : 855-68.
32. Andersen BB, Gundersen HJG, Pakkenberg B. Aging of the human cerebellum: a stereological study. *J Comp Neurol* 2003 ; 466 : 356-65.
33. Buchman AS, Leurgans SE, VanderHorst VGJM, *et al.* spinal motor neurons and motor function in older adults. *J Neurol* 2019 ; 266 : 174-82.
34. Johnson JE, Miquel J. Fine structural changes in the lateral vestibular nucleus of aging rats. *Mech Ageing Dev* 1974 ; 3 : 203-24.
35. Takeuchi YK, Takeuchi IK, Murashima Y, *et al.* Age-related appearance of dystrophic axon terminals in cerebellar and vestibular nuclei of Mongolian gerbils. *Exp Anim* 1997 ; 46 : 59-65.
36. Him A, Guneser R, Cengiz N, *et al.* Glutamate responsiveness of medial vestibular nucleus neurons in aged rats. *Brain Res Bull* 2010 ; 81 : 81-4.
37. Liu P, Zhang H, Devaraj R, *et al.* A multivariate analysis of the effects of aging on glutamate, GABA and arginine metabolites in the rat vestibular nucleus. *Hear Res* 2010 ; 269 : 122-33.
38. Liu P, Gupta N, Jing Y, *et al.* Further studies of the effects of aging on arginine metabolites in the rat vestibular nucleus and cerebellum. *Neuroscience* 2017 ; 348 : 273-87.

RÉFÉRENCES

39. Him A, Johnston AR, Yau JL, *et al.* Tonic activity and GABA responsiveness of medial vestibular nucleus neurons in aged rats. *Neuroreport* 2001 ; 12 : 3965-8.
40. Giardino L, Zanni M, Fernandez M, *et al.* Plasticity of GABA(a) system during ageing: focus on vestibular compensation and possible pharmacological intervention. *Brain Res* 2002 ; 929 : 76-86.
41. Nakayama M, Caspary DM, Konrad HR, *et al.* Age-related changes in [3H]strychnine binding in the vestibular nuclei of rats. *Hear Res* 1999 ; 127 : 103-7.
42. Godfrey DA, Chen K, O'Toole TR, *et al.* Amino acid and acetylcholine chemistry in the central auditory system of young, middle-aged and old rats. *Hear Res* 2017 ; 350, 173-88.
43. Cransac H, Peyrin L, Cottet-Emard JM, *et al.* Aging effects on monoamines in rat medial vestibular and cochlear nuclei. *Hear Res* 1996 ; 100 : 150-6.
44. Di Mauro M, Bronzi D, Li Volsi G, *et al.* Noradrenaline modulates neuronal responses to GABA in vestibular nuclei. *Neuroscience* 2008 ; 153 : 1320-31.
45. Bernal GM, Peterson DA. Neural stem cells as therapeutic agents for age-related brain repair. *Aging Cell* 2004 ; 3 : 345-51.
46. Enwere E, Shingo T, Gregg C, *et al.* Aging results in reduced epidermal growth factor receptor signaling, diminished olfactory neurogenesis, and deficits in fine olfactory discrimination. *J Neurosci* 2004 ; 24 : 8354-65.
47. Toni N, Laplagne DA, Zhao C, *et al.* Neurons born in the adult dentate gyrus form functional synapses with target cells. *Nat Neurosci* 2008 ; 11 : 901-7.
48. Jacob A, Tward DJ, Resnick S, *et al.* Vestibular function and cortical and sub-cortical alterations in an aging population. *Heliyon* 2020 ; 6.
49. Brawek B, Skok M, Garaschuk O. Changing functional signatures of microglia along the axis of brain aging. *Int J Mol Sci* 2021 ; 22.
50. Palmer AL, Ousman SS. Astrocytes and aging. *Front Aging Neurosci* 2018 ; 10.
51. Mercado N, Collier T, Sortwell C, *et al.* BDNF in the aged brain: translational implications for parkinson's disease. *Austin Neurol Neurosci* 2017 ; 2.
52. Lima Giacobbo B, Doorduin J, Klein HC, *et al.* Brain-derived neurotrophic factor in brain disorders: focus on neuroinflammation. *Mol Neurobiol* 2019 ; 56 : 3295-312.
53. Dunn AR, Kaczorowski CC. Regulation of intrinsic excitability: roles for learning and memory, aging and Alzheimer's disease, and genetic diversity. *Neurobiol Learn Mem* 2019 ; 164 : 107069.
54. Cassel R, Wiener-Vacher S, El Ahmadi A, *et al.* Reduced balance restoration capacities following unilateral vestibular insult in elderly mice. *Front Neurol* 2018 ; 9.
55. Scheltinga A, Honegger F, Timmermans DPH, *et al.* The effect of age on improvements in vestibulo-ocular reflexes and balance control after acute unilateral peripheral vestibular loss. *Front Neurol* 2016 ; 7.
56. Xerri C, Lacour M. Compensation deficits in posture and kinetics following unilateral vestibular neurectomy in cats. The role of sensorimotor activity. *Acta Otolaryngol (Stockh)* 1980 ; 90 : 414-24.
57. Lacour M, Roll JP, Appaix M. Modifications and development of spinal reflexes in the alert baboon (Papio papio) following an unilateral vestibular neurotomy. *Brain Res* 1976 ; 113 : 255-69.
58. Whitlock JR, Heynen AJ, Shuler MG, *et al.* Learning induces long-term potentiation in the hippocampus. *Science* 2006 ; 313 : 1093-7.
59. 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.
60. Pettorossi VE, Dieni CV, Scarduzio M, *et al.* Long-term potentiation of synaptic response and intrinsic excitability in neurons of the rat medial vestibular nuclei. *Neuroscience* 2011 ; 187 : 1-14.
61. 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 (Stockh)* 2003 ; 123 : 182-6.
62. Smith PF. Vestibular-hippocampal interactions. *Hippocampus* 1997 ; 7 : 465-71.
63. Rastoldo G, Marouane E, El Mahmoudi N, *et al.* Quantitative evaluation of a new posturo-locomotor phenotype in a rodent model of acute unilateral vestibulopathy. *Front Neurol* 2020 ; 11.
64. Ernfors P, Lee KF, Jaenisch R. Mice lacking brain-derived neurotrophic factor develop with sensory deficits. *Nature* 1994 ; 368 : 147-50.
65. Maingay MG, Sansom AJ, Kerr DR, *et al.* The effects of intra-vestibular nucleus administration of brain-derived neurotrophic factor (BDNF) on recovery from peripheral vestibular damage in guinea pig. *Neuroreport* 2000 ; 11 : 2429-32.
66. Erickson KI, Miller DL, Roecklein KA. The aging hippocampus: interactions between exercise, depression, and BDNF. *Neurosci Rev J Bringing Neurobiol Neurol Psychiatry* 2012 ; 18 : 82-97.
67. Manchishi SM, Cui RJ, Zou XH, *et al.* Effect of caloric restriction on depression. *J Cell Mol Med* 2018 ; 22 : 2528-35.
68. Venditti S, Verdone L, Reale A, *et al.* Molecules of silence: effects of meditation on gene expression and epigenetics. *Front Psychol* 2020 ; 11.
69. Soto E, Vega R. Neuropharmacology of vestibular system disorders. *Curr Neuropharmacol* 2010 ; 8 : 26-40.
70. Tighilet B, Rastoldo G, Chabbert C. Le cerveau adulte produit de nouveaux neurones pour restaurer l'équilibre après une perte vestibulaire. *Med Sci (Paris)* 2020 ; 36 : 581-91.

TIRÉS À PART
B. Tighilet

Qu'est-ce que la guérison ? Des réponses, il y en a. De toutes sortes et de tout temps. Chacun y va de son savoir, religieux, scientifique, médical... Et de quoi est-on supposé guérir ? D'un symptôme, d'une douleur, d'une maladie, d'une répétition mortifère, d'un destin mélancolique ? Pour la psychanalyse, la guérison s'insère dans un système imaginaire et a, comme point de mire, un idéal. « La guérison, c'est une demande... » précise Lacan. Les auteurs nous invitent ici à découvrir, au-delà du semblant et à partir de la clinique, les liens entre guérison et vérité du sujet.



Comité éditorial de l'Association Psychanalyse et Médecine (APM) : Martine Dombrosky, Sophie Dunoyer de Segonzac, Houchang Guilyardi, Josette Olier, Betty Testud

BON DE COMMANDE

À retourner à EDP Sciences, 17, avenue du Hoggar, 91944 Les Ulis Cedex
Tél. : 01 49 85 60 69 - Fax : 01 49 85 03 45 - E-mail : francois.flori@edpsciences.org

NOM : ..... Prénom : .....

Adresse : .....

Code postal : ..... Ville : .....

Pays : .....

Fonction : .....

Je souhaite recevoir
Qu'est-ce que la guérison pour la psychanalyse ? : 24 € + 3 € de port = 27 € TTC

en ..... exemplaire, soit un total de ..... €

❒ Par chèque, à l'ordre de EDP Sciences
❒ Par carte bancaire : ❒ Visa ❒ Eurocard/Mastercard

Carte n° ____ ____ ____ ____

Date d'expiration : ____ ____ N° de contrôle au dos de la carte : ____ ____ Signature :