

APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026 CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant

Formulaire à compléter et déposer par les porteurs du projet de thèse HDR via l'adresse mail suivante :

ed658@univ-amu.fr OU/ET romane.haddadi@univ-amu.fr

MERCI DE METTRE EN SUJET DU MAIL : Concours ED 658 2026 porteur de projet

Ces dossiers seront publiés pour que les candidats postulent.

au plus tard le 3 mars 2026.

INTITULÉ DU PROJET

Caractérisation de l'anxiété sur un modèle rongeur de pathologie vestibulaire : approches comportementale, cellulaire et recherche de stratégies thérapeutiques

1- Directrice ou directeur de thèse HDR

NOM	Tighilet	Prénom	Brahim
Téléphone portable	06 03 55 68 92	Courriel	brahim.tighilet@univ-amu.fr

Unité de recherche (UR) de rattachement

Code (acronyme et n°) de l'UR à AMU :	CRPN, UMR 7077, Aix-Marseille Université, CNRS
Nom de l'UR :	Centre de Recherche en Psychologie et Neurosciences

Directrice ou directeur de l'UR

Nom	Burle	Prénom	Boris
-----	-------	--------	-------

2- Codirectrice ou codirecteur de thèse, le cas échéant

NOM		Prénom	
Téléphone portable		Courriel	

Unité de recherche (UR) de rattachement

Code (acronyme et n°) de l'UR à AMU :	
Nom de l'UR :	

Directrice ou directeur de l'UR

Nom		Prénom	
-----	--	--------	--

SPECIALITE : (Rayer les mentions inutiles)

~~Bio-informatique et Génomique / Biochimie Structurale / Biologie du Cancer / Biologie du Développement / Biologie Végétale / Biotechnologie / Immunologie / Microbiologie et interactions hôte-pathogènes / Neurosciences~~

SOUS JURY POUR LE CONCOURS : (Rayer les mentions inutiles)

JURY 1 : BIOLOGIE CELLULAIRE

JURY 2 : MICROBIOLOGIE — GÉNOMIQUE

JURY 3 : NEURSOCIENCES

**APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026
CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant**

MERCI DE REMPLIR TOUTES LES INFORMATIONS EN FRANÇAIS ET EN ANGLAIS

Description de la problématique de recherche - Project description

Les troubles vestibulaires constituent une pathologie fréquente et invalidante, affectant non seulement la posture et la locomotion, mais également la dimension émotionnelle des patients. En particulier, les vertiges chroniques, observés dans des affections telles que la maladie de Ménière ou la migraine vestibulaire, sont souvent associés à une anxiété marquée, suggérant un couplage fonctionnel entre circuits vestibulaires et réseaux émotionnels.

Le système vestibulaire ne sert pas uniquement à maintenir l'équilibre. Il est directement connecté à des régions cérébrales impliquées dans la gestion du stress et des émotions, notamment le locus coeruleus, les noyaux du raphé, l'amygdale et le cortex préfrontal.

Lorsqu'une lésion vestibulaire survient d'un seul côté, elle crée un déséquilibre d'activité entre les noyaux vestibulaires droit et gauche. Cette asymétrie électrophysiologique est à l'origine du syndrome vestibulaire (vertige, instabilité, troubles oculaires). Mais elle ne se limite pas aux circuits moteurs : elle entraîne également l'activation des réseaux cérébraux du stress et de l'anxiété.

Ainsi, un trouble de l'équilibre agit aussi comme un signal d'alarme pour le cerveau émotionnel, ce qui explique l'apparition fréquente d'un état anxieux associé aux vertiges. Ce projet vise à caractériser les bases neurobiologiques de l'anxiété induite par une dysfonction vestibulaire. À partir d'un modèle animal d'atteinte vestibulaire unilatérale, il s'agira de :

1-Quantifier les déficits posturo-locomoteurs et l'expression comportementale de l'anxiété.

2-Identifier les corrélats cellulaires et moléculaires de l'anxiété vestibulaire, en analysant l'activation neuronale (C-Fos), l'excitabilité neuronale (KCC2, GABA), les systèmes neuromodulateurs (noradrénaline, sérotonine, dopamine, ocytocine) et les réponses gliales (IBA1, GFAP).

3-Déterminer comment ces altérations interfèrent avec la compensation vestibulaire et la plasticité adaptative post-lésionnelle.

4-Évaluer l'efficacité de stratégies thérapeutiques pharmacologiques et rééducationnelles sur la réduction de l'anxiété et l'accélération de la récupération fonctionnelle.

L'objectif final est de décrire de manière intégrative les interactions entre perturbations vestibulaires, plasticité neuronale et modulation émotionnelle, afin de proposer des approches thérapeutiques ciblées capables de rompre le cercle vicieux vertige-anxiété et d'optimiser la récupération fonctionnelle.

APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026 CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant

Mots clés – Keywords

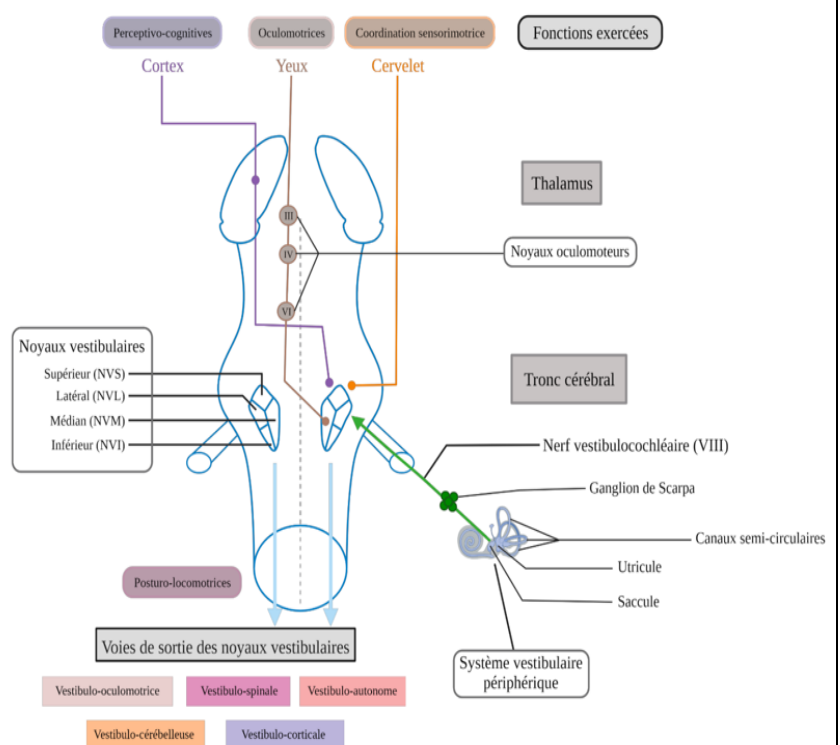
Système vestibulaire ; Anxiété ; Stress ; Compensation vestibulaire ; Plasticité neuronale ; Neuroinflammation ; Excitabilité neuronale ; Réseaux vestibulo-émotionnels ; Noradrénaline ; Sérotonine ; Ocytocine ; Dopamine ; Modèle animal ; Pharmacologie ; Rééducation ; Neurosciences translationnelles.

Thématique / Domaine / Contexte - Theme / Field / Context

1. Le syndrome vestibulaire : une altération aux conséquences motrices, perceptives et émotionnelles

Les **troubles vestibulaires** affectent environ un tiers des adultes de plus de 40 ans et constituent un problème majeur de santé publique en raison de leur impact sur la qualité de vie et le bien-être psychologique des patients¹.

Le **système vestibulaire** est un système **sensorimoteur** clé impliqué dans le **contrôle postural**, la stabilisation du regard, l'orientation et la position du corps dans l'espace. Au niveau périphérique, il est constitué des canaux semi-circulaires, sensibles aux rotations de la tête, et des organes otolithiques (sacculé et utricule), qui détectent les accélérations linéaires². Les informations sensorielles issues de ces structures sont transmises au tronc cérébral via le nerf vestibulaire, puis intégrées par les noyaux vestibulaires, qui interagissent avec plusieurs structures cérébrales



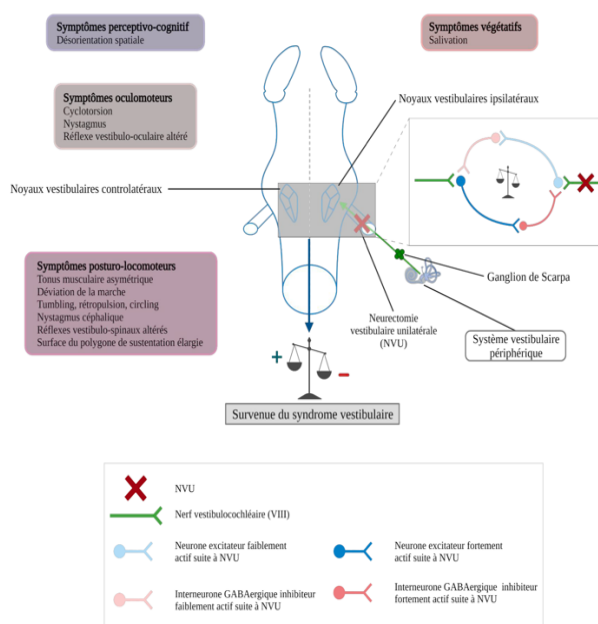
APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026 CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant

impliquées dans le contrôle moteur, la cognition et les émotions (Fig.1).

Figure 1 : Organisation anatomo-fonctionnelle du système vestibulaire.

Une atteinte unilatérale de ce système, comme observé chez l'Homme et d'autres espèces, entraîne un **syndrome vestibulaire aigu** caractérisé par des **troubles posturaux**, oculomoteurs, perceptifs et cognitifs, ainsi que des dysfonctionnements neurovégétatifs^{3,4}. Ce syndrome résulte d'une altération des réflexes vestibulo-spinaux, vestibulo-oculomoteurs et vestibulo-végétatifs, couplée à une perturbation des signaux vestibulo-corticaux (Fig.2). Il est observé dans diverses pathologies affectant le système vestibulaire périphérique, telles que la névrite vestibulaire ou la maladie de Ménière⁴.

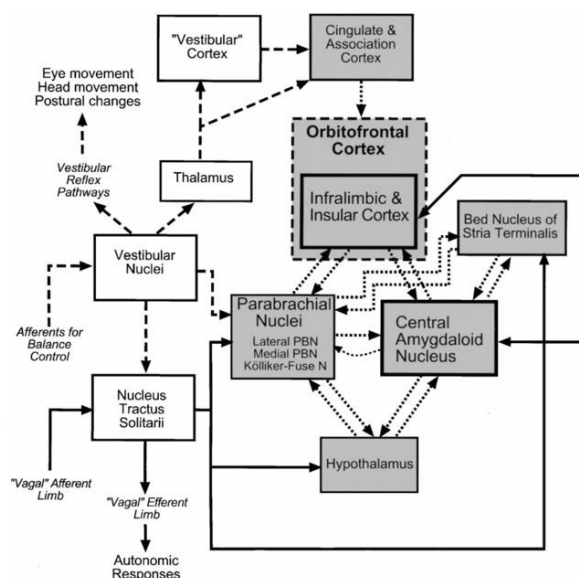
Figure 2 : Asymétrie électrophysiologique et expression du syndrome vestibulaire après une atteinte vestibulaire unilatérale.



Au-delà des symptômes moteurs, végétatifs et perceptifs, les patients atteints de troubles vestibulaires chroniques, notamment ceux souffrant de vertiges épisodiques (migraine vestibulaire, maladie de Ménière), développent fréquemment **une anxiété marquée et des troubles affectifs**⁵. Par exemple, les patients sujets aux vertiges présentent dans près de 50% des cas, des troubles anxieux⁵. Cette composante émotionnelle s'explique par des connexions neuronales étroites entre les structures impliquées dans le contrôle de l'équilibre et les circuits de l'anxiété⁶ (Fig.3).

Figure 3 : Diagramme global de la relation entre les voies vestibulaires centrales et le réseau de l'anxiété.

(D'après Balaban, 2002)



Les modèles animaux d'atteinte vestibulaire unilatérale ont mis en évidence que le syndrome vestibulaire aigu résulte d'une asymétrie électrophysiologique entre les noyaux vestibulaires intacts et ceux désafférentés. Cette asymétrie se manifeste par une activité électrique spontanée réduite du côté lésé, tandis qu'elle reste intense du côté intact. La littérature scientifique confirme que la restauration de l'équilibre électrophysiologique entre les

APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026 CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant

noyaux vestibulaires ipsilatéraux (du même côté à la lésion) et contralatéraux (du côté opposé à la lésion) est un facteur clé dans la restauration des fonctions posturale, locomotrice et de stabilisation du regard^{7,8}.

Après une atteinte lésionnelle du système vestibulaire, la priorité est de **rétablir un niveau d'excitabilité suffisant** pour restaurer ses fonctions. Pour ce faire, un ensemble de mécanismes endogènes de plasticité est mis en œuvre afin de remodeler l'environnement vestibulaire privé de ses afférences sensorielles et restaurer un niveau d'excitabilité homéostatique nécessaire à la récupération fonctionnelle^{9,10}. Les processus neuro inflammatoires ainsi qu'une **réaction gliale impliquant les astrocytes, la microglie et les oligodendrocytes** font partie de ces mécanismes rétablissant une excitabilité homéostatique¹¹⁻¹⁶. Parallèlement, on assiste à un remaniement des marqueurs de l'excitabilité neuronale tels les canaux K⁺ de petite conductance (SK) activés par le calcium¹⁷ mais surtout le cotransporteur cation-chlorure KCC2 et les récepteurs GABAA dont la reconfiguration confère au GABA une action dépolarisante¹³. Ce phénomène de neuroplasticité est connu sous le nom de **compensation vestibulaire**.

Cette compensation vestibulaire est souvent incomplète et hétérogène et peut être fortement impactée par des aspects émotionnels. Le stress et l'anxiété sont notamment des facteurs émotionnels impactant la compensation vestibulaire, puisque des patients avec de forts niveaux de stress et d'anxiété présentent de faibles pronostiques de récupération¹⁸.

La mise en évidence des réseaux neuraux qui sous-tendent l'anxiété générée par la pathologie vestibulaire permettrait l'élaboration de stratégies thérapeutiques contrecarrant cette composante anxiété. Comprendre les bases neurobiologiques de l'anxiété provoquée dans cette pathologie serait d'une importance considérable d'un point de vue médical, économique et sociétal car elle permettrait à cette catégorie de patients de retrouver une santé mentale et reprendre rapidement une vie professionnelle.

2. Du stress à l'anxiété : deux composantes associées à la pathologie vestibulaire. Mécanismes neurobiologiques et implications physiopathologiques

Le stress est une réponse adaptative de l'organisme face à une situation perçue comme menaçante ou exigeante, mobilisant l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et le système nerveux autonome. Cette activation entraîne la libération de corticostéroïdes et de catécholamines, optimisant ainsi les réponses comportementales et physiologiques pour faire face au défi rencontré¹⁹.

Dans un cadre physiologique, le stress aigu favorise la plasticité neuronale et l'apprentissage, soutenant ainsi l'adaptation de l'organisme. Toutefois, une **exposition prolongée à un stress chronique peut engendrer des effets délétères** sur la plasticité synaptique et sur l'équilibre neurochimique, notamment en hyperactivant des structures cérébrales impliquées dans le traitement émotionnel telles que l'amygdale et le cortex préfrontal¹⁹. Parallèlement, les interactions entre stress et circuits vestibulaires ont été mises en évidence par les études animales : des lésions vestibulaires entraînent une activation accrue du locus coeruleus et du noyau du raphé dorsal, augmentant la libération de noradrénaline et de sérotonine, deux neurotransmetteurs impliqués dans la régulation du stress²⁰. Ces modifications neurochimiques traduisent donc une interaction forte entre le système vestibulaire et les réseaux de

APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026 CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant

réponse au stress. En effet, la perturbation de l'équilibre postural peut être perçue comme un stress sensoriel majeur, modulant l'activité des circuits du stress et influençant ainsi la dynamique de la compensation vestibulaire²¹. De plus, une activation prolongée de l'axe du stress altère la plasticité synaptique et allonge la période de compensation vestibulaire après une lésion¹⁸. Ce phénomène s'explique par un connectome reliant les noyaux vestibulaires à des structures impliquées dans la régulation émotionnelle, comme l'amygdale et le cortex préfrontal²². Ainsi, un stress modéré peut stimuler la plasticité et favoriser l'adaptation, tandis qu'un stress prolongé compromet la compensation vestibulaire, renforçant les effets délétères d'une atteinte du système vestibulaire.

Lorsque ce stress sensoriel devient chronique, il peut évoluer vers une **anxiété persistante**, caractérisée par une anticipation excessive d'un danger perçu et par une **activation prolongée du circuit du stress**, impliquant l'amygdale, le cortex préfrontal et les systèmes noradrénergique et sérotoninergique¹⁹. Chez l'animal, l'imagerie fonctionnelle révèle une activation conjointe des circuits vestibulaires et des structures liées à la peur, comme l'amygdale et l'insula, suggérant un couplage fonctionnel entre perception vestibulaire et régulation émotionnelle²³. Ce lien a également été confirmé chez l'humain, où l'exposition prolongée à un stress vestibulaire entraîne une hyperactivation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, perturbant la plasticité synaptique et allongeant le temps de récupération après une atteinte vestibulaire¹⁸.

Les **liens entre dysfonction vestibulaire et troubles anxieux** sont bien documentés, avec une forte prévalence des symptômes anxieux chez les patients souffrant de vertiges chroniques, notamment dans le cadre de la maladie de Ménière ou de la migraine vestibulaire²⁴. Cette convergence fonctionnelle entre les circuits du contrôle postural et ceux du traitement de l'anxiété explique pourquoi ces patients développent fréquemment des troubles psychiatriques, notamment l'anxiété et la dépression, ce qui aggrave leur handicap fonctionnel²⁵. L'hyperstimulation vestibulaire joue un rôle central dans l'amplification des troubles anxieux : la noradrénaline modulerait l'intégration des signaux vestibulaires au sein des circuits émotionnels, et une altération du système noradrénergique pourrait favoriser la persistance de l'anxiété et compromettre la compensation vestibulaire²⁶. Par ailleurs, l'anxiété module la perception des symptômes vestibulaires, créant un cercle vicieux dans lequel les sensations de vertige et de déséquilibre sont amplifiées par la détresse émotionnelle, ce qui renforce la symptomatologie clinique et compromet l'adaptation du patient²².

APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026 CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant

Objectifs

Les objectifs du projet de thèse sont les suivants :

- 1) Mimer la pathologie vestibulaire sur modèle rongeur
- 2) Quantifier le syndrome vertigineux et les déficits posturo locomoteurs à l'aide de dispositifs expérimentaux et protocoles valisés
- 3) Quantifier le niveau d'anxiété générée par la pathologie vestibulaire à l'aide de dispositifs expérimentaux appropriés
- 4) Mettre en évidence les corrélats cellulaires qui sous-tendent l'anxiété générée par la pathologie vestibulaire
- 5) Analyser biochimiquement les marqueurs du stress et de l'anxiété
- 6) Tester différentes stratégies thérapeutiques -pharmacologiques et rééducationnelles- visant à réduire l'anxiété et accélérer la compensation vestibulaire

Méthode – Method

1. Développement d'un modèle de pathologie vestibulaire unilatérale aiguë sur le modèle rongeur adulte : Modèle de la labyrinthectomie unilatérale chimique induite par l'arsanilate.

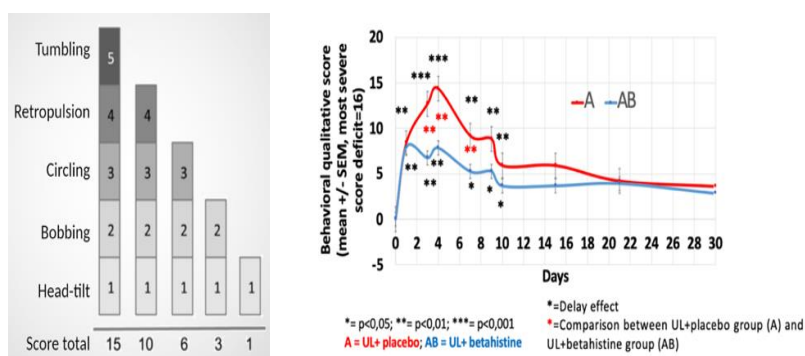
L'induction d'une vestibulopathie unilatérale aiguë sera réalisée par **injection d'arsanilate** de sodium dans l'oreille moyenne, un protocole reconnu pour provoquer une destruction spécifique et irréversible des cellules sensorielles vestibulaires. Ce modèle permet d'observer une désafférentation vestibulaire complète, entraînant une forte instabilité posturale et locomotrice associée à des troubles anxieux^{27,28}.

2. Analyse du comportement vestibulaire normal et pathologique

2.1. Analyse qualitative

Mise au point d'une **échelle scorée** permettant l'évaluation qualitative du syndrome vestibulaire consécutif à une atteinte vestibulaire unilatérale (Fig.4). Cette échelle permet de rendre compte à la fois de la sévérité du syndrome vestibulaire et de son évolution dans le temps^{29,30}.

Figure 4 : (A) : Échelle de score permettant d'attribuer des valeurs aux différents symptômes du syndrome vestibulaire en fonction du temps ; (B) : Illustration de la cinétique d'expression temporelle du syndrome vestibulaire obtenu à partir de l'échelle de score.



APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026 CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant

2.2. Analyse automatisée des paramètres vestibulaires dynamiques

Utilisation d'un **test de vidéo tracking** de l'animal en **open-field** (Ethovision XT 14, Noldus) afin d'identifier et de quantifier de manière automatisée et non biaisée différents marqueurs posturo-locomoteurs spécifiques de la vestibulopathie périphérique unilatérale aigue. Cette analyse se fait en condition dynamique et spontanée sans aucune contrainte pour l'animal. Cette analyse comportementale est capable de fournir des données telles que : vitesse de locomotion, distance parcourue, temps d'immobilité des animaux, accélération du patron locomoteur, position du corps dans l'espace, comportement rotatoire typique d'une atteinte vestibulaire³¹.

2.3. Analyse automatisée de paramètres vestibulaires statiques

Mise en place d'une nouvelle méthode d'analyse automatisée du syndrome vestibulaire utilisant le dispositif de **distribution pondérale** (DWB®, Bioseb). Ce dispositif DWB® utilisé par notre groupe pour la première fois permet de quantifier de nouveaux biomarqueurs de l'instabilité posturale chez le modèle rongeur de vestibulopathie périphérique aigue (Fig.5).

Ces paramètres comprennent : la surface du polygone de sustentation maximum, la distribution pondérale de l'animal sur l'axe latéral, le temps d'utilisation de l'abdomen comme support, le nombre de tours effectués par unité de temps durant les phases de « circling », et des paramètres similaires à ceux utilisés en posturologie clinique tels que la quantité d'énergie dépensée pour la stabilité posturale et le barycentre^{29,32}.

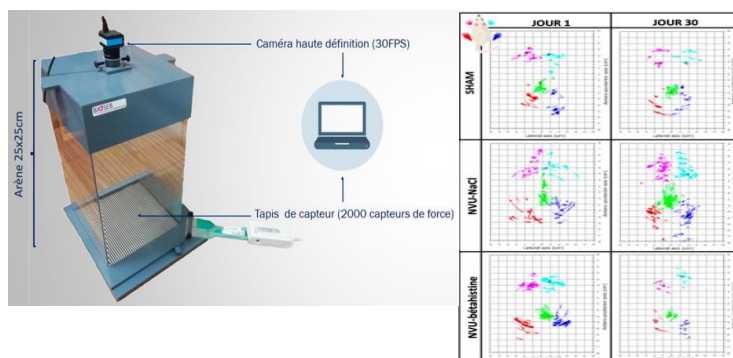


Figure 5 : Dispositif de distribution pondérale permettant l'évaluation quantitative du déficit postural chez l'animal.

3. Analyse quantitative de l'anxiété

3.1. Le test de la boîte à lumière/obscurité

Le **test de la boîte à lumière/obscurité** permet d'évaluer les comportements animaux liés à l'anxiété, ainsi que leurs modifications par des agents pharmacologiques, en analysant les déplacements de l'animal (rat ou souris) entre deux compartiments de taille, couleur et illumination différente (Fig.6). Le comportement d'exploration naturel des rongeurs rentre en conflit avec leur aversion pour des espaces éclairés.

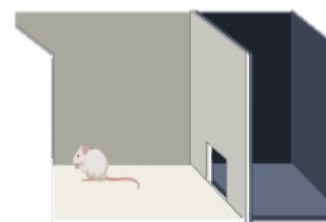


Figure 6 : Test de la boîte à lumière/obscurité (LDBT Test)

L'anxiété chez les rongeurs est directement liée à la proportion de temps passé dans la boîte obscure par rapport au temps passé dans la boîte éclairée. Ce modèle s'appuie donc sur les propriétés aversives d'un open field et sur la comparaison des activités exploratoires dans un compartiment illuminé et dans un compartiment sombre. Ce test est couramment utilisé pour le screening et l'évaluation des substances et drogues anxiolytiques.

APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026 CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant

3.2. Test du videotracking en openfield

C'est un test de référence afin d'évaluer la comportement type anxiété des rongeurs. Dans ce dispositif **on distingue généralement deux zones** : la périphérie bordant les cloisons, considérée comme une zone refuge relativement sécurisante, et la zone centrale, par définition ouverte et réputée anxiogène (Fig.7). Ce test est utilisé pour évaluer le comportement exploratoire et est validé pour l'évaluation de changements comportementaux liés à l'anxiété. Les animaux les plus anxieux passent beaucoup moins de temps dans la zone centrale et plus de temps près des murs (B) contrairement aux animaux non anxieux qui passent beaucoup plus de temps dans la zone centrale (A).

L'expérimentateur peut surveiller l'activité de l'animal à l'aide d'une caméra placée au-dessus du champ ouvert, et un logiciel informatique mesure le temps passé au centre par rapport à la périphérie. Ce test permet de mesurer l'effet anxiolytique d'un composé pharmacologique.

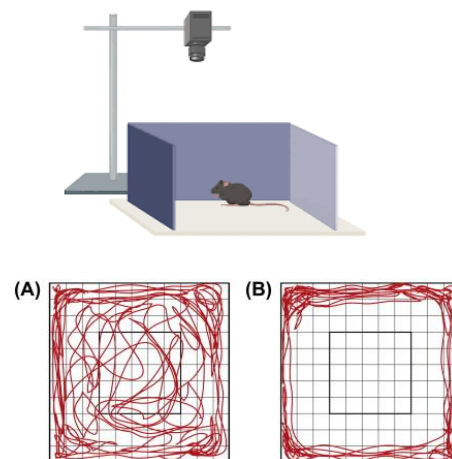


Figure 7 : Test du videotracking en openfield

3.3. Test du labyrinthe en croix surélevé

Le **labyrinthe en croix surélevé** est un test communément utilisé pour l'évaluation des comportements liés à l'anxiété chez les animaux de laboratoire (rats et souris). Reposant sur la peur naturelle des rongeurs pour les espaces ouverts et la hauteur, le labyrinthe en Croix Surélevé est un outil de recherche en Neurosciences dans le domaine de l'anxiété, et est couramment utilisé pour le screening et l'évaluation des substances et drogues anxiolytiques.

Le test consiste en un instrument en forme de 'croix' avec deux bras ouverts et deux bras fermés, chacun présentant un toit ouvert, et élevé par rapport au sol. L'aversion naturelle des rongeurs pour les espaces ouverts provoque une restriction des mouvements aux espaces fermés (Fig.8).



Figure 8 : Test du labyrinthe en croix

L'anxiété chez les rongeurs est directement liée à la proportion de temps passé dans les bras fermés par rapport au temps passé dans les bras ouverts. Plus l'animal est anxieux, et plus il se restreint aux bras fermés. Au démarrage du test, l'animal est habituellement placé dans la zone centrale du labyrinthe, et la durée de l'expérience est généralement réglée sur 5 minutes. Le temps passé dans les différents bras du dispositif est enregistré durant le test. Ce test permet l'enregistrement du nombre d'entrées dans les différents bras (ouverts, fermés et zone centrale), l'activité globale de l'animal (calculée grâce à la distance totale parcourue par l'animal), et la latence avant la première entrée dans un bras ouvert.

APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026
CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant

4. Mise en évidence des réseaux neuraux qui sous-tendent l'anxiété générée par la pathologie vestibulaire

4.1. Analyse histologique

Différents marqueurs spécifiques seront utilisés en immunohistochimie quantitative et en microscopie confocale pour mettre en évidence le réseau neural sous-tendant l'anxiété induite par la pathologie vestibulaire. La caractérisation des réseaux neurobiologiques impliqués dans l'anxiété et l'anxiolyse reposera sur une approche multimarquée intégrative, permettant d'explorer simultanément les systèmes noradrénergique, sérotoninergique, dopaminergique, ocytocinergique, ainsi que l'activation neuronale et gliale. La tyrosine hydroxylase (TH), enzyme clé de la synthèse des catécholamines, constitue un marqueur central du tonus noradrénergique associé au stress et à l'anxiété. Son expression sera analysée dans les structures majeures du réseau anxieux : l'amygdale, le locus coeruleus — principale source de noradrénaline cérébrale — le noyau parabrachial et l'hypothalamus.

Le marquage C-Fos, indicateur d'activation neuronale immédiate, permettra de cartographier avec précision les réseaux vestibulo-émotionnels recrutés en situation anxiogène et d'objectiver l'intégration des informations vestibulaires au sein des circuits limbiques.

L'implication du système sérotoninergique sera évaluée par l'analyse de la tryptophane hydroxylase (TPH) au sein des noyaux du raphé, structures clés dans la régulation de l'humeur et de l'anxiété.

La dopamine, au cœur des processus de motivation et de récompense, sera également investiguée via l'expression de la TH dans les voies mésolimbiques, afin d'explorer l'interaction entre motivation, valence émotionnelle et états anxieux.

L'ocytocine, neuropeptide aux effets anxiolytiques reconnus, représente un levier majeur de modulation émotionnelle. L'étude de son expression hypothalamique et de ses projections vers l'amygdale permettra d'évaluer son rôle dans la régulation des réponses anxieuses.

Le cotransporteur KCC2, garant de l'homéostasie chlorure et de l'efficacité de l'inhibition GABAergique, sera utilisé comme indicateur de l'excitabilité neuronale, paramètre critique dans l'hyperréactivité des circuits anxieux, notamment au niveau du locus coeruleus et de l'amygdale.

Enfin, la dimension neuroinflammatoire sera explorée par l'analyse des marqueurs gliaux IBA1 (microglie) et GFAP (astrocytes réactifs), fortement exprimés dans l'amygdale en contexte anxieux. Une analyse morphométrique fine par analyse de Sholl permettra de quantifier les modifications d'arborisation et le degré d'activation gliale.

Cette approche intégrée offrira une vision systémique des interactions entre activation neuronale, neuromodulation, excitabilité et neuroinflammation au sein des réseaux vestibulo-émotionnels impliqués dans l'anxiété et sa

APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026 CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant

régulation.

4.2. Observation et quantification des immunomarquages

Les **coupes immunomarquées** sont observées en microscopie optique et confocale à balayage laser (Zeiss 710 NLO). Les immunomarquages sont analysés à l'aide de logiciels informatiques d'analyse d'image permettant la mesure automatisée des immunomarquages : densité optique, intensité de l'immunofluorescence, comptage des éléments (neurones, cellules gliales) par structure d'intérêt. Les protocoles de quantification de l'immunoréactivité des coupes de cerveau ont été validés dans de nombreuses études précédentes^{33,34}

5. Analyse biochimique des marqueurs du stress et de l'anxiété

Des mesures de marqueurs spécifiques du stress et de l'anxiété seront mesurés dans le plasma et les fèces d'animaux sujets à une atteinte vestibulaire, via des techniques **ELISA, FRAP ou Western Blot**, afin d'attester de la présence d'anxiété consécutive à la pathologie vestibulaire. Les marqueurs utilisés seront : la Noradrénaline, l'adrénaline, la sérotonine et la corticostérone

6. Usage de différentes stratégies thérapeutiques (pharmacologiques et rééducationnelles) visant à réduire l'anxiété, accélérer et optimiser la compensation vestibulaire

Nous utiliserons deux types de stratégies pour réduire les niveaux d'anxiété chez les rongeurs vestibulolésés.

6.1. Stratégie pharmacologique : Mise en évidence de composés anti vertigineux et anxiolytiques

Le laboratoire possède une longue expertise dans le domaine de la pharmacologie du vertige. Ce type d'approche en pharmacologie comportementale chez l'animal *vivo*, permet de sélectionner des composés capables de réduire le niveau d'anxiété permettant à la fois d'atténuer de la crise vertigineuse et d'accélérer la cinétique de compensation vestibulaire.

Une **approche en pharmacologie** cellulaire et moléculaire permettra également, de préciser les sites et mécanismes d'action de ces composés pharmacologiques d'intérêt mais également les doses efficaces et les fenêtres thérapeutiques optimales.

6.2. Stratégie rééducationnelle

L'**efficacité de la rééducation vestibulaire** dans le traitement des vertiges d'origine vestibulaire et des symptômes associés est confirmée par de nombreuses études cliniques, mais les mécanismes d'actions sous-jacents à ces effets bénéfiques sont encore inconnus.



Figure 9 : Tapis roulant de rééducation

APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026 CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant

L'apport des modèles précliniques dans la recherche vestibulaire peut permettre de mieux comprendre ces effets, dans le but d'optimiser le traitement des patients. Dans une étude récente en collaboration avec des kinésithérapeutes vestibulaire³⁵, nous avons utilisé ce dispositif pour tester sur notre modèle de vestibulopathie, l'effet d'un protocole de rééducation physique. Nous avons développé une tâche motrice complexe : un entraînement biquotidien sur tapis roulant avec franchissement d'obstacles dont la difficulté était progressive, adaptée à l'intensité des symptômes et qui nécessitait de maintenir un niveau attentionnel élevé (Fig.9). **L'objectif était d'augmenter les apports moteurs et sensoriels** (visuels, tactiles et proprioceptifs) dans les noyaux vestibulaires dès l'apparition des premiers symptômes puis sur toute la durée du syndrome vestibulaire. De cette manière, nous avons suivi les principales recommandations cliniques appliquées pour optimiser le rétablissement des patients³⁶.

Les résultats montrent un effet bénéfique très significatif la rééducation sur la compensation vestibulaire. Nous démontrons également pour la première fois dans ce travail, les mécanismes cellulaires qui supportent les bénéfices fonctionnels liés à la thérapie rééducationnelle. A l'instar de la pharmacologie, la rééducation favorise la microgliogenèse vestibulaire.

Dans ce projet de thèse nous utiliserons ce protocole de rééducation pour démontrer à un niveau comportemental, son effet atténuateur du niveau d'anxiété. Une approche cellulaire et moléculaire utilisera des marqueurs spécifiques pour révéler l'impact de la rééducation sur les réseaux neuraux de l'anxiété. Nous nous attendons à ce que la rééducation ait un effet anxiolytique.

Références bibliographiques

1. Lahmann, C. *et al.* Psychiatric comorbidity and psychosocial impairment among patients with vertigo and dizziness. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **86**, 302–308 (2015).
2. Compensation vestibulaire et vieillissement - Un exemple de résilience cellulaire et comportementale à l'épreuve du temps | médecine/sciences. https://www.medecinesciences.org/fr/articles/medsci/full_html/2021/08/msc200513/msc200513.html.
3. Angelaki, D. E. & Cullen, K. E. Vestibular System: The Many Facets of a Multimodal Sense. *Annu. Rev. Neurosci.* **31**, 125–150 (2008).
4. Strupp, M. & Arbusow, V. Acute vestibulopathy. *Curr. Opin. Neurol.* **14**, 11–20 (2001).
5. Eckhardt-Henn, A. *et al.* Psychiatric comorbidity in different organic vertigo syndromes. *J. Neurol.* **255**, 420–428 (2008).
6. Balaban, C. D. Neural substrates linking balance control and anxiety. *Physiol. Behav.* **77**, 469–475 (2002).
7. Smith, P. F. & Curthoys, I. S. Mechanisms of recovery following unilateral labyrinthectomy: a review. *Brain Res. Brain Res. Rev.* **14**, 155–180 (1989).
8. Darlington, C. L., Dutia, M. B. & Smith, P. F. The contribution of the intrinsic excitability of vestibular nucleus neurons to recovery from vestibular damage. *Eur. J. Neurosci.* **15**, 1719–1727 (2002).
9. Lacour, M. & Tighilet, B. Plastic events in the vestibular nuclei during vestibular compensation: the brain orchestration of a 'deafferentation' code. *Restor. Neurol. Neurosci.* **28**, 19–35 (2010).
10. Tighilet, B. & Chabbert, C. Adult neurogenesis promotes balance recovery after vestibular loss. *Prog. Neurobiol.* **174**, 28–35 (2019).

APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026
CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant

11. Liberge, M., Manrique, C., Bernard-Demanze, L. & Lacour, M. Changes in TNF α , NF κ B and MnSOD protein in the vestibular nuclei after unilateral vestibular deafferentation. *J. Neuroinflammation* **7**, 91 (2010).
12. Dutheil, S., Escoffier, G., Gharbi, A., Watabe, I. & Tighilet, B. GABA(A) receptor agonist and antagonist alter vestibular compensation and different steps of reactive neurogenesis in deafferented vestibular nuclei of adult cats. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* **33**, 15555–15566 (2013).
13. Dutheil, S., Watabe, I., Sadlaoud, K., Tonetto, A. & Tighilet, B. 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. Off. J. Soc. Neurosci.* **36**, 6199–6212 (2016).
14. El Mahmoudi, N. *et al.* Breaking a dogma: acute anti-inflammatory treatment alters both post-lesional functional recovery and endogenous adaptive plasticity mechanisms in a rodent model of acute peripheral vestibulopathy. *J. Neuroinflammation* **18**, 183 (2021).
15. Marouane, E. *et al.* Sensorimotor Rehabilitation Promotes Vestibular Compensation in a Rodent Model of Acute Peripheral Vestibulopathy by Promoting Microgliogenesis in the Deafferented Vestibular Nuclei. *Cells* **10**, 3377 (2021).
16. Rastoldo, G. *et al.* Adult and endemic neurogenesis in the vestibular nuclei after unilateral vestibular neurectomy. *Prog. Neurobiol.* **196**, 101899 (2021).
17. Tighilet, B. & Chabbert, C. Adult neurogenesis promotes balance recovery after vestibular loss. *Prog. Neurobiol.* **174**, 28–35 (2019).
18. Saman, Y., Bamiou, D. E., Gleeson, M. & Dutia, M. B. Interactions between Stress and Vestibular Compensation - A Review. *Front. Neurol.* **3**, 116 (2012).
19. Daviu, N., Bruchas, M. R., Moghaddam, B., Sandi, C. & Beyeler, A. Neurobiological links between stress and anxiety. *Neurobiol. Stress* **11**, 100191 (2019).
20. Wang, J. *et al.* The Effects of Unilateral Labyrinthectomy on Monoamine Neurotransmitters in the Medial Vestibular Nucleus of Rats. *Biomolecules* **13**, 1637 (2023).
21. Zhai, F., Shi, F., Wang, J., Dai, C.-F. & Fan, C. Preliminary study on the mechanism underlying the interaction of balance dysfunction and anxiety disorder. *Neuroreport* **30**, 53–59 (2019).
22. Balaban, C. D. & Thayer, J. F. Neurological bases for balance-anxiety links. *J. Anxiety Disord.* **15**, 53–79 (2001).
23. Neumann, N. *et al.* Common neural correlates of vestibular stimulation and fear learning: an fMRI meta-analysis. *J. Neurol.* **270**, 1843–1856 (2023).
24. Brandt, T. & Dieterich, M. Thalamocortical network: a core structure for integrative multimodal vestibular functions. *Curr. Opin. Neurol.* **32**, 154–164 (2019).
25. Lahmann, C. *et al.* Psychiatric comorbidity and psychosocial impairment among patients with vertigo and dizziness. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* **86**, 302–308 (2015).
26. Di Mauro, M. *et al.* Noradrenaline modulates neuronal responses to GABA in vestibular nuclei. *Neuroscience* **153**, 1320–1331 (2008).
27. Vignaux, G. *et al.* Evaluation of the chemical model of vestibular lesions induced by arsanilate in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* **258**, 61–71 (2012).
28. Machado, M. L. *et al.* Influence of anxiety in spatial memory impairments related to the loss of vestibular function in rat. *Neuroscience* **218**, 161–169 (2012).
29. Tighilet, B. *et al.* Adjustment of the dynamic weight distribution as a sensitive parameter for diagnosis of postural alteration in a rodent model of vestibular deficit. *PLoS One* **12**, e0187472 (2017).
30. Péricat, D., Farina, A., Agavnian-Couquiaud, E., Chabbert, C. & Tighilet, B. Complete and irreversible

APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026 CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant

unilateral vestibular loss: A novel rat model of vestibular pathology. *J. Neurosci. Methods* **283**, 83–91 (2017).

31. Rastoldo, G. *et al.* Quantitative Evaluation of a New Posturo-Locomotor Phenotype in a Rodent Model of Acute Unilateral Vestibulopathy. *Front. Neurol.* **11**, 505 (2020).

32. Marouane, E. *et al.* Identification of New Biomarkers of Posturo-Locomotor Instability in a Rodent Model of Vestibular Pathology. *Front. Neurol.* **11**, 470 (2020).

33. Tighilet, B., Brezun, J. M., Sylvie, G. D. D., Gaubert, C. & Lacour, M. New neurons in the vestibular nuclei complex after unilateral vestibular neurectomy in the adult cat. *Eur. J. Neurosci.* **25**, 47–58 (2007).

34. Dutheil, S., Brezun, J. M., Leonard, J., Lacour, M. & Tighilet, B. Neurogenesis and astrogenesis contribution to recovery of vestibular functions in the adult cat following unilateral vestibular neurectomy: cellular and behavioral evidence. *Neuroscience* **164**, 1444–1456 (2009).

35. Marouane, E. *et al.* Sensorimotor Rehabilitation Promotes Vestibular Compensation in a Rodent Model of Acute Peripheral Vestibulopathy by Promoting Microgliogenesis in the Deafferented Vestibular Nuclei. *Cells* **10**, 3377 (2021).

36. Lacour, M. & Bernard-Demanze, L. Interaction between Vestibular Compensation Mechanisms and Vestibular Rehabilitation Therapy: 10 Recommendations for Optimal Functional Recovery. *Front. Neurol.* **5**, 285 (2014).

Conditions scientifiques matérielles et financières du projet de recherche - Scientific, material, and financial conditions of the research project

Ce projet de thèse sera mené au sein de l'équipe VESTIMED dans le **Centre de Recherche en Psychologie et Neurosciences (CRPN, UMR 7077, Aix-Marseille Université, CNRS)**. Cette équipe de recherche possède une expertise reconnue dans le domaine de la physiopathologie des troubles vestibulaires et la recherche de solution thérapeutiques. Le CRPN dispose des infrastructures et des technologies nécessaires pour mener à bien ce projet, notamment :

- **Des plateformes d'évaluation comportementale** permettant d'analyser le comportement vestibulaire normal et pathologique chez le rat, via des tests standardisés (Ethovision, Dispositif de distribution pondérale).
- **Des plateformes d'évaluation comportementale** permettant d'analyser les comportements anxieux chez le rat, via des tests standardisés (open field, labyrinthe en croix surélevé, light/dark box test).
- **Des techniques de biochimie avancées** pour mesurer les marqueurs du stress et de l'anxiété (dosage de la corticostérone, Noradrénaline, adrénaline, évaluation du stress oxydatif, etc..).
- **Des méthodes d'immunohistochimie, de microscopie et d'analyse quantitative des immunomarquages** pour étudier les acteurs cellulaires intervenant dans la compensation vestibulaire

Cette expertise garantit la faisabilité technique et scientifique du projet, tout en s'inscrivant dans une approche innovante à l'interface entre les **neurosciences et la neuropharmacologie**.

Sur le plan financier, le projet doctoral sera soutenu par plusieurs sources complémentaires assurant sa stabilité

APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026 CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant

sur toute la durée de la thèse. Il sera financé en partie par les financements récurrents du Centre national de la recherche scientifique (CNRS) et du Ministère de l'Enseignement supérieur et de la Recherche (MESRI), qui couvrent les dotations structurelles de l'unité et contribuent aux dépenses de fonctionnement.

Ces financements seront complétés par les ressources propres de l'équipe VESTIMED, issues de projets en cours et de crédits contractualisés, permettant d'assurer la prise en charge des consommables, des réactifs spécifiques, des anticorps, ainsi que des frais liés aux expérimentations et aux analyses.

Cette combinaison de financements récurrents institutionnels et de ressources propres garantit la solidité budgétaire du projet, la continuité des travaux expérimentaux et l'atteinte des objectifs scientifiques dans des conditions optimales.

Profil et compétences recherchées - Profile and skills required

Profil et compétences recherchées

Le projet s'inscrit à l'interface entre neurosciences fondamentales, neurobiologie cellulaire et comportementale, avec une forte composante en physiopathologie du stress et de l'anxiété dans le contexte des atteintes vestibulaires.

Le/la candidat(e) recherché(e) devra présenter le profil suivant :

Formation académique

- Master 2 en neurosciences, neurobiologie, physiologie.
- Solides connaissances en neuroanatomie fonctionnelle, en particulier des circuits vestibulaires et des réseaux émotionnels.
- Bonne compréhension des mécanismes de plasticité neuronale, de neuroinflammation et de neuromodulation (systèmes noradrénergique, sérotoninergique, dopaminergique).

Compétences techniques

- Expérience en expérimentation animale (rongeurs), idéalement avec formation réglementaire en expérimentation animale.
- Maîtrise ou forte appétence pour :
 - Chirurgie expérimentale et modèles lésionnels
 - Tests comportementaux (évaluation posturo-locomotrice, anxiété)
 - Immunohistochimie et immunofluorescence
 - Analyse d'images (type ImageJ/Fiji) et analyses morphométriques (ex. analyse de Sholl)
- Notions en biologie moléculaire ou biochimie (Western blot, dosage protéique) appréciées.

Compétences analytiques et scientifiques

APPEL A PROJETS DE THÈSE 2026
CONCOURS DE L'ED 658 – Sciences du vivant

- Capacité à articuler données comportementales, cellulaires et neurochimiques dans une approche intégrative.
- Rigueur méthodologique, sens critique et autonomie progressive.
- Capacité à analyser des données quantitatives et à utiliser des outils statistiques.

Qualités personnelles

- Motivation forte pour la recherche translationnelle en neurosciences.
- Curiosité scientifique et capacité à travailler à l'interface entre motricité et émotions.
- Esprit d'équipe, sens de l'organisation et persévérance dans un projet expérimental longitudinal.
- Bon niveau d'anglais scientifique (lecture, rédaction, communication).

Ce profil vise à recruter un(e) doctorant(e) capable de mener un projet multidimensionnel combinant modèle animal, analyses comportementales et approches cellulaires, afin d'identifier les mécanismes neurobiologiques reliant dysfonction vestibulaire et anxiété.