

Université de Montréal

**Les interactions vestibulo-corticales qui sous-tendent le
contrôle de la posture chez les sujets sains**

par
Jean-François Nepveu

Département de Neurosciences
Faculté de Médecine

Mémoire présenté à la Faculté de Médecine
en vue de l'obtention du grade de Maître
en Sciences Neurologiques

Février 2016

© Jean-François Nepveu, 2016

Résumé

Le système vestibulaire et le cortex moteur participent au contrôle de la posture, mais la nature de leurs interactions est peu documentée. Afin de caractériser les interactions vestibulo-corticales qui sous-tendent le contrôle de l'équilibre en position debout, l'activité électromyographique (EMG) du soléaire (SOL), du tibial antérieur (TA) et du péronier long (PERL) de la jambe droite a été enregistrée chez 14 sujets sains. La stimulation galvanique vestibulaire (GVS) a été appliquée avec la cathode derrière l'oreille droite ou gauche à différents intervalles inter-stimulus (ISIs) avant ou après la stimulation magnétique transcrânienne induisant des potentiels moteurs évoqués (MEPs) au niveau des muscles enregistrés. Lorsque la cathode était à droite, une inhibition des MEPs a été observée au niveau du SOL à un ISI de 40 et 130 ms et une facilitation des MEPS a été observée au niveau TA à un ISI de 110 ms. Lorsque la cathode était à gauche, une facilitation des MEPs a été observée au niveau du SOL, du TA et du PERL à un ISI de 50, -10 et 0 ms respectivement. L'emplacement de ces interactions sur l'axe neural a été estimé en fonction des ISIs et en comparant l'effet de la GVS sur les MEPs à son effet sur l'EMG de base et sur le réflexe-H. Selon ces analyses, les modulations observées peuvent avoir lieu au niveau spinal ou au niveau supraspinal. Ces résultats suggèrent que les commandes de la voie corticospinale peuvent être modulées par le système vestibulaire à différents niveaux de l'axe neuronal.

Mots-clés : Équilibre, Posture, Cortex moteur, Voie corticospinale, Système vestibulaire, Voie vestibulospinale

Abstract

The vestibular system and the motor cortex are involved in the control of posture but the nature of their interactions is poorly documented. To characterize vestibulo-cortical interactions underlying the control of balance during quiet standing, the electromyographic activity (EMG) of the soleus (SOL), tibialis anterior (TA) and peroneus longus (PERL) of the right leg was recorded in 14 healthy subjects. Bipolar galvanic vestibular stimulation (GVS) was applied with the cathode behind the right or left ear at various inter-stimulus intervals (ISI) before and after transcranial magnetic stimulation eliciting motor evoked potentials (MEP) in the muscles recorded. When the cathode was on the right, MEP in the SOL were inhibited at 40 and 130 ms while MEP were facilitated in TA at 110 ms. When the cathode was on the left, MEP were facilitated in the SOL at 50 ms, in TA at -10 ms and in PERL at 0 ms. The localization of these interactions along the neural axis was estimated according to the ISI and by comparing the effect of the GVS on the MEP to its effect on the background EMG and on the SOL H-reflex. Based on these analyses, the observed modulations of MEP observed could have occurred at spinal or supraspinal level. These results suggest that the corticospinal output may be modulated by the vestibular system at different levels of the neural axis.

Keywords : Balance, Posture, Motor cortex, Corticospinale tract, Vestibular system, Vestibulospinal tract

Table des matières

Résumé	i
Abstract.....	ii
Table des matières	iii
Liste des tableaux	vii
Liste des figures.....	viii
Liste des abréviations	x
Remerciements	xii
Chapitre 1 : Introduction générale et recensement des écrits	1
1.1 - Recensement des écrits.....	1
1.2 - L'équilibre.....	4
1.2.1 - Les principes biomécaniques de l'équilibre statique.....	4
1.2.2 - Les principes biomécaniques de l'équilibre dynamique au cours de la marche	7
1.2.3 - Les réponses posturales.....	8
1.3 - Les systèmes sensoriels impliqués dans le contrôle de l'équilibre	12
1.3.1 - L'implication du système proprioceptif dans le maintien de l'équilibre	14
1.3.2 - L'implication du système visuel dans le maintien de l'équilibre.....	16
1.3.3 - L'implication du système vestibulaire dans le contrôle de l'équilibre.....	18
1.3.3.1 - La transduction des informations des informations vestibulaires	20
1.3.3.2 - Les organes otolithiques.....	23
1.3.3.3 - Les canaux semi-circulaires	25
1.3.3.4 - Les afférences vestibulaires	27
1.3.3.5 - Les noyaux vestibulaires	28

1.3.3.6 - La voie vestibulospinale.....	30
1.4 - L'implication du cortex moteur dans le contrôle de l'équilibre.....	33
1.4.1 - Le cortex moteur primaire.....	36
1.4.2 - La voie corticospinale	38
1.5 - Les interactions vestibulo-corticales	40
1.5.1 - Le cortex vestibulaire	43
1.6 - Les techniques utilisées pour étudier les interactions vestibulo-corticales	44
1.6.1 - La stimulation galvanique vestibulaire	45
1.6.2 - La stimulation magnétique transcrânienne.....	49
1.7 - Les autres voies descendantes impliquées dans le contrôle musculaire.....	54
1.7.1 - La voie réticulospinale	55
1.8 - Les circuits spinaux.....	57
1.8.1 - Le réflexe de Hoffmann	59
1.9 - Objectifs et hypothèses.....	61

Chapitre 2 : Vestibulocortical interactions underlying balance control in healthy

subjects	63
2.1 - Avant-propos	64
2.2 - Abstract	65
2.2.1 - Acknowledgements	66
2.3 - Introduction	66
2.4 - Methods	69
2.4.1 - Subjects	69
2.4.2 - Experimental design.....	70
2.4.3 - Electromyographic Recording.....	72
2.4.4 - Task.....	73
2.4.5 - Galvanic Vestibular Stimulation	74
2.4.6 - Transcranial magnetic stimulation	75
2.4.7 - SOL H-reflex.....	76

2.4.8 - Effect of GVS on MEP and of H-reflex amplitude	77
2.5 - Data Analysis	79
2.5.1 - EMG responses to GVS	79
2.5.2 - Ground reaction forces evoked by GVS	80
2.5.3 - Conditioning of the MEP by GVS	80
2.5.4 - Determination of the effect of GVS on H-reflex and on background EMG	81
2.6 - Statistics	81
2.7 - RESULTS	82
2.7.1 - GVS effects on the background EMG and on ground reaction forces	82
2.7.2 - The effect of GVS on the SOL MEP	86
2.7.3 - The effect of GVS on the MEP in the TA	90
2.7.4 - The effect of GVS on the MEP evoked in the right PERL	92
2.7.5 - Differential effect of GVS in SOL and TA	93
2.8 - DISCUSSION	94
2.8.1 - Vestibulo-cortical interactions depend on the side of the vestibular excitation (side of the cathode)	97
2.8.2 - Possible underlying mechanisms of vestibulo-cortical interactions	98
2.8.2.1 - Vestibular modulation of cortical neurons	98
2.8.2.2 - Convergence at the brainstem level	99
2.8.2.3 - Involvement of the reticular formation	100
2.8.2.4 - Convergence at spinal cord level	101
2.8.2.5 - Convergence of vestibular and cortical inputs onto Ia inhibitory interneurons	102
2.8.3 - Variability of the data with cathode on the left sides should be more investigated	103
2.9 - Conclusions	104
2.10 - References	105
Chapitre 3 : Résumé général et discussion	109

3.1 - Résumé des résultats	109
3.2 - L'effet de la polarité de la GVS	112
3.3 - La localisation des interactions vestibulo-corticales	114
3.3.1 - Au niveau cortical	115
3.3.2 - Au niveau du tronc cérébral	116
3.3.2.1 - La formation réticulée	118
3.3.3 - Au niveau spinal.....	120
3.4 - L'importance de la position de la tête	122
3.5 - Les limites de l'étude	124
3.5.1 - La variabilité dans les données.....	124
3.5.2 - La tâche	126
3.5.3 - Les intervalles inter-stimuli.....	127
3.5.4 - Les interactions cortico-vestibulaires.....	128
 Chapitre 4 : Conclusion générale.....	 130
 Bibliographie	 i

Liste des tableaux

CHAPITRE 2 : VESTIBULOCORTICAL INTERACTIONS UNDERLYING BALANCE CONTROL IN HEALTHY SUBJECTS

Table 2.1. Characteristics of responses induced by the bipolar galvanic vestibular stimulation (GVS) in the right SOL.....	84
Table 2.2. Latency and direction of the displacement of the force in the mediolateral plan (Force Y) for both polarities	86

Liste des figures

CHAPITRE 1 : INTRODUCTION GÉNÉRALE ET REVUE DE LA LITTÉRATURE

Figure 1.1. Les patrons des réponses musculaires lors de la stratégie de la cheville (A et B) et lors de la stratégie de la hanche (C et D) suite à une translation vers l'avant (haut) et vers l'arrière (bas)	11
Figure 1.2. Schéma des cinq structures sensorielles qui composent les organes vestibulaires au niveau de l'oreille interne	21
Figure 1.3. La transduction des informations vestibulaires par les cellules ciliées des organes vestibulaires	22
Figure 1.4. Schéma des organes otolithiques qui détectent les accélérations linéaires de la tête.....	24
Figure 1.5. Schéma des canaux semi-circulaires qui détectent les rotations de la tête	27
Figure 1.6. Schéma des faisceaux vestibulospinal latéral et médian.....	32
Figure 1.7. L'effet d'une stimulation galvanique vestibulaire binaurale et bipolaire sur la posture et le débalancement ressenti par les sujets	47

CHAPITRE 2 : VESTIBULOCORTICAL INTERACTIONS UNDERLYING BALANCE CONTROL IN HEALTHY SUBJECTS

Figure 2.1 Overview of the experimental procedures	71
Figure 2.2. Modulation of motor evoked potential (MEP) in the Soleus (SOL) by galvanic vestibular stimulation (GVS) with the cathode behind the right ear and behind the left ear.	90
Figure 2.3. Modulation of motor evoked potential (MEP) in the Tibialis anterior (TA) by galvanic vestibular stimulation (GVS) with the cathode behind the right and left ear. ..	91
Figure 2.4. Modulation of motor evoked potential (MEP) in the Peroneus Longus (PERL) by galvanic vestibular stimulation (GVS) with the cathode behind the right and the left ear	92

Figure 2.5. Modulation of motor evoked potential (MEP) in antagonist muscles of the ankle (SOL and TA) induced by galvanic vestibular stimulation (GVS, cathode behind the right ear)..... 94

Liste des abréviations

AVC	Accident vasculaire cérébral
CG	Centre de gravité
EMG	Activité électromyographique
CMEP	Potentiel moteur évoqué à la jonction cervico-médullaire
COM	Centre de masse
CP	Centre de pression
fMRI	Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
GVS	Stimulation galvanique vestibulaire
ICMS	Microstimulation intracorticale
ISI	Intervalle inter-stimuli
LLR	Réponse de longue latence
MEP	Potentiel moteur évoqué
MLF	Faisceau longitudinal médian
MLR	Réponse de moyenne latence
MRI	Imagerie par résonance magnétique
MT	Seuil moteur
MVST	Faisceau vestibulaire médian
PERL	Péronier long
PET	Tomographie par émission de positron
PIVC	Cortex vestibulaire pariéto-insulaire
Réflexe-H	Réflexe de Hoffmann
SLR	Réponse de courte latence
SNC	Système nerveux central
SOL	Soléaire
TA	Tibial antérieur
TES	Stimulation électrique transcrânienne
TMS	Stimulation magnétique transcrânienne

*À ma mère,
pour son support et son amour inconditionnels*

Remerciements

Au cours des dernières années, j'ai croisé le chemin de plusieurs personnes sans qui je n'aurais pu accomplir un tel projet. Ces quelques mots sont pour souligner l'importance de leur apport à mon cheminement personnel et professionnel.

Je tiens tout d'abord à remercier Dr. Numa Dancause qui m'a accueilli comme stagiaire dans son laboratoire. Sa rigueur scientifique est remarquable et sa très grande franchise est honorable. Cette première incursion en recherche fut un lieu d'apprentissages stimulants.

Je tiens à remercier Dre Dorothy Barthélemy qui m'a accueilli chaleureusement au sein de son laboratoire dans le cadre de ma maîtrise. Ses conseils et son encadrement m'ont permis de mener à bien ce projet et son laboratoire fut un milieu de travail enrichissant.

Je tiens également à remercier Dr Jean-Pierre Gossard pour sa présence et son pragmatisme. Ses commentaires constructifs ont toujours été très appréciés.

Je tiens à remercier mes collègues, Zoé et Loyda, qui ont partagé mon environnement de travail durant cette période. Leur présence fut une source de motivation durant ce parcours.

Finalement, je tiens à remercier Yan pour son écoute constante et le support moral qu'il m'a apporté durant ces dernières années.

Chapitre 1 : Introduction générale et recensement des écrits

1.1 - Recensement des écrits

Le vieillissement de la population fait augmenter le bassin de personnes à risques de chute en plus de faire croître de manière drastique l'incidence des troubles neurologiques qui engendrent des déficits d'équilibre. Par exemple, l'incidence et la prévalence des accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont fortement en hausse depuis plusieurs années (Truelsen et al., 2006). Les progrès médicaux en traumatologie ont également participé à l'augmentation de la prévalence des individus avec des troubles d'équilibre en réduisant l'incidence des lésions médullaires complètes au profit des lésions médullaires incomplètes (Sekhon & Fehlings, 2001). Les troubles d'équilibre et les chutes qu'ils provoquent sont donc une problématique qui ne cesse de prendre de l'ampleur au sein de la population.

Selon des études statistiques canadiennes, les chutes sont actuellement la première cause d'hospitalisation chez les personnes âgées et leurs coûts en soin de santé sont estimés à 2 milliards de dollars annuellement (Public Health Agency of Canada, 2014). Chez les individus ayant subi un AVC, les chutes sont considérées comme étant la première source de complications à la réadaptation des patients (Davenport et al., 1996; Holloway et al., 2007; Lombard et al., 2009). Elle entraînent différents types de fractures comme celle au poignet et aux côtes, mais principalement des fractures de la hanche (Dennis et al., 2002;

Ramnemark et al., 2000). Outre les complications physiques qu'elles génèrent, les chutes sont aussi responsables du développement de troubles psychologiques comme la réduction de la confiance en soi et de la dignité (Rapport et al., 1998). Dans plusieurs cas, la combinaison de ces troubles psychologiques à la diminution de l'activité physique amène même ces patients jusqu'à la dépression majeure (Forster & Young, 1995). Les conséquences des troubles d'équilibre sont donc nombreuses et les dépenses en soin de santé qui y sont rattachées ne cessent de croître.

Malgré les nombreuses études qui portent sur les mécanismes physiologiques qui sous-tendent le maintien de l'équilibre, il semblerait que les tests cliniques développés et administrés afin d'évaluer l'équilibre ne sont pas suffisamment sensibles. En effet, une très grande proportion des chutes rapportées chez les personnes âgées (Mahoney et al., 2000), les patients ayant subi un AVC (Chin et al., 2013) et les blessés médullaires (Amatachaya et al., 2011) a lieu dans les premiers mois qui suivent leur congé de l'hôpital, et ce, malgré une évaluation clinique de leur équilibre. Une compréhension plus approfondie des mécanismes qui sous-tendent l'équilibre permettrait une meilleure détection des individus à risque de chute et, éventuellement, le développement de thérapies adaptées spécifiquement à leurs déficits.

La majorité des études qui ont été menées jusqu'à récemment ont été réalisées sur les trois modalités sensorielles nécessaires au maintien de l'équilibre. L'implication des systèmes somatosensoriel, visuel et vestibulaire dans le contrôle postural est donc bien établie et leur rôle respectif est mieux défini (Horak, 2006). L'implication du cortex cérébral dans les tâches posturales a également été démontrée à travers des études récentes

(Adkin et al., 2008; Jacobs et al., 2008). Toutefois, l'interaction entre ces systèmes qui permet l'intégration de leurs informations et la production de réponses posturales adéquates est très peu étudiée malgré son importance capitale. Plusieurs circuits neuronaux semblent relier le système vestibulaire à différentes aires corticales chez des modèles animaux, dont le chat (Wilson et al., 1999) et le singe (Fukushima, 1997). À l'aide de l'imagerie, les connexions entre le système vestibulaire et le cortex ont été décrites chez l'humain (Kirsch et al., 2015). L'activation d'aires corticales par le système vestibulaire semble d'ailleurs varier en fonction de différentes lésions au système vestibulaire périphérique (Dieterich & Brandt, 2010). De plus, ces deux structures possèdent des connexions vers la moelle épinière et peuvent influencer l'activité des neurones qui contrôlent les muscles impliqués dans la station debout et les réponses posturales (Grillner et al., 1970; Lacour et al., 1976; Petersen et al., 2003). Tous ces éléments suggèrent l'existence d'interactions vestibulo-corticales essentielles au maintien de la station debout chez le sujet sain. Ainsi, l'objectif de l'étude est de caractériser la nature des interactions vestibulo-corticales chez les sujets sains, lors du maintien de la station debout.

Tout d'abord, l'importance de l'équilibre pour l'humain sera abordée et les muscles impliqués dans les tâches posturales permettant de contrôler l'équilibre seront définis. Ensuite, l'implication des différents systèmes sensoriels qui contribuent au maintien de l'équilibre sera décrite. Les sections suivantes présenteront les observations selon lesquelles le cortex est impliqué dans le contrôle de l'équilibre et celles suggérant la présence d'interactions entre le système vestibulaire et cortical. En dernier lieu, les outils

expérimentaux permettant d'étudier les différentes voies impliquées dans le contrôle des muscles posturaux et qui seront utilisés dans le cadre de ce projet seront présentés.

1.2 - L'équilibre

La station bipède adoptée par l'humain possède maints avantages fonctionnels. Son adoption a notamment permis le développement de la préhension en libérant les membres supérieurs de leur rôle dans la locomotion. Cependant, elle a également rendu les humains plus instables en position debout. Le système nerveux central (SNC) doit donc constamment ajuster l'activité des muscles antigravitaires pour combattre l'instabilité posturale inhérente à la station bipède. Lors de déséquilibres de plus grande amplitude, le SNC est aussi responsable de la production de réponses posturales complexes qui permettent de conserver l'équilibre (Deliagina et al., 2006; Horak & Nashner, 1986; Nashner & Cordo, 1981). Ainsi, c'est l'équilibre qui accorde une stabilité du corps et fournit le support adéquat pour permettre le mouvement volontaire de tous ses segments (Zelenin et al., 2012). D'un point de vue fonctionnel, l'équilibre correspond donc à un état de stabilité du corps qui permet aux individus de contrer la force gravitationnelle dans le but de se déplacer et d'interagir avec leur milieu (Massion, 1998).

1.2.1 - Les principes biomécaniques de l'équilibre statique

À des fins de quantification, l'équilibre doit être défini en termes de performance humaine. Dans cette optique, l'équilibre correspond à la capacité d'un individu à contrôler

sa posture afin d'adopter une orientation et une position stable dans l'espace. Alors que l'orientation fait référence à l'alignement du corps relativement à l'environnement (Winter et al., 1990), la stabilité réfère au contrôle du déplacement relatif du centre de masse (COM), ou centre de gravité (CG), relativement à la base de support. Ces deux éléments sont modélisables à travers l'étude de la biomécanique humaine. En position debout et statique, l'équilibre est conservé aussi longtemps que la projection verticale du COM au sol est conservée à l'intérieur de la base de support. Chez l'humain lors de la station bipède, cette dernière correspond à l'aire comprise entre les extrémités externes des pieds en contact avec le sol et est également appelée polygone de sustentation (Danis et al., 1998; Johansson & Magnusson, 1991; Nashner et al., 1989; Shumway-Cook & Woollacott, 2000). Quant au COM, il correspond à un point de référence du corps humain qui est localisé en mesurant la moyenne pondérée du centre de masse de tous les segments corporels. Il permet de modéliser les déplacements d'un individu en lui accordant les réactions mécaniques du corps comme si toute la masse corporelle était concentrée à cet endroit (Shumway-Cook & Woollacott, 2000). La position du COM varie en fonction de la position du corps d'un individu, mais on estime que son emplacement, chez l'humain en position debout et statique, se situe légèrement devant la vertèbre S2 (Neumann, 2010). Toutes perturbations, externes ou internes, qui projettent le COM aux limites de la base de support, ou à l'extérieur de celle-ci, entraînent un défi postural pour l'individu (Sousa et al., 2012).

Il est possible de quantifier l'équilibre humain à l'aide d'une autre variable de la biomécanique humaine. En effet, la localisation du centre de pression (CP) d'un individu

permet aussi d'évaluer sa stabilité. Le CP correspond au point unique où la somme des vecteurs des forces de réaction au sol s'exerce alors qu'un humain tente de maintenir son équilibre (Doyle et al., 2007; Riley et al., 1995; Winter et al., 1998). En équilibre lors de la station bipède, le CP se déplace en réponse au mouvement du COM de façon à conserver ce dernier à l'intérieur des bornes de la base de support (Caron et al., 2000). Ainsi, la position relative du CP au polygone de sustentation permet d'estimer la stabilité d'un individu considérant qu'une position instable est associée à un CP positionné aux abords des limites du polygone de sustentation.

La relation entre le COM et le CP a fait l'objet de plusieurs études. Suite à ces recherches, plusieurs auteurs considèrent que la relation entre le COM et le CP procure une meilleure évaluation de la stabilité posturale que l'évaluation du COM ou du CP uniquement (Chang & Krebs, 1999; Corriveau et al., 2000; Murray et al., 1967; Winter et al., 1990). Lorsque la relation entre le COM et le CP est utilisée pour définir l'équilibre lors de la station debout, l'accélération horizontale du COM est proportionnelle à la distance entre l'articulation de la cheville et la position du COM dans l'espace (Winter, 1995). Ainsi, un COM plus élevé augmente la difficulté à maintenir l'équilibre puisqu'il engendre de plus grandes accélérations dans le plan horizontal.

En position debout et statique, les principaux muscles impliqués dans le contrôle de l'équilibre sont les fléchisseurs plantaires (Winter et al., 2003) et particulièrement le soléaire (SOL) qui possède un rôle déterminant dans le contrôle du CP dans l'axe antéro-postérieur (Duysens et al., 1991). Les fléchisseurs dorsaux de la cheville, et particulièrement le tibial antérieur (TA), sont également impliqués dans le contrôle de

l'équilibre en position debout (Nashner, 1977; Nashner et al., 1979). Le SOL sera le muscle ciblé de manière préférentielle lors de cette étude puisque les interactions vestibulo-corticales seront étudiées dans les muscles des jambes alors que les sujets seront en position debout et statique. Par conséquent, son activité électromyographique (EMG) sera enregistrée durant ce projet ainsi que celle de son antagoniste, le TA.

1.2.2 - Les principes biomécaniques de l'équilibre dynamique au cours de la marche

L'équilibre dynamique est quantifié à l'aide des mêmes variables biomécaniques que l'équilibre statique, mais celles-ci possèdent des caractéristiques spécifiques dépendantes de la tâche en cours. Lors de la locomotion, par exemple, la dimension de la base de support et son emplacement varient constamment (Winter, 1995). De plus, le COM se retrouve à l'intérieur de la base de support uniquement lors du double appui alors qu'il se déplace à l'extérieur de celle-ci pour le reste du cycle. Quant au CP, il se situe toujours à l'intérieur du polygone de sustentation, mais légèrement en latéral du COM afin de le rediriger vers le centre (Winter, 1995). À cause de ces particularités, la stabilité lors de la marche est évaluée en fonction des paramètres du déplacement du CP relativement au COM lors de l'ensemble du cycle de marche (Choi & Bastian, 2007; Chou et al., 2003). Les variables biomécaniques qui permettent de quantifier la stabilité posturale doivent donc toujours être analysées en fonction du contexte et de leur relation particulière.

1.2.3 - Les réponses posturales

L'humain se déplace très rarement sur des surfaces planes et très souvent des obstacles ou des perturbations induisent des pertes d'équilibre. Lors de ces déséquilibres, le SNC produit rapidement des réponses posturales afin de conserver une posture adéquate et de maintenir le COM à l'intérieur de la base de support (Barberini & Macpherson, 1998). L'étude des réponses posturales produites par l'humain a principalement été réalisée à l'aide de translations et d'inclinaisons de leur base de support (Henry et al., 1998; Horak & Nashner, 1986; Nashner, 1983; Nashner et al., 1979). Elles comprennent plusieurs composantes, dont l'augmentation de la raideur musculaire, des réponses posturales de courte latence (SLR) causées par l'activation de réflexes spinaux et des réponses de longues latences (LLR) contrôlées par les boucles de rétroaction des circuits neuronaux impliqués dans le contrôle de la posture (Nashner & Cordo, 1981). Malgré leurs nombreuses composantes, il a été démontré que les réponses posturales sont fortement stéréotypées autant chez les chats (Rushmer et al., 1987; Rushmer et al., 1983) que chez les humains (Diener et al., 1984; Nashner, 1977). En effet, suite aux premières réponses réflexes, l'activation des muscles respecte une organisation spatio-temporelle qui est conservée à travers différentes amplitude et vitesse de translations de la base de support (Diener et al., 1988; Moore et al., 1988). Nashner (1977) a d'ailleurs démontré que cette séquence d'activation musculaire ne constitue pas la résultante d'une compensation reposant sur le couplage mécanique entre les articulations impliquées dans la réponse posturale. L'induction de réponses posturales à l'aide de translations et de rotations de la base de

support a permis d'observer un patron d'activation musculaire identique, pour ces deux types de perturbation, alors que la hanche et le genou se déplacent de manière distincte.

Dans le cadre des réponses posturales, l'activation d'un groupe de muscles, au lieu d'une activation musculaire individuelle, serait une stratégie employée par le SNC afin de simplifier les commandes motrices sans pour autant empêcher la réalisation de tâches complexes (Ting & Macpherson, 2005). Il est possible de catégoriser les séquences d'activation musculaire des réponses posturales en différentes synergies musculaires, selon les muscles activés conjointement (Macpherson, 1988), ou de les décrire plus globalement en termes de stratégie posturale. Selon ce dernier point de vue, trois stratégies posturales sont principalement utilisées afin de maintenir l'équilibre. Elles correspondent à la stratégie de la cheville, de la hanche ou de la production d'un pas compensatoire (Horak & Nashner, 1986). Lors d'une perturbation lente de faible amplitude, la stratégie de la cheville est employée pour maintenir l'équilibre (Figure 1.1A-B). Cette stratégie fait intervenir les muscles des loges antérieures et postérieures de la jambe afin de contrebalancer le déplacement du COM dans l'axe antéro-postérieur. Elle débute par l'activation des muscles distaux suivie par celle des muscles proximaux. Cette séquence d'activation crée un mouvement de flexion et/ou d'extension de la cheville et du genou qui permet un repositionnement adéquat du COM. La séquence d'activation des muscles, lors d'une translation de la base de support vers l'arrière, débute au niveau du SOL pour ensuite se propager au niveau des ischio-jambiers et des muscles paravertébraux. Une perturbation vers l'avant, quant à elle, active séquentiellement le TA, les quadriceps et les muscles abdominaux. Dans les cas de perturbations de plus grande amplitude, ou lorsque la stratégie

de la cheville est inadéquate, la stratégie de la hanche est employée pour maintenir l'équilibre (Figure 1.1C-D). Cette stratégie fait intervenir principalement les muscles abdominaux, les quadriceps, les muscles paravertébraux et les ischio-jambiers. L'activation séquentielle de ces muscles crée des forces horizontales entre les pieds et le sol qui permettent de propulser le bassin ainsi que le tronc dans la direction appropriée afin de maintenir l'équilibre (Horak et al., 1997). Dans un contexte où les stratégies de la cheville et de la hanche ne sont pas adéquates, le SNC est capable de produire une réponse posturale appropriée en combinant certaines de leurs composantes. Cette capacité lui permet de répondre rapidement à toutes les perturbations sans augmenter la complexité de la coordination de l'activation musculaire (Horak & Nashner, 1986). Enfin, des perturbations de très grande amplitude nécessitent la production d'un pas compensatoire afin de déplacer la base de support sous le COM (Horak et al., 1997).

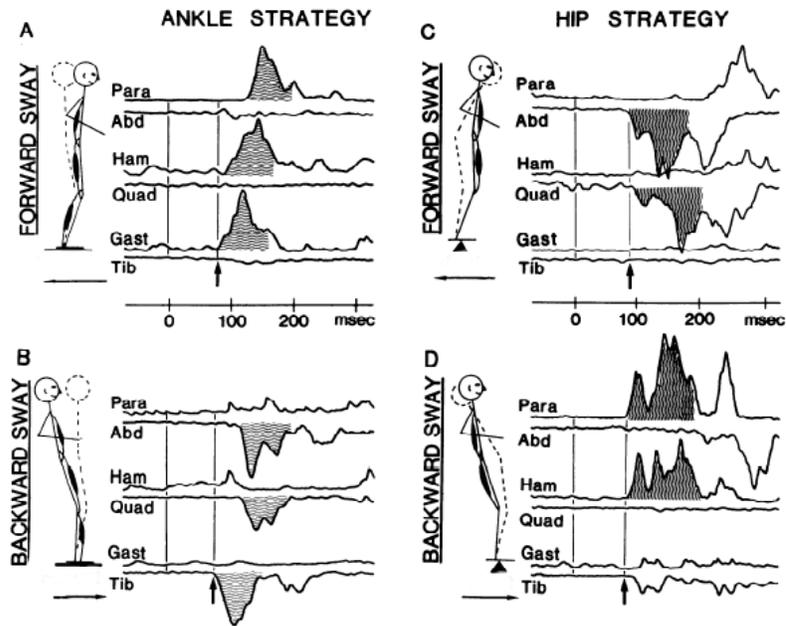


Figure 1.1. Les patrons des réponses musculaires lors de la stratégie de la cheville (A et B) et lors de la stratégie de la hanche (C et D) suite à une translation vers l'avant (haut) et vers l'arrière (bas). L'activité électromyographique de 6 muscles regroupés en paire (agoniste/antagoniste) est présentée avec le muscle dorsal vers le haut et le muscle ventral vers le bas. Les figures en pointillées représentent la position du corps corrigée suite à la stratégie posturale. La flèche indique la latence de la première activité musculaire enregistrée. Para, muscles paraspinaux lombaires; Abd, muscle droit de l'abdomen; Ham, ischio-jambiers; Quad, fémoral droit; Gast, gastromédian médial; Tib, tibial antérieur. (Horak & Nashner, 1986).

Lors de déséquilibres, le SNC activerait donc un programme moteur adapté au contexte qui permet de rétablir l'équilibre (Inglis et al., 1994). Lors de l'étude des interactions vestibulo-corticales qui sont impliquées dans le contrôle de l'équilibre chez l'humain, les sujets seront soumis à une stimulation électrique qui induit la perception d'une faible perturbation (voir section 1.6.1). Dans une telle situation, la stratégie de la

cheville serait celle sélectionnée par le SNC afin de maintenir l'équilibre. Le recrutement du SOL et du TA lors d'une telle stratégie est un élément supplémentaire qui justifie l'enregistrement de leur EMG dans le cadre de ce projet où les interactions vestibulo-corticales qui sous-tendent le maintien de l'équilibre seront étudiées.

1.3 - Les systèmes sensoriels impliqués dans le contrôle de l'équilibre

Le maintien de l'équilibre repose principalement sur l'intégration des informations sensorielles provenant des systèmes somatosensoriel, visuel et vestibulaire (Horak, 2006). Les informations sensorielles de ces trois modalités sont traitées dans un réseau sensori-moteur complexe (Akbarian et al., 1992) et elles participent à la formation d'une représentation interne et cohérente du corps dans son environnement. Celle-ci est essentielle afin d'évaluer et de contrôler la position du COM par rapport au polygone de sustentation et ainsi assurer une stabilité posturale. Il est d'ailleurs admis que la précision avec laquelle le SNC estime l'emplacement du COM dépend de sa capacité à intégrer les informations de ces trois modalités sensorielles (Calvert et al., 2004). L'équilibre peut toutefois être maintenu malgré la perte d'une de ces trois modalités considérant la redondance des informations qu'elles traitent. Dans une telle situation, les données d'un système peuvent compenser celles du système lésé (Nashner et al., 1982). Une telle compensation est aussi observable lorsqu'une de ces trois modalités sensorielles achemine des informations ambiguës (Horak & Macpherson, 2011). Dans ce cas, le rôle relatif des

différents systèmes sensoriels dans le maintien de la posture est modulé par le SNC afin d'extraire et d'interpréter les informations sensorielles pertinentes au contexte (Inglis et al., 1994). Afin de mieux comprendre le rôle des différentes modalités sensorielles dans la posture, Peterka (2002) a développé un modèle qui permet d'évaluer l'importance relative des informations sensorielles en fonction des conditions environnementales. Selon ce modèle, un individu en santé qui possède une base de support stable et qui se situe dans un environnement bien éclairé accorde une importance relative de 70% aux informations somatosensorielles, de 10% aux informations visuelles et de 20% aux informations vestibulaires.

Cette modulation d'importance relative pourrait reposer sur la connectivité des différentes aires corticales impliquées dans le traitement de ces trois modalités sensorielles. L'existence d'un patron d'inhibition réciproque entre les aires corticales traitant les informations vestibulaire et visuelle a été mise en évidence à l'aide de la tomographie par émission de positrons (PET) chez l'humain (Brandt et al., 1998a; Wenzel et al., 1996). L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (fMRI) a également révélé que le cortex visuel est inhibé lors de l'activation des afférences vestibulaires à l'aide de la stimulation galvanique vestibulaire (GVS) et lors d'une stimulation cutanée au niveau du cou (Bense et al., 2001). Ces trois systèmes pourraient donc compétitionner quant à leur importance relative lors de la détection de perturbations posturales.

L'implication du système visuel et somatosensoriel dans le maintien de l'équilibre sera brièvement abordée dans les prochaines sections. Par la suite, l'accent sera mis sur le

rôle du système vestibulaire puisque l'objectif de ce projet est de caractériser son interaction avec le cortex dans le contrôle de l'équilibre.

1.3.1 - L'implication du système proprioceptif dans le maintien de l'équilibre

Les afférences somatosensorielles des mécanorécepteurs de la peau, des fuseaux neuromusculaires, des organes tendineux de Golgi et des articulations acheminent des informations cruciales au SNC qui permettent d'établir la position et le déplacement des segments corporels. En effet, la distribution ubiquitaire des récepteurs sensoriels sur le corps leur accorde un rôle fondamental pour la représentation interne de la configuration des segments corporels. De plus, cette rétroaction somatosensorielle est importante à la réalisation de maintes tâches motrices et particulièrement pour les ajustements posturaux en position debout (Horak et al., 2001; Winter, 1995).

Au niveau de la peau, les récepteurs nociceptifs et thermiques détectent la pression, la température et la douleur afin de renseigner le SNC sur l'état des tissus cutanés et sous-cutanés (Calvert et al., 2004). Le rôle de ces récepteurs cutanés dans la posture a été étudié à l'aide de vibrations appliquées au niveau de la plante des pieds de participants en position debout. Lors de l'application des vibrations, la totalité des participants ont rapporté une perception d'inclinaison de leur corps dirigée orthogonalement et ipsilatéral à la section de la plante des pieds où les vibrations étaient appliquées (Roll et al., 2002).

L'enregistrement des fibres nerveuses des fuseaux neuromusculaires (fibres Ia) a révélé que leur patron de décharge est sensible à la direction et à la vitesse de la perturbation ainsi qu'à la largeur de la base de support adopté, et ce, même pour de petites perturbations (Honeycutt et al., 2012). Ces fibres détectent l'étirement musculaire et elles sont impliquées dans la production du réflexe myotatique amorçant la réponse posturale complexe. Avec les fibres Ib, elles possèdent la plus rapide vitesse de propagation des signaux nerveux. D'ailleurs, la perte de ces afférences sensorielles, suite à l'injection de grandes doses de pyridoxine, entraîne une augmentation de la latence des réponses posturales chez les chats, et par la même occasion, une perte d'équilibre lors de perturbations (Honeycutt et al., 2012). Administré à de grandes quantités, cette forme de vitamine B₆ est reconnue pour induire la perte sélective des fibres sensorielles de gros calibre reliées aux fuseaux neuromusculaires (Stapley et al., 2002). Les fuseaux neuromusculaires ne sont toutefois pas les seuls récepteurs sensoriels importants pour la génération de réponses posturales rapides et appropriées. Des études ont associé des composantes spécifiques des réponses posturales à une catégorie particulière d'afférences sensorielles (Schaumburg et al., 1983). De plus, l'ensemble des récepteurs sensoriels impliqués dans la proprioception, soit les fuseaux neuromusculaires, les organes tendineux de golgi et les récepteurs articulaires détectent les déplacements du corps en informant le SNC de la longueur et de la tension des muscles ainsi que des déplacements articulaires (Calvert et al., 2004).

Chez l'humain, l'importance des informations somatosensorielles dans le maintien de la posture a été confirmée à travers l'étude de neuropathie périphérique (Rao & Aruin,

2011). Par exemple, les réponses posturales induites par le déplacement de la base de support possèdent une plus grande latence chez les individus souffrant de neuropathie diabétique comparativement à des sujets sains (Stapley et al., 2002). Ce délai occasionne un plus grand déplacement du COM avant la formation d'une réponse posturale ce qui augmente les chances que celui-ci sorte de la base de support des patients et provoque leur chute.

Afin de contrôler l'apport des différentes informations somatosensorielles lors de notre étude, la position des sujets sera standardisée. Ils devront adopter une position statique et asymétrique en mettant plus de poids sur leur jambe droite tout en conservant les bras le long de leur corps et leurs pieds à une largeur confortable, mais plus petite que leur base de support normale. La position asymétrique permettra de contrôler le niveau de contraction du SOL, estimé par l'enregistrement de son activité musculaire, pour la maintenir à un niveau constant.

1.3.2 - L'implication du système visuel dans le maintien de l'équilibre

La vision est décomposable en deux éléments : la vision fovéale (ou centrale) et la vision périphérique (ou extrafovéale). La vision centrale participe à la construction de la verticale subjective et elle possède un rôle dans la stabilisation de la posture (Calvert et al., 2004). Ce rôle est toutefois dépendant du niveau d'acuité visuel puisque sa baisse est corrélée à un plus grand déséquilibre périodique et que la perte de la vision est également accompagnée par le même phénomène (Paulus et al., 1984). La vision extrafovéale, quant à

elle, est impliquée dans la détection des mouvements du corps par rapport à l'environnement extérieur (Wade et al., 1995). Plus précisément, elle participe à la détermination de la vitesse et de la direction du défilement optique (ou flux optique). Des études en électrophysiologie animale ont déterminé que les informations visuelles provenant du flux optique prennent 129 ms avant d'atteindre le noyau optique. Ce délai représente le double de la latence des réponses posturales ce qui fait en sorte que le traitement de ces signaux optiques est trop lent pour que la vision soit impliquée dans la production des réponses posturales de courtes latences (Distler & Hoffmann, 1996). Malgré tout, la manipulation du flux optique d'un sujet en position debout est capable de générer une perception de mouvement et ainsi d'engendrer une certaine réponse posturale (Bronstein, 1986). D'ailleurs, une étude récente menée par Holten et al. (2013) a démontré que les réponses posturales induites en manipulant le flux optique sont spécifiques à certains de ses paramètres, dont sa vitesse et son orientation de défilement.

Malgré sa capacité à générer des réponses posturales, la vision posséderait un rôle relativement restreint dans le maintien de l'équilibre lors de perturbations rapides chez les sujets sains. Elle serait davantage impliquée dans le maintien de l'équilibre chez des personnes ayant un déficit proprioceptif ou vestibulaire (Mauritz & Dietz, 1980). Afin de mettre en évidence le rôle des interactions vestibulo-corticales dans le contrôle de l'équilibre chez les sujets sains et de s'assurer que la vision n'intervient pas dans les données obtenues, les sujets conserveront leurs yeux fermés durant l'étude de ces interactions.

1.3.3 - L'implication du système vestibulaire dans le contrôle de l'équilibre

Le système vestibulaire participe à la détection des accélérations angulaires et linéaires de la tête ainsi qu'à la représentation de la verticalité par rapport à la gravité (Volkening et al., 2014). Ses composantes anatomiques le rendent suffisamment sensible pour détecter le faible déplacement de la tête qu'engendrent les perturbations posturales (Benson et al., 1989; Nashner, 1971). Les signaux vestibulaires sont donc essentiels à l'élaboration d'une représentation interne de la position du corps dans l'espace et à la production de réponses posturales adéquates par le SNC. Sa grande sensibilité et ses composantes motrices, dont la voie vestibulospinale qui possède des projections à différents niveaux médullaires, lui accordent le potentiel d'initialiser et de moduler les réponses posturales automatiques au niveau du cou, du tronc et des jambes (Nashner et al., 1982).

Il a été démontré que le système vestibulaire participe à la stabilisation de la tête dans l'espace à travers le réflexe vestibulo-colique. Ce dernier permet de déplacer la tête en direction opposée à son déplacement perçu en activant les muscles du cou (Goldberg & Cullen, 2011). Au niveau des réponses posturales, l'implication du système vestibulaire a été principalement confirmée à l'aide d'études lésionnelles. Une très grande instabilité posturale est observable chez les chats qui subissent une labyrinthectomie bilatérale. Suite à la lésion, ils produisent des réponses posturales d'amplitude inadéquate qui provoquent des pertes d'équilibre (Inglis & Macpherson, 1995). De plus, le patron de leurs réponses posturales est également modifié lors de rotations de leur base de support. Il devient

inadapté à la direction de la perturbation et provoque une plus grande déstabilisation au lieu de rétablir l'équilibre (Macpherson et al., 2007). Les auteurs de cette dernière étude ont d'autre part comparé leurs données électromyographiques avec celles publiées par Carpenter et al. (2001) chez l'humain. Ils ont remarqué que le même phénomène est observable chez des individus qui ont perdu leurs informations vestibulaires bilatérales périphériques. En effet, ces derniers produisent également des réponses posturales inadaptées à la direction de la perturbation ce qui provoque leur perte d'équilibre. L'amplitude des réponses posturales réactives et anticipatoires est aussi disproportionnée chez les patients ayant une lésion unilatérale ou bilatérale au système vestibulaire (Horak, 2009). Ces individus produisent des réponses posturales de trop grande amplitude ce qui est la principale cause de leur très grande instabilité. Malgré l'amélioration de la stabilité posturale observée chez ces patients au courant des premiers mois qui suivent leur lésion, certaines composantes de l'équilibre, comme la vitesse du déplacement du COP en position debout, demeurent significativement différents des sujets sains (Levo et al., 2004). Les informations vestibulaires sont donc primordiales à la production de réponses posturales adéquates lors de rotations de la base de support. Ces observations accordent une importance particulière au système vestibulaire dans la représentation de la verticalité et dans la modulation de l'amplitude des réponses posturales. Le système vestibulaire ne serait toutefois pas essentiel à l'induction des réponses posturales puisque leur latence est normale chez des patients ayant une atteinte bilatérale du système vestibulaire (Allum et al., 1994).

Afin de mieux comprendre l'implication du système vestibulaire dans le maintien de l'équilibre, ses composantes anatomiques ainsi que sa physiologie seront détaillées dans les sections suivantes.

1.3.3.1 - La transduction des informations des informations vestibulaires

Ce sont les cellules ciliées des organes vestibulaires qui sont responsables de la transduction des accélérations linéaires et angulaires de la tête en signaux électriques (Goldberg et al., 2012). Elles se retrouvent au sein des organes vestibulaires qui sont composés de cinq structures sensorielles (Figure 1.2). Ces dernières sont localisées au niveau de la capsule otique de l'os temporal dans l'oreille interne et plus précisément dans la portion antérieure à la cochlée. Ces structures correspondent à un ensemble de canaux interconnectés, sous-divisées en trois canaux semi-circulaires et deux organes otolithiques (Siegle & Sapru, 2007).

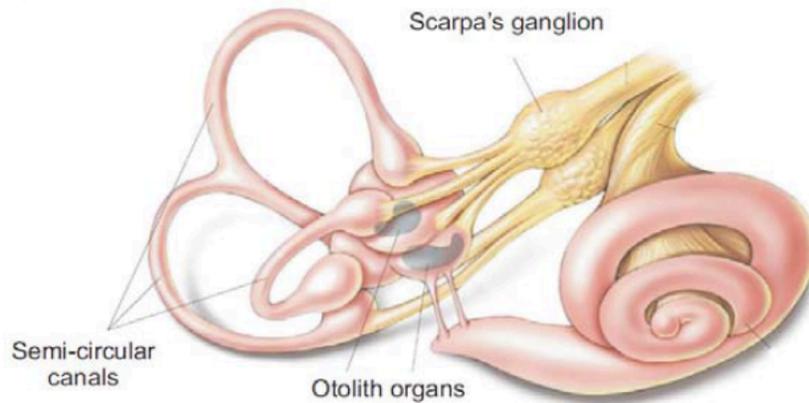


Figure 1.2. Schéma des cinq structures sensorielles qui composent les organes vestibulaires au niveau de l'oreille interne. Les cellules ciliées se retrouvent au sein des trois canaux semi-circulaires et des deux organes otolithiques (Bear et al., 2007).

Chacun de ces organes possède une sensibilité directionnelle qui lui est spécifique (Goldberg & Fernandez, 1975). Leurs propriétés spatiales dépendent de l'emplacement et de l'orientation des cellules ciliées qui composent l'organe. Les cellules ciliées sont composées de plusieurs stéréocils et d'un unique kinocil. Leurs prolongements baignent dans un liquide semblable au liquide intracellulaire, l'endolymphe, qui est riche en ions potassium et pauvre en ions sodium. Lorsque les stéréocils sont déplacés vers le kinocil, leurs canaux ioniques sont activés mécaniquement ce qui provoque la dépolarisation des cellules ciliées (Figure 1.3). Un déplacement des stéréocils en direction opposée au kinocil entraîne la fermeture des canaux et provoque l'hyperpolarisation des cellules ciliées (Goldberg et al., 2012).

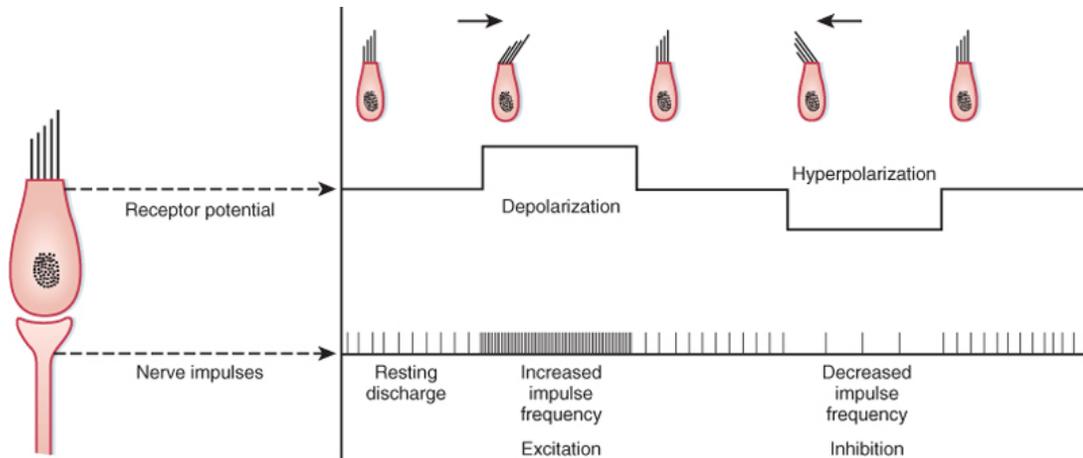


Figure 1.3. La transduction des informations vestibulaires par les cellules ciliées des organes vestibulaires. Chaque cellule ciliée possède plusieurs stéréocils qui grandissent en direction du kinocil. Le potentiel membranaire des cellules ciliées dépend de l'inclinaison de ses cils. Un déplacement des cils en direction du kinocil entraîne une dépolarisation de la cellule ciliée et une augmentation de la fréquence de décharge de ses afférences. Un déplacement des cils en direction opposée au kinocil entraîne une hyperpolarisation de la cellule ciliée et une diminution de la fréquence de décharge de ses afférences. (Koeppen & Stanton, 2010).

Les cellules sensorielles vestibulaires sont innervées par des fibres efférentes provenant du tronc cérébral (Goldberg & Fernandez, 1975). La décharge de ces fibres efférentes peut diminuer ou augmenter l'excitabilité des cellules ciliées afin de moduler leur fréquence de décharge. Ainsi, les fibres efférentes du tronc cérébral peuvent influencer la quantité de neurotransmetteurs libérés au niveau des synapses entre les cellules ciliées et les afférences vestibulaires primaires.

1.3.3.2 - Les organes otolithiques

Les mouvements d'inclinaison et de translation de la tête induisent des accélérations linéaires qui sont détectées par les deux organes otolithiques : l'utricule et le saccule (Figure 1.4). Ces derniers sont composés d'un épithélium sensoriel, la macula, constituée de cellules ciliées, et d'une couche gélatineuse, la membrane otolithique, où des cristaux de carbonate de calcium, les otolithes, se retrouvent (Goldberg et al., 2012). Lors d'une inclinaison ou d'une accélération linéaire de la tête, la densité plus importante de la membrane otolithique ralentit son déplacement par rapport à la macula ce qui entraîne son décalage en direction opposée de l'accélération. Le mouvement de cisaillement entre ces deux structures engendre l'inclinaison des cils qui possèdent des prolongements fixés dans la section inférieure de la membrane gélatineuse. L'inclinaison de ces cils, dépendamment de sa direction relative au kinocil, génère l'hyperpolarisation ou la dépolarisation des cellules ciliées (voir section 1.3.3.1) (Fernandez & Goldberg, 1976a; Flock, 1964).

La macula sacculaire est orientée verticalement alors que la macula utriculaire se retrouve dans le plan horizontal. Les deux membranes sensorielles possèdent des cellules ciliées orientées symétriquement par rapport à un axe, la striola. Chacune de ces cellules possède une spécificité directionnelle de telle sorte que toutes les accélérations linéaires, indépendamment de leur direction, sont détectées. Au niveau du saccule, les kinocils sont orientés vers l'extérieur de l'organe vestibulaire tandis qu'ils sont orientés vers la striola au à l'intérieur de l'utricule. Le saccule est donc sensible à des mouvements de la tête vers le haut ou le bas dans le plan vertical et vers l'avant ou l'arrière dans le plan sagittal. Quant à l'utricule, il répond à des mouvements dans le plan horizontal tels que des inclinaisons

latérales et également aux composantes des mouvements qui se retrouvent dans le plan horizontal (Naganuma et al., 2001, 2003). Les deux organes otolithiques sont positionnés orthogonalement et ils combinent leur sensibilité afin d'évaluer les forces linéaires auxquelles la tête est soumise dans les trois dimensions. Sans mouvement, la fréquence de décharge des organes otolithiques est d'environ 60 Hz (Fernandez & Goldberg, 1976b). Cette fréquence de dépolarisation est modifiée lors d'une inclinaison de la tête de plus de 1,5 degré et d'une accélération linéaire de plus de 0,006 g (Siegler et al., 2000)

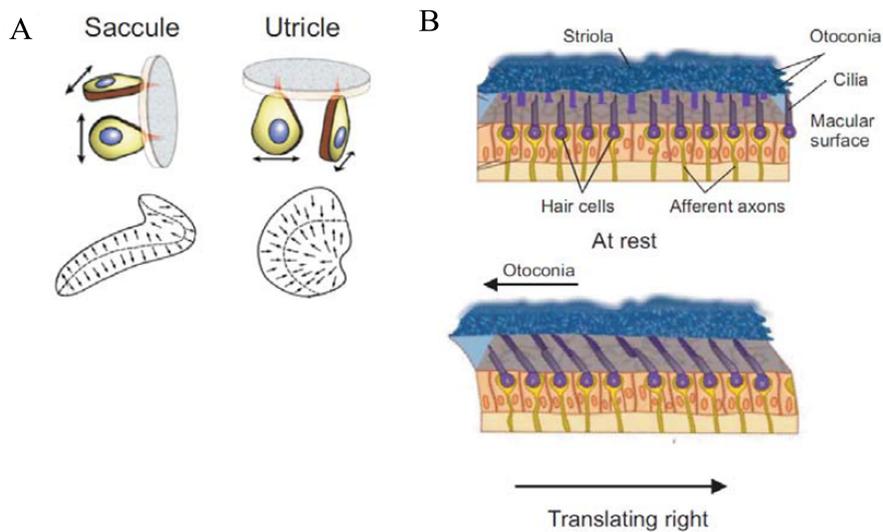


Figure 1.4. Schéma des organes otolithiques qui détectent les accélérations linéaires de la tête. A) Le saccule détecte les accélérations linéaires dans le plan sagittal et le plan vertical alors que l'utricule détecte les accélérations linéaires dans le plan horizontal (haut). La répartition des cellules ciliées sur la macula en fonction de leur spécificité directionnelle par rapport à la striola (bas). B) Une accélération linéaire ou une inclinaison de la tête entraîne un mouvement de cisaillement entre la macula et la membrane otolithique ce qui provoque une modulation de la fréquence de décharge des cellules ciliées. Illustrations de A tirées de Day & Fitzpatrick (2005) et Lindeman (1969). Illustration de B tirée de Writer & Arora (2012).

1.3.3.3 - Les canaux semi-circulaires

Les mouvements de rotation de la tête, conséquence de mouvements volontaires ou de forces extérieures, entraînent des accélérations angulaires qui sont détectées par les trois canaux semi-circulaires de l'oreille interne (Figure 1.5). Les canaux sont remplis d'endolymphe et ils possèdent à leur base un renflement bulbeux, l'ampoule, où est localisé l'épithélium sensoriel également appelé crête ampullaire (Goldberg et al., 2012). Les cellules ciliées sont situées à l'intérieur de la crête ampullaire et sont emprisonnées dans une cupule. Cette dernière est remplie d'une masse gélatineuse et obstrue la cavité de l'ampoule en empêchant l'endolymphe de la traverser. La différence de densité entre l'intérieur de la cupule et l'endolymphe crée une force d'inertie lors des accélérations angulaires de la tête. Cette force d'inertie crée une distorsion de la cupule en direction opposée au mouvement de la tête et provoque également le déplacement des cils. Cette force mécanique entraîne la dépolarisation des cellules ciliées si leur déplacement est en direction du kinocil, ou leur hyperpolarisation dans le cas contraire (Highstein et al., 1996; Rabbitt et al., 2009). À l'intérieur des ampoules, toutes les cellules ciliées sont orientées dans la même direction de telle sorte que la distorsion de la cupule, lors d'un mouvement de la tête, déplace l'ensemble des cils en direction ou à l'opposée du kinocil (Flock & Goldstein, 1978; Goldberg & Fernandez, 1971b; Rabbitt et al., 2010)

Les canaux antérieurs et postérieurs sont disposés à environ 45 degrés dans le plan sagittal. Ce positionnement les rend sensibles aux rotations verticales de la tête, ou plus précisément aux mouvements de roulis (roll) dans le plan frontal autour de l'axe sagittal et aux mouvements de tangage (pitch) dans le plan sagittal autour de l'axe frontal. Les canaux

horizontaux sont sensibles aux rotations que la tête effectue relativement à l'axe vertical, ou dans ce cas, aux mouvements de lacet (yaw) dans le plan horizontal autour de l'axe longitudinal, puisqu'ils sont orientés horizontalement. Toutefois, l'ensemble des canaux possède une inclinaison d'environ 30 degrés par rapport à l'axe horizontal (Della Santina et al., 2005), ce qui rend les canaux antérieur et postérieur sensibles aux mouvements de lacet et les canaux horizontaux sensibles aux mouvements de roulis. Tout comme les organes otolithiques, les canaux semi-circulaires sont disposés orthogonalement entre eux ce qui leur permet de détecter les accélérations angulaires de la tête dans les trois dimensions. À cause de la symétrie entre les labyrinthes des deux oreilles internes, les canaux semi-circulaires fonctionnent en paires avec un canal du côté opposé qui possède ses cellules ciliées orientées en sens contraire. Ce pairage fait en sorte qu'une rotation de la tête engendre une variation opposée de la fréquence de décharge des canaux dont les cils sont orientés en sens opposés (Blanks et al., 1975).

Sans mouvement, la fréquence de décharge des canaux semi-circulaires est d'environ 90 Hz (Goldberg & Fernandez, 1971a, 1971b). La fréquence de décharge des cellules ciliées des canaux semi-circulaires repose sur la relation entre le mouvement de la tête et la distorsion de la cupule. Cette relation dépend de la viscosité de l'endolymphe, du diamètre des canaux et de l'élasticité de la cupule (Kondrachuk et al., 2008; Oman et al., 1987) Lors de rotations de fréquences inférieures à 0,04 Hz, la distorsion de la cupule est proportionnelle à l'accélération angulaire de la tête, donc la fréquence de décharge des cellules ciliées reflète cette accélération angulaire. Dans le cas de rotations de fréquences supérieures à 0,04 Hz, la distorsion de la cupule devient proportionnelle à la vitesse

angulaire de la tête, donc la fréquence de décharge des cellules ciliées reflète cette vitesse angulaire (Jones & Milsum, 1971).

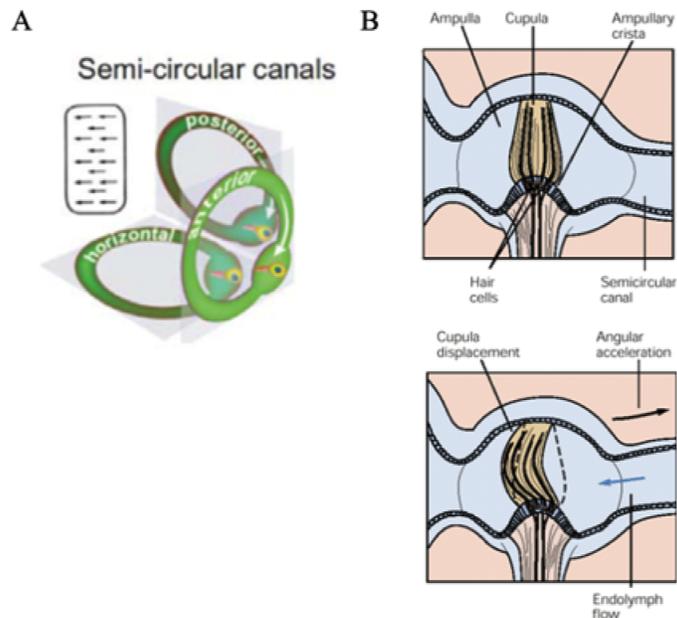


Figure 1.5. Schéma des canaux semi-circulaires qui détectent les rotations de la tête. A) Les canaux horizontaux sont sensibles aux mouvements de lacet (yaw). Les canaux antérieurs et postérieurs sont sensibles aux mouvements de roulis (roll) et de tangage (pitch). Toutes les cellules ciliées d'un canal possèdent la même spécificité directionnelle par rapport à un axe perpendiculaire au canal. B) La différence de densité entre l'intérieur de la cupule et l'endolymphe crée une force d'inertie lors des accélérations angulaires de la tête ce qui provoque une modulation de la fréquence de décharge des cellules ciliées. Illustrations de A tirées de Day & Fitzpatrick (2005) et Lindeman (1969). Illustrations de B tirées de (Kandel et al., 2000).

1.3.3.4 - Les afférences vestibulaires

Les afférences vestibulaires sont la voie d'entrée des informations du système vestibulaire au niveau du SNC. Elles sont des neurones de relais entre les cellules ciliées

des cinq organes vestibulaires responsables de la transduction des stimuli mécaniques en signaux électriques et les structures nerveuses qui sont responsables du traitement des informations vestibulaires. Chaque afférence vestibulaire innerve plusieurs cellules ciliées d'un même organe vestibulaire et sa fréquence de décharge dépend de la convergence des signaux qu'elle reçoit. Certaines afférences possèdent un patron de décharge régulier alors que d'autres déchargent irrégulièrement au repos (Goldberg & Fernandez, 1975). Les fibres qui déchargent irrégulièrement sont reconnues comme étant plus sensibles aux accélérations de la tête ainsi qu'aux stimulations électriques (Goldberg, 2000). Le corps cellulaire de ces neurones se retrouve au niveau du ganglion de Scarpa et leurs prolongements axonaux voyagent au sein du nerf vestibulocochléaire (8^e nerf crânien). Elles font synapses avec les cellules nerveuses des noyaux vestibulaires (Goldberg & Fernandez, 1980) et avec certaines régions du cervelet (Angelaki & Cullen, 2008; Barmack, 2003).

1.3.3.5 - Les noyaux vestibulaires

Les afférences primaires transmettent directement les signaux des organes vestibulaires vers le complexe des noyaux vestibulaires. Ce complexe est formé de quatre noyaux: le noyau supérieur, le noyau inférieur, le noyau médian et le noyau latéral ou de Deiter. Ces noyaux sont le siège du premier traitement des informations vestibulaires. Chaque noyau reçoit une différente combinaison d'informations sensorielles, dont des signaux proprioceptifs des muscles du cou (Gdowski & McCrea, 2000; Pompeiano, 1972; Sadeghi et al., 2007) et des signaux oculomoteurs (Cazin et al., 1982). De plus, certaines

régions corticales possèdent également des projections vers les noyaux vestibulaires dont le cortex vestibulaire pariéto-insulaire (PIVC) et l'aire 3a et 2 du cortex somatosensoriel primaire (Sarkisian, 2000; Ventre & Faugier-Grimaud, 1988). Une convergence de l'information des trois systèmes sensoriels impliqués dans le contrôle de l'équilibre a donc lieu au sein des noyaux vestibulaires. De plus, certains neurones commissuraux s'assurent de connecter les noyaux controlatéraux entre eux afin de permettre le traitement des informations provenant des deux oreilles internes (Uchino et al., 2001).

Suite à l'intégration des informations qu'ils reçoivent, les noyaux vestibulaires relaient des signaux à différentes structures nerveuses. De manière plus détaillée, le noyau inférieur intègre principalement des signaux provenant des organes otolithiques alors que ses projections axonales font synapse avec les noyaux vestibulaires controlatéraux, le cervelet et les neurones de la moelle épinière à travers la voie vestibulospinale (Goldberg & Hudspeth, 2000). Les noyaux supérieur et médian, quant à eux, intègrent principalement des informations provenant des canaux semi-circulaires et projettent leurs axones vers le thalamus, les noyaux oculomoteurs ainsi qu'aux neurones de la moelle épinière (Gacek & Lyon, 1974). Ils seraient impliqués dans la production des réflexes vestibulo-oculaires et dans l'orientation du cou dans l'espace à travers le réflexe vestibulo-colique. Finalement, le noyau vestibulaire latéral intègre des signaux des organes otolithiques, des canaux semi-circulaires et du cervelet. Il possède des projections axonales vers les motoneurones à travers la voie vestibulospinale latérale de la moelle épinière (Goldberg & Hudspeth, 2000). Cette dernière fait synapse au niveau de la corne ventrale ipsilatérale et serait impliquée dans la production des réponses posturales (Feldman & Orlovsky, 1972; Ladpli & Brodal,

1968). D'autre part, tous les noyaux vestibulaires possèdent des neurones qui projettent vers la formation réticulée et peuvent ainsi activer certaines composantes de la voie réticulospinale (Peterson & Abzug, 1975). Celle-ci possède d'ailleurs un haut degré de collatéralisation axonale avec la voie vestibulospinale (Bresciani et al., 2005; Lemon, 2008). Bref, le complexe des noyaux vestibulaires traite les informations vestibulaires et transfère ses signaux à d'autres centres nerveux pour leur traitement supérieur et vers des voies descendantes contrôlant l'activité musculaire.

1.3.3.6 - La voie vestibulospinale

La voie vestibulospinale est décomposable en deux faisceaux qui voyagent au sein de régions distinctes de la moelle épinière (Figure 1.6). Le faisceau médian prend son origine au niveau de la région rostrale du noyau vestibulaire inférieur ainsi que dans les régions périphériques des noyaux vestibulaires latéral et médian (Akaike, 1973; Rapoport et al., 1977). Il descend dans la moelle épinière au travers du faisceau longitudinal médian pour contrôler les muscles du cou et du tronc (Fukushima et al., 1979; Shinoda et al., 1997; Wilson & Maeda, 1974). Le faisceau latéral, quant à lui, prend son origine au niveau des noyaux vestibulaires latéraux et descend le long de la moelle épinière pour faire synapse au niveau de la lamina VII et VIII du côté ipsilatéral (Lopez et al., 2008). À l'aide de la stimulation électrique directe du faisceau latéral de la voie vestibulospinale chez des chats, il a été démontré que ces projections sont de nature excitatrice sur les motoneurones des extenseurs et de nature inhibitrice sur les motoneurones des fléchisseurs au niveau de la région lombosacrée de la moelle épinière (Grillner et al., 1971; Wilson & Yoshida, 1969).

D'ailleurs, lorsqu'une neurotomie vestibulaire est pratiquée au niveau des afférences vestibulaires, une diminution de l'activité des motoneurones activant le SOL ipsilatéral à la lésion est observée (Ross & Thewissen, 1987). La voie vestibulospinale pourrait ainsi être impliquée dans le tonus musculaire au niveau des membres inférieurs. Cette voie est également capable de moduler l'activité des motoneurones des membres controlatéraux à travers des connexions polysynaptiques qui incluent des neurones commissuraux. Cette modulation des membres controlatéraux est de nature excitatrice sur les extenseurs et peut être excitatrice ou inhibitrice au niveau des fléchisseurs (Hongo et al., 1975).

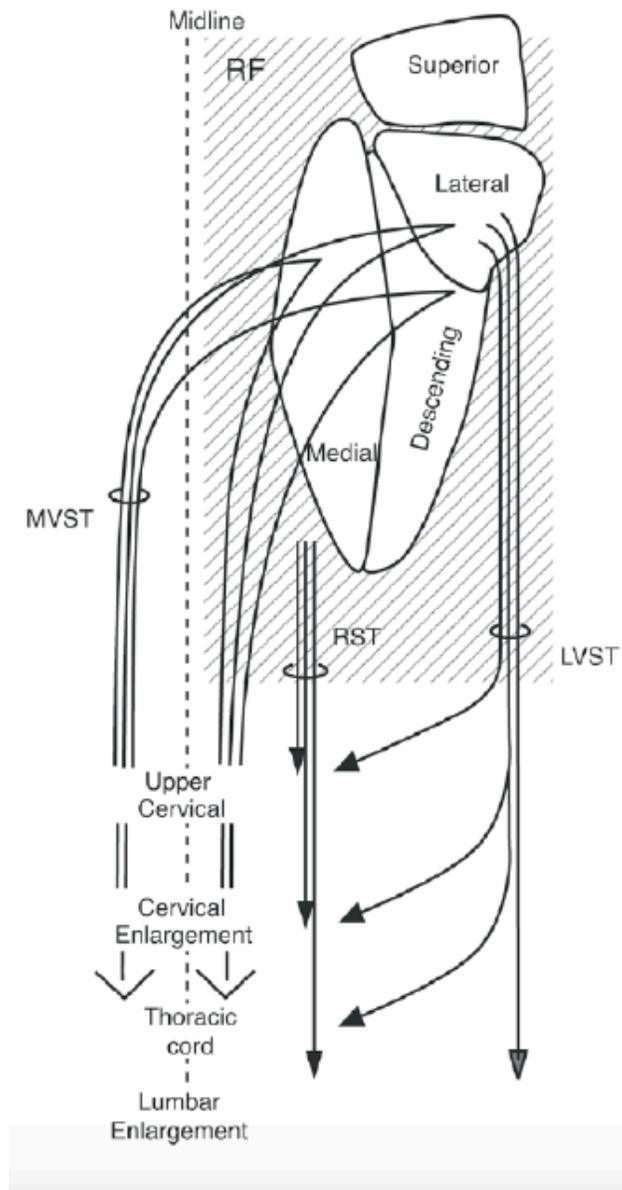


Figure 1.6. Schéma des faisceaux vestibulospinal latéral et médian. Les faisceaux naissent au niveau des noyaux vestibulaires et voyagent au sein de la moelle épinière pour établir des connexions à différents segments spinaux. Les projections de la voie réticulospinale sont aussi schématisées. LVST, faisceau vestibulospinal latéral; MVST, faisceau vestibulospinal médian; RST, faisceau réticulospinal. Illustration tirée de Wilson & Melvill Jones (1979).

1.4 - L'implication du cortex moteur dans le contrôle de l'équilibre

Les systèmes sensoriels décrits précédemment permettent de détecter les perturbations posturales et de déclencher les réponses musculaires qui permettent de maintenir l'équilibre. Ils acheminent les informations sensorielles périphériques vers des centres moteurs supraspinaux, comme le cortex moteur, qui intègrent ces informations afin d'adapter les réponses posturales au contexte environnemental. Les premières données expérimentales suggérant l'implication du cortex moteur dans la production de réponses posturales proviennent d'études menées chez des rats (Brooks, 1933) et des chats (Bard, 1933). Ces études ont démontré que le patron des réponses posturales était inadéquat suite à l'induction de lésions corticales chez ces animaux. Malgré ces observations, l'implication du cortex moteur dans le contrôle de l'équilibre a longtemps été débattue par la suite. Plus récemment, l'enregistrement de neurones au sein du cortex moteur de lapins a révélé que ces neurones étaient actifs lors de la production des réponses posturales (Beloozerova et al., 2003) ce qui corrobore les données expérimentales des autres modèles animaux. Chez l'humain, des troubles d'équilibre et de la posture sont fréquemment observés chez des patients ayant subi un AVC. Ces derniers adoptent régulièrement une posture asymétrique et transfèrent plus de poids sur leur jambe non parétique, ipsilatérale à la lésion (Bohannon & Larkin, 1985). De plus, lorsque ces patients sont soumis à des translations de leur base de support ou à des forces déstabilisantes externes, une asymétrie dans leurs réponses posturales est observée. L'analyse de leurs réponses posturales révèle également qu'elles possèdent une latence plus longue que celle observée chez des sujets sains et que leur

amplitude est inférieure au niveau du membre parétique comparativement au membre non-parétique (Bohannon & Larkin, 1985; Mizrahi et al., 1989).

Chez des humains sains soumis à des perturbations engendrant des réactions posturales, l'utilisation de l'électroencéphalogramme a démontré la présence d'une activité corticale pré et post-perturbation (Adkin et al., 2008; Dietz et al., 1984; Jacobs et al., 2008; Quant et al., 2004). Il est possible d'observer ces activités corticales lors de perturbations imprévisibles et également lorsque les perturbations sont induites par les sujets eux-mêmes. Toutefois, l'activité corticale post-perturbation possède une plus grande amplitude dans la condition où les perturbations ne sont pas auto-initiées (Mochizuki et al., 2009; Mochizuki et al., 2008). Quelques études ont tenté de localiser plus précisément le siège de cette activité corticale post-perturbation. Selon Varghese et al. (2015), elle serait localisée au niveau de la jonction entre le sillon central et la fissure longitudinale et son amplitude maximale serait atteinte juste avant que le COP atteigne son déplacement maximal. Cependant, une étude de Marlin et al. (2014) a déterminé que l'activité corticale suite à une perturbation serait localisée au niveau du gyrus frontal médian. Ces résultats contradictoires peuvent être causés par une différence méthodologique. En effet, les participants de la première étude avaient les yeux fermés lors de l'induction des perturbations (Varghese et al., 2015) alors que ceux de la seconde étude conservaient leurs yeux ouverts (Marlin et al., 2014). En outre, une étude de fMRI de Dieterich et al. (2003b) a identifié le gyrus frontal supérieur droit et le cortex préfrontal dorsomédian gauche comme le centre de l'intégration des informations visuelles et vestibulaires. Considérant ces données, il est fort probable que l'activité corticale post-perturbation dépende des modalités sensorielles disponibles. De

plus, cette activité post-perturbation ne peut pas être associée à la production ou à l'exécution des réponses posturales puisque les sujets qui restent passifs lors d'une perturbation présentent également cette réponse corticale (Quant et al., 2004).

L'utilisation du paradigme de la double tâche nécessitant le recours à l'attention et à la cognition, deux fonctions supérieures associées au cortex, a démontré que l'amplitude des réponses posturales de longue latence est diminuée lorsque des sujets humains et sains exécutent une résolution de problème (Rankin et al., 2000). Cette observation suggère que le cortex est principalement impliqué dans les composantes de longue latence des réponses posturales. Deux études ayant eu recours à la stimulation magnétique transcrânienne (TMS) ont d'ailleurs confirmé cette hypothèse. Dans le cadre de ces études, les circuits inhibiteurs intracorticaux ont été activés à l'aide d'une stimulation de TMS inférieure au seuil moteur afin d'inhiber les cellules pyramidales des représentations des muscles de la jambe au niveau du cortex moteur. Au niveau du TA, l'application d'une stimulation de TMS à 90% du seuil moteur appliquée entre 55 et 85 ms avant l'étirement du muscle a induit une diminution des réponses réflexes de longue latence (van Doornik et al., 2004). Cependant, un effet contraire a été observé au niveau du SOL, où une augmentation des réponses réflexes a été enregistrée 86 ms après l'application d'une stimulation de TMS, également à 90% du seuil moteur (Taube et al., 2006). La voie corticospinale semble donc être spécifiquement impliquée dans les composantes de longues latences des réponses posturales et pourrait aussi participer à leur spécificité musculaire.

Afin de mieux comprendre l'implication du cortex dans le contrôle de l'équilibre, une description de sa physiologie et de ses composantes anatomiques, en lien avec le contrôle des muscles de la jambe, sera réalisée dans les sections suivantes.

1.4.1 - Le cortex moteur primaire

Le cortex moteur primaire (M1) est situé dans la partie postérieure du lobe frontal devant le sillon central qui sépare le lobe frontal du lobe pariétal. Il correspond à l'aire 4 de Brodmann (BA 4) et il est considéré comme étant le siège des mouvements volontaires. Son organisation somatotopique chez l'humain a été révélée à la suite d'études fondées sur la stimulation électrique focale de Penfield (Penfield & Rasmussen, 1950; Woolsey et al., 1952). Ces dernières ont démontré que le cortex moteur primaire d'un hémisphère cortical possède une carte topographique de la musculature controlatérale du corps. La technique de microstimulation intracorticale (ICMS), développée dans les années 60, a permis une analyse plus détaillée de cette cartographie corticale (Penfield & Boldrey, 1937). Cette technique permet de délivrer un courant de faible amplitude directement aux neurones pyramidaux situés dans la couche V de M1. En combinant cette technique à l'enregistrement de l'EMG, on observe qu'une stimulation appliquée au niveau de M1 entraîne l'activation de muscles controlatéraux à l'hémisphère stimulé (Stoney et al., 1968). Ces études ont permis de démontrer que le cortex moteur possède une organisation topographique telle que sa région médiane projette vers les muscles du bas du corps, alors que sa région latérale contrôle les muscles du haut du corps. La représentation des muscles de la jambe se retrouve donc au milieu du sillon central (Cheney & Fetz, 1980).

Cette organisation somatotopique n'est toutefois pas aussi rigide que ce qui a été décrit à l'époque, car même si la ségrégation spatiale des aires associées au contrôle du visage, du membre supérieur et du membre inférieur est bien établie, la représentation de chaque muscle à l'intérieur de ces régions n'est pas exclusive et circonscrite. L'utilisation de traceurs anatomiques a récemment révélé que ces subdivisions anatomiques sont interconnectées et superposées (Lemon, 2008; Rathelot & Strick, 2006). Notamment, les représentations des muscles distaux des membres supérieurs dans M1 sont entremêlées avec celles des muscles plus proximaux. Cette superposition des aires motrices pourrait être le substrat neuronal des synergies fonctionnelles observées lors de l'exécution d'un mouvement impliquant le membre supérieur (McKiernan et al., 1998). De plus, il a été démontré chez le chat (Pappas & Strick, 1981; Schneider et al., 2001) et chez le singe (Gould et al., 1986) qu'un muscle peut posséder plus d'une représentation corticale au sein de M1. Dans un tel cas, les motoneurones qui contrôlent un muscle reçoivent une convergence de signaux provenant de différentes régions corticales (Schieber, 2001). D'autre part, certaines observations expérimentales suggèrent que plusieurs neurones corticospinaux possèdent des projections vers différents muscles. Chez le singe, l'injection d'un traceur antérograde au niveau de neurones corticospinaux a en effet révélé que les ramifications axonales d'une de ces cellules peut faire synapse avec des motoneurones contrôlant des muscles distincts (Shinoda et al., 1981). De plus, les représentations motrices au sein de M1 ne sont pas fixes. Le couplage synaptique entre les neurones des aires motrices permettrait de modifier les cartes motrices au niveau cortical selon l'apprentissage moteur ou des lésions (Dancause et al., 2005; Wittenberg, 2010).

1.4.2 - La voie corticospinale

Chez les primates, les projections du cortex moteur vers la moelle épinière et le tronc cérébral naissent des cellules pyramidales de la couche V de plusieurs aires corticales incluant M1, le cortex prémoteur, l'aire motrice supplémentaire et le gyrus cingulaire (Penfield & Boldrey, 1937). Le prolongement axonal de ces neurones forme les faisceaux corticobulbaires qui font synapse au niveau du tronc cérébral et les faisceaux corticospinaux qui descendent à travers la moelle épinière. Les faisceaux corticospinaux contactent les circuits neuronaux spinaux responsable du contrôle musculaire alors que les faisceaux corticobulbaires influencent indirectement l'activité motrice en agissant sur les voies descendantes du tronc cérébral (Canedo, 1997; Dum & Strick, 2005). Les axones des cellules pyramidales empruntent initialement la capsule interne, un faisceau de matière blanche qui relie le cortex au tronc cérébral, pour rejoindre la portion ventrale du mésencéphale et former les pyramides bulbaires. Les faisceaux corticobulbaires quittent cette voie à différents niveaux du tronc cérébral pour faire synapse avec différentes structures dont la formation réticulée. Les faisceaux corticospinaux, quant à eux, convergent à la base du bulbe rachidien et forment un renflement, la pyramide médullaire. À cet endroit, environ 90% des fibres croisent la ligne médiane pour pénétrer dans les cordons latéraux de la moelle épinière controlatérale où elles forment le faisceau corticospinal latéral (Canedo, 1997; Donoghue & Sanes, 1994; Lawrence & Kuypers, 1968a, 1968b). La décussation de la majorité des faisceaux corticospinaux implique que le cortex moteur gauche contrôle l'activité musculaire du côté droit et vice-versa. Les fibres non décussées forment quant à eux la voie corticospinale ventrale. Elles possèdent des

projections ipsilatérales ou bilatérales à travers des collatérales qui traversent la ligne médiane de la moelle épinière au niveau du segment médullaire qu'elles innervent. Elles contrôlent la musculature axiale et proximale du corps puisque ces fibres naissent au niveau des régions du cortex moteur associées au contrôle du cou et du tronc (Kuypers, 1987; Liu & Chambers, 1964; Ralston & Ralston, 1985).

La majorité des projections de la voie corticospinale latérale fait synapse avec des interneurons spinaux situés dans la substance grise intermédiaire et dans la section latérale de la corne ventrale. La majorité de ces interneurons possèdent des connexions avec les motoneurons alpha et ils participent à la coordination de leur activité. À travers ces connexions, les neurones corticospinaux peuvent influencer l'activité d'un ou plusieurs muscles simultanément (Brinkman & Kuypers, 1973; Kuypers, 1987). Chez les primates uniquement, quelques projections corticospinales possèdent une connexion monosynaptique avec des motoneurons alpha contrôlant les muscles proximaux et distaux des membres inférieurs et supérieurs (Lemon, 2008; Rathelot & Strick, 2006). Ces neurones pyramidaux sont identifiés comme étant des cellules corticomotoneuronales (Kalaska, 2009) et ils participent particulièrement à la réalisation de mouvements fins et indépendants (Rathelot & Strick, 2006, 2009). Au niveau des membres inférieurs, les motoneurons qui contrôlent le TA reçoivent une quantité importante de projections directes de la voie corticospinale. La très grande influence du TA sur le contrôle de la trajectoire du pied, lors de la marche, semble justifier la présence de ces connexions corticomotoneuronales (Petersen et al., 2003).

1.5 - Les interactions vestibulo-corticales

L'implication du système vestibulaire et du cortex moteur dans le contrôle de l'équilibre a été abordée dans les sections précédentes. Leurs composantes anatomiques suggèrent l'existence d'interactions entre ces deux systèmes puisque leurs signaux convergent à différents endroits de l'axe neural, notamment au niveau du tronc cérébral et de la moelle épinière (voir sections 1.3.3.5, 1.3.3.6 et 1.4.2). Des études menées chez des chats à l'aide de la stimulation directe du noyau vestibulaire latéral et du faisceau longitudinal médian (MLF), composé principalement des prolongements axonaux de cellules localisées au niveau de la formation réticulée, ont démontré que ces deux structures font synapses au niveau des circuits spinaux des extenseurs des membres inférieurs (Arshavsky et al., 1978; Gossard et al., 1996; Orlovsky, 1972). De plus, la stimulation de ces structures provoque le même effet sur le patron de locomotion fictive des chats, comme par exemple, une augmentation de l'activité des extenseurs (Leblond et al., 2000). L'utilisation d'un protocole similaire, mais ciblant la voie pyramidale, a révélé que celle-ci possède également des projections vers les circuits spinaux des extenseurs des membres inférieurs (Leblond et al., 2001). Les systèmes vestibulaire et cortical peuvent donc interagir au niveau spinal puisqu'ils possèdent tout les deux des projections axonales vers les mêmes circuits spinaux. D'ailleurs, une étude menée chez les lapins a démontré que l'activation des afférences vestibulaires est capable de moduler le patron de décharge des motoneurones des extenseurs et des fléchisseurs lors de rotation de leur base de support (Hsu et al., 2012). Ces mêmes motoneurones peuvent recevoir également des informations de la voie corticospinale à travers des interneurones puisque celle-ci possède des

projections vers des interneurons spinaux qui connectent directement les motoneurons (voir section 1.4.2). Chez ces deux modèles animaux, il semble donc que les systèmes vestibulaire et cortical peuvent interagir entre eux à travers différents circuits spinaux qui contrôlent les membres inférieurs. D'autre part, la convergence de la voie pyramidale et du MLF a été observée au niveau d'interneurons de la moelle épinière cervicale chez le singe (Riddle & Baker, 2010). L'activation par une stimulation électrique de chacune de ses voies est capable d'engendrer l'excitation d'interneurons situés entre les segments C6 et C8. Étant donné que le faisceau vestibulaire médian (MVST) voyage au sein du MLF, le cortex et le système vestibulaire semble interagir au niveau de la moelle épinière cervicale pour contrôler la musculature des membres supérieurs.

Afin d'étudier les interactions entre le système vestibulaire et le cortex au niveau supraspinal, Wilson et al. (1999) ont mené une étude anatomique chez le chat à l'aide d'un traceur rétrograde (WGA-HRP) injecté au niveau des noyaux vestibulaires médian et latéral. De plus, ils ont combiné cette technique à la stimulation électrique directe afin de mieux détailler les connexions entre ces deux systèmes. L'analyse histologique des tissus corticaux a révélé l'existence de connexions entre ces deux noyaux vestibulaires et plusieurs neurones pyramidaux de la couche V situés principalement dans trois aires corticales au niveau des deux hémisphères. L'analyse cytoarchitecturale de ces aires a permis de les identifier comme étant des régions du cortex somatosensoriel (aires 2 et 3a) et du cortex prémoteur (aire 6). De plus, ces analyses ont révélé que quelques neurones pyramidaux du cortex moteur primaire (aire 4) possèdent également des connexions polysynaptiques avec les noyaux vestibulaires. La stimulation directe de neurones au sein

des aires 2 et 3a a démontré que ces neurones peuvent influencer le patron de décharge des cellules au niveau des noyaux vestibulaires ipsilatéraux à la stimulation. L'existence de projections provenant des aires corticales somatosensorielles (aires 2 et 3a), pré-motrice (aire 6), motrice (aire 5), et du PIVC (aire 7) vers le complexe des noyaux vestibulaires a également été démontrée chez le singe à l'aide d'études morphologiques et électrophysiologiques (Fukushima, 1997; Guldin & Grusser, 1998). De plus, l'ensemble des aires corticales qui projettent vers les noyaux vestibulaires reçoivent également des projections provenant des noyaux vestibulaires (Fukushima, 1997; Guldin & Grusser, 1998). Suite à l'activation électrique du nerf vestibulaire chez le singe, il a été déterminé que les informations vestibulaires prennent entre 3,4 et 8 ms avant de se propager simultanément à l'ensemble de ces régions corticales (Fukushima, 1997).

Chez l'humain, les connexions entre le système vestibulaire et le cortex ont été mise en évidence à l'aide de l'fMRI (Friberg et al., 1985; Lobel et al., 1998) et de la PET (Bottini et al., 1994). Suite à l'activation des afférences vestibulaires par la GVS, une activation de la jonction temporo-pariétal, du sulcus central et du sulcus intrapariétal antérieur est observable. Ces régions corticales sont respectivement les équivalents du PIVC et des aires 3a et 2 chez le singe. De plus, le potentiel évoqué au niveau de ces aires corticales suite à une stimulation électrique du nerf vestibulaire a été enregistré dans une étude de Waele et al. (2001). Cette étude a permis d'observer que les informations vestibulaires prennent environ 6 ms pour voyager entre le nerf vestibulaire et plusieurs aires corticales dont les aires motrices supplémentaires, le cortex pariétal controlatéral et le cortex ipsilatéral temporo-pariétal. Cette courte latence et l'apparition simultanée du

potentiel évoqué dans toutes ces aires démontrent qu'il existe plusieurs circuits neuronaux par lesquels les informations vestibulaires se propagent au niveau des aires corticales. Outre les aires corticales mentionnées précédemment, le système vestibulaire central possède une région corticale dorénavant considérée comme étant le cortex vestibulaire.

D'autre part, une étude menée par Marsden et al. (2005), chez des patients ayant subi un AVC au niveau de l'artère cérébrale moyenne, a mise en évidence l'existence d'une corrélation entre la latence des potentiels moteurs évoqués au niveau du TA et l'asymétrie des réponses posturales induite par la GVS. L'état de la voie corticospinale suite à un AVC semble donc être un indicateur des capacités réactives d'un individu lors de déséquilibres.

1.5.1 - Le cortex vestibulaire

Il n'existe pas de cortex vestibulaire « primaire » exclusivement dédié aux traitements des informations vestibulaires chez les primates ou chez l'humain (Guldin & Grusser, 1998). Par contre, le PIVC est considéré comme étant la région centrale responsable du traitement des informations vestibulaires et de leur intégration avec les informations visuelles et proprioceptives (Brandt et al., 1998b; Dieterich & Brandt, 2008; Marcelli et al., 2009; zu Eulenburg et al., 2012). Des études lésionnelles menées chez l'humain ont d'ailleurs établi qu'une lésion au PIVC est associée à des déficits posturaux (Fukushima, 1997), une désorientation spatiale (Cereda et al., 2002) et une distorsion de l'image corporelle (Karnath & Dieterich, 2006). Des études de fMRI chez l'humain ont permis de mettre en évidence cinq voies relayant les noyaux vestibulaires au PIVC. Deux

de ces voies passent par le noyau sous-thalamique pour rejoindre le PIVC ipsilatéral au noyau vestibulaire d'où elle provient, alors qu'une autre rejoint directement le PIVC sans faire de relais au thalamus. Les deux voies restantes traversent la ligne médiane du corps au niveau du pont, ou du mésencéphale, pour ensuite rejoindre le PIVC controlatéral (Kirsch et al., 2015). Toutefois, d'autres aires corticales reçoivent également des informations vestibulaires dont l'aire 3a qui les intègre avec des informations proprioceptives (Odkvist et al., 1974), le sulcus intrapariétal qui est une aire associative, ainsi que des aires près de la jonction temporo-pariétale et de la scissure centrale (Fredrickson et al., 1966).

Les connexions entre le système vestibulaire et le cortex sont donc multiples et elles démontrent l'existence d'interactions bidirectionnelles entre ces deux systèmes. À travers ces connexions, le système vestibulaire possède la capacité d'influencer l'activité de nombreuses régions corticales. De plus, les informations vestibulaires semblent être traitées par plusieurs aires corticales, dont celles motrices. Ce projet portera donc sur l'étude de l'interaction entre le système vestibulaire et le cortex moteur et plus précisément sur la modulation que peut avoir le système vestibulaire sur les commandes motrices.

1.6 - Les techniques utilisées pour étudier les interactions vestibulo-corticales

Afin d'étudier les interactions entre le système vestibulaire et le cortex, des techniques permettant l'activation de leurs composantes sont nécessaires. Les prochaines sections détailleront celles qui ont été utilisées dans le cadre de ce projet.

1.6.1 - La stimulation galvanique vestibulaire

La GVS consiste à l'application d'un courant électrique à travers des électrodes de stimulation installées derrière les oreilles au niveau de la mastoïde. Ce courant permet d'activer le système vestibulaire afin d'étudier son rôle dans le contrôle de la posture (Fitzpatrick & Day, 2004). Plusieurs types de configuration existent pour la GVS, mais la plus courante est la GVS bipolaire. Cette configuration permet d'appliquer un courant électrique qui voyage entre une anode positionnée derrière une oreille et une cathode positionnée derrière l'oreille opposée (Fitzpatrick et al., 1994; Fitzpatrick & Day, 2004; Fitzpatrick et al., 2002). D'autres variantes de GVS existent et peuvent également être utilisées lors de protocoles expérimentaux dont la GVS binaurale monopolaire (Severac Cauquil et al., 2000) et la GVS unilatérale monopolaire (Kennedy et al., 2004b). Celles-ci consistent à l'application d'un courant électrique entre deux électrodes de même polarité et de l'application d'un courant au niveau d'une seule oreille, respectivement.

La GVS permet de contourner la transduction des informations vestibulaires afin de moduler directement la fréquence de décharge des afférences vestibulaires primaires (Hongo et al., 1971). Plus précisément, le courant appliqué par la GVS altère le niveau de dépolarisation des afférences innervant les organes vestibulaires au niveau de leur cône axonique (Courjon et al., 1987; Goldberg et al., 1984). D'autre part, il semble que les afférences vestibulaires ayant un patron de décharge irrégulier au repos sont particulièrement affectés par la GVS (Goldberg & Hudspeth, 2000). La fréquence de décharges des afférences vestibulaires peut être augmentée ou diminuée dépendamment si le courant hyperpolarise (anode) ou dépolarise (cathode) leur cône axonique. La cathode

induit donc une réponse excitatrice et l'anode une réponse inhibitrice au niveau des afférences vestibulaires (Goldberg et al., 1984). Toutefois, il n'existe pas d'équivalent naturel à la GVS, car l'ensemble des afférences vestibulaires primaires d'un même côté sont modulées de manière identique (Iles & Pisini, 1992b), alors qu'il n'existe aucun stimulus naturel qui peut induire un tel patron de décharge (Kim & Curthoys, 2004). De plus, certaines personnes sont plus sensibles que d'autres à la GVS, car une intensité fixe de stimulation ne provoque pas le même niveau de débalancement à travers plusieurs sujets (Kennedy et al., 2004a; Severac Cauquil et al., 2000).

Chez des individus en position debout, la GVS bipolaire induit une réponse posturale du corps vers le côté de l'anode (Figure 1.7A) (Day et al., 1997; Nashner & Wolfson, 1974). La réponse posturale stéréotypée correspond à une inclinaison du corps qui commence au niveau du cou, suivi du tronc, puis du bassin, jusqu'à l'adoption d'une position statique qui augmente d'amplitude en fonction de l'intensité de la stimulation. Cette inclinaison du corps est interprétée comme une action compensatrice du SNC à une perception illusoire de mouvement en direction de la cathode induite par la GVS (Figure 1.7B) (Orlov et al., 2008; Scinicariello et al., 2001). L'analyse du déplacement du COM démontre un bref déplacement initial en direction de la cathode suivi par un déplacement de plus grande envergure vers l'anode (Coats, 1973). Par ailleurs, la réponse posturale à la GVS dépend de plusieurs facteurs, dont la largeur de la base de support des sujets. Une base de support plus étroite augmente l'amplitude de l'inclinaison alors qu'une large base de support diminue celle-ci (Day et al., 1997). De plus, la direction de l'inclinaison dépend de la position relative de la tête par rapport aux pieds dans le plan transverse (Goldberg et

al., 1984; Lund & Broberg, 1983; Nashner & Wolfson, 1974). Enfin, lorsque la GVS est délivrée chez des sujets assis, la réponse posturale se limite à l'inclinaison des segments du haut du corps (Day & Cole, 2002).

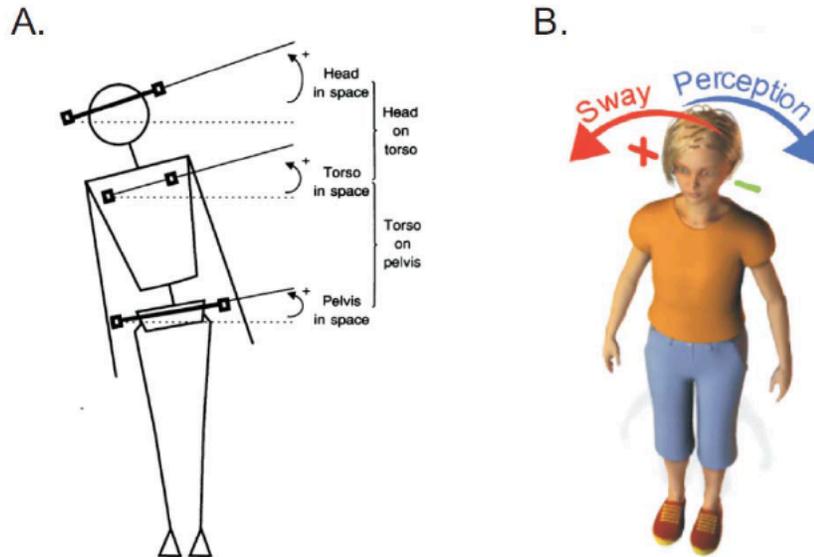


Figure 1.7. L'effet d'une stimulation galvanique vestibulaire binaurale et bipolaire sur la posture et le débalancement ressenti par les sujets. A) La GVS binaurale et bipolaire induit une inclinaison du corps dirigée vers l'anode. B) La réponse posturale du SNC est dirigée vers l'anode (+) afin de compenser pour l'inclinaison perçue du corps vers la cathode (-). Illustration de A tirée de (Day et al., 1997). Illustration de B tirée de (Day & Fitzpatrick, 2005)

Plusieurs études ont caractérisé les réponses musculaires évoquées par la GVS (Britton et al., 1993; Fitzpatrick et al., 1994). Les réponses posturales induites par la GVS possèdent une composante de courte (SLR) et moyenne (MLR) latence et celle de courte latence possède un seuil de stimulation plus élevé (Day et al., 1997). Les délais auxquels il est possible d'observer ces composantes varient à travers les individus. En général, les SLRs et MLRs sont respectivement observables au niveau du bras à 40 et 140 ms et à

environ 60 et 110 ms au niveau des muscles de la jambe (Britton et al., 1993; Fitzpatrick & Day, 2004). Selon l'analyse de ces délais, Fitzpatrick & Day (2004) ont établi que la voie vestibulospinale possède une latence plus longue de 30 ms comparativement à la voie corticospinale. Ce délai serait causé par le temps nécessaire à la GVS avant de pouvoir moduler de manière significative le patron de décharge au repos des afférences vestibulaires. De plus, la différence de latence entre les membres inférieurs et supérieurs suggèrent que les SLRs sont produites par l'activation de structures nerveuses similaires tandis que les MLRs correspondraient à un programme moteur activé par les afférences vestibulaires (Britton et al., 1993). Suite à une stimulation GVS appliquée chez des sujets ayant la tête tournée à droite ou à gauche, un changement réciproque de l'activité musculaire dans l'EMG du SOL et du TA est observable lorsque la polarité de la GVS est inversée (Britton et al., 1993; Fitzpatrick et al., 1994; Watson & Colebatch, 1997). Toutefois, aucune constance n'est observé dans les réponses musculaires des individus qui maintiennent leur tête droite lors de l'application de la GVS (Fitzpatrick et al., 1994). De plus, une stimulation GVS bipolaire appliquée en même temps qu'une inclinaison latérale de la base de support augmente l'amplitude des réponses posturales du côté ipsilatéral à la cathode et inhibe celles du côté de l'anode (Hsu et al., 2012).

Dans le cadre de ce projet, la GVS bipolaire sera utilisée pour activer le système vestibulaire à travers ses afférences primaires. Selon la position adoptée par les sujets, l'application de la GVS provoquera la perception d'un débalancement latéral. Les réponses musculaires qu'elle induira dans les muscles de la jambe seront caractérisées à l'aide de l'EMG. De plus, son application à différents délais avant ou après l'application de la TMS

permettra d'observer la modulation que peut exercer le système vestibulaire sur les commandes de la voie corticospinale qui ciblent les muscles de la cheville. La GVS sera donc utilisée comme stimulus conditionnel à la TMS afin d'étudier les interactions vestibulo-corticales qui sous-tendent le contrôle de la posture chez les sujets sains.

1.6.2 - La stimulation magnétique transcrânienne

La TMS est une technique non invasive et non douloureuse qui permet de stimuler les éléments excitables et particulièrement en profondeur du corps, mais qui est principalement utilisée afin de moduler l'activité des neurones corticaux. Elle a été introduite pour la première fois comme technique expérimentale en 1985 dans un laboratoire d'Angleterre (Barker et al., 1985). Elle a rapidement remplacé la stimulation électrique transcrânienne (TES) qui nécessitait un courant de haut voltage induisant une contraction musculaire des muscles du cuir chevelu et une grande douleur chez les sujets (Terao & Ugawa, 2002). La TMS fonctionne selon les principes de l'induction électromagnétique qui désignent la production d'effets électriques à partir de champs magnétiques. Ces principes ont été décrits empiriquement par Faraday et ils ont été confirmés mathématiquement par James Clerk Maxwell (Martens et al., 2013). Brièvement, l'induction électromagnétique consiste en la génération d'un courant électrique, dans un milieu conducteur, à partir d'un champ magnétique lui-même généré par un courant électrique voyageant à travers un fil. Ce concept, mis en pratique dans la technique de la TMS, est capable d'induire une dépolarisation des neurones qui se situe sous la bobine de cuivre utilisée pour générer un champ magnétique de très courte durée (Terao & Ugawa,

2002). Le champ magnétique induit varie proportionnellement en fonction du courant, de la surface et de la forme de la bobine ainsi que du nombre de tours de fils enroulés dans la structure de la bobine. Quant au courant électrique induit dans le cerveau par le champ magnétique, il varie proportionnellement en fonction de la variation de l'intensité du champ magnétique. Actuellement, les stimulateurs et bobines employés sont capables de générer un champ magnétique maximum de 1,5 à 2,0 Tesla en 150 μ s et qui retourne à une valeur neutre dans la milliseconde suivante (Rothwell, 1997). Ces caractéristiques leur permettent de stimuler des neurones corticaux situés jusque dans la couche VI, ou entre 1,5 et 2 cm sous la surface du crâne (Epstein et al., 1990; Rudiak & Marg, 1994). Puisque la voie corticospinale naît au niveau de la couche V du cortex moteur (voir section 2.3.1), la TMS permet donc d'activer cette composante du système cortical.

En général, trois types de bobines qui se distinguent par leur forme sont utilisés en laboratoire. Leur forme spécifique affecte la distribution spatiale du champ magnétique qu'elle génère au niveau du cortex. Les bobines de forme circulaire et plate de 80 à 100 mm de diamètre génèrent un champ magnétique en forme de cloche ayant une amplitude maximale au niveau du centre de l'anneau. Le champ magnétique induit diminue rapidement en s'éloignant en périphérie. Malgré leur grand pouvoir de pénétration, ces bobines sont très peu sélectives spatialement, car elles recrutent un nombre substantiel d'éléments neuronaux (Valero-Cabre et al., 2011). Les deux autres types de bobines ont une configuration en forme de huit puisqu'elles sont constituées de deux bobines circulaires positionnées une à côté de l'autre. Ces deux bobines sont traversées par un courant électrique qui se propage dans des directions opposées. Cet agencement leur permet

d'induire un courant électrique d'une amplitude deux fois plus grande sous la jonction des anneaux (Rothwell, 1997) et circonscrit à une aire de 1 à 2 cm² (Thielscher & Kammer, 2004). Alors que dans un des modèles en huit les anneaux sont situés dans le même plan horizontal, les anneaux du second modèle sont légèrement incurvés de manière à former un cône qui épouse mieux la forme du crâne, d'où son nom : bobine en cône. Ce dernier modèle possède la capacité de stimuler des régions corticales plus profondes comme la représentation des muscles des jambes au niveau du cortex moteur primaire (Pascual-Leone et al., 2001). Pour ce projet, une telle bobine sera utilisée puisque les interactions vestibulo-corticales sont étudiées dans les muscles de la cheville et que leur représentation, au niveau du cortex moteur primaire, se retrouve dans la fissure longitudinale du cerveau humain (voir Section 1.4.1).

La TMS induit un courant qui voyage parallèlement à la surface du cerveau quand la bobine est positionnée tangentielle au crâne du sujet (Day et al., 1989). L'orientation du courant induit au niveau du cortex peut être sélectionnée afin qu'il voyage de l'avant vers l'arrière du crâne, soit en direction antéropostérieure ou en sens opposé, en direction postéroantérieur. Cette variable est facilement contrôlable en pivotant la bobine d'un angle de 180 degrés par rapport à un axe perpendiculaire au site de stimulation. Il a été démontré qu'un courant voyageant en direction postéroantérieur réduit le seuil moteur (MT) nécessaire pour induire un potentiel moteur évoqué (MEP) avec une impulsion simple de TMS (Kammer et al., 2001).

Le MT est un élément important à déterminer lorsque la TMS est appliquée au niveau du cortex moteur d'un individu. Il correspond à la plus petite quantité d'énergie

électrique requise afin d'évoquer une contraction observable sur l'EMG au niveau du muscle controlatéral ciblé par la TMS (McConnell et al., 2001). Cette valeur varie considérablement d'un individu à un autre et même d'un muscle à un autre chez un même individu. Elle est rapportée en fonction du pourcentage de l'intensité maximale du stimulateur et elle permet ainsi de normaliser l'intensité de la stimulation utilisée d'un sujet à l'autre. En général, le MT correspond à la plus faible intensité de stimulation requise pour produire des MEPs d'amplitude supérieure à 50 μ V dans au moins 5 sur 10 essais consécutifs dans un muscle au repos (Rossini et al., 1994; Sohn & Hallett, 2004) ou d'amplitude supérieure à 100 μ V dans un muscle contracté (Rossini et al., 2015). Le MT dépend principalement du niveau d'excitabilité des neurones de M1 et donc de l'état physiologique des axones cortico-corticaux ainsi que de leurs contacts synaptiques excitateurs avec les neurones corticospinaux (Ziemann, 2003). La contraction volontaire du muscle ciblé provoque une augmentation de l'excitabilité des neurones et peut ainsi réduire jusqu'à 25% le MT de ce muscle (Rothwell et al., 1991).

Les travaux en électrophysiologie animale ont démontré qu'une salve d'ondes dans la moelle épinière est générée suite à une impulsion de TMS au niveau de M1 (Amassian et al., 1987). Chez le singe, l'enregistrement direct de la voie pyramidale, à l'aide d'une électrode positionnée à la surface dorsolatérale de la moelle épinière, révèle qu'une série de potentiel d'action est produite lorsque le cortex moteur est activé par la TMS. L'onde ayant la plus courte latence est le résultat de l'activation directe des cellules corticospinales au niveau de leur segment initial. Cette onde est nommée onde D, dérivé de l'expression « D-wave » signifiant onde directe. En augmentant l'intensité de la stimulation, jusqu'à cinq

autres ondes, à des intervalles de 1,5 à 2 ms, peuvent être enregistrées par la suite (Amassian et al., 1987; Di Lazzaro et al., 1998). La nomenclature de ces ondes, onde I, dérive de l'expression « I-waves » signifiant onde indirect. Ils sont nommés I1, I2, I3, I4 et I5 dépendamment de leur ordre d'apparition. Ces ondes supplémentaires sont attribuables à la stimulation indirecte des neurones pyramidaux à travers des connexions cortico-corticales (Kernell & Chien-Ping, 1967; Patton & Amassian, 1954). La TMS recruterait préférentiellement les neurones corticospinaux de manières indirectes (Di Lazzaro et al., 1998; Nakamura et al., 1996). L'orientation des neurones cortico-corticaux, dans le plan horizontal, faciliterait leur recrutement par les courants électriques horizontaux induits par le champ magnétique créé par la TMS (Day et al., 1989).

Ces ondes qui descendent à travers la voie corticospinale s'additionnent au niveau des cellules de la corne antérieure de la moelle épinière. Leur sommation, au niveau des motoneurones alpha, provoque la contraction d'un ou plusieurs muscles controlatéraux à l'hémisphère stimulé, sous forme de MEP (Patton & Amassian, 1954). Cette réponse motrice peut être enregistrée et visualisée au niveau de l'EMG à l'aide d'électrodes de surface. Son amplitude et sa latence renseignent sur le niveau d'excitabilité de la voie corticospinale et du niveau d'excitabilité des motoneurones. Dans plusieurs cas d'atteintes neurologiques, l'enregistrement des MEPs permet d'évaluer l'état des voies corticospinale et corticobulbaire (Abbruzzese & Trompetto, 2002; Rossini & Rossi, 2007).

Dans le cadre de ce projet, la TMS sera utilisée afin d'activer les muscles de la cheville droite et préférentiellement le SOL droit à travers la voie corticospinale. Le MEP sera enregistré à l'aide de l'EMG et la variation de son amplitude, avec et sans

conditionnement par la GVS, sera quantifiée. La modulation que l'activation des afférences vestibulaires exerce sur les commandes motrices corticospinales émanant du cortex moteur pourra donc être observé.

1.7 - Les autres voies descendantes impliquées dans le contrôle musculaire

Chez les animaux, le cortex projette des connexions vers les noyaux rouges situés au niveau du tronc cérébral (Lawrence & Kuypers, 1968b). Ces noyaux donnent naissance à la voie rubrospinale qui voyage dans la partie dorsale des colonnes latérales de la moelle épinière. À travers ses projections spinales, cette voie est impliquée dans le contrôle musculaire et pourrait donc transmettre des commandes corticales et ainsi participer aux interactions vestibulo-corticales. Toutefois, puisque la voie rubrospinale est pratiquement absente chez l'humain, elle ne sera pas décrite dans les sections suivantes (Nathan & Smith, 1982).

Une seconde structure du tronc cérébral, la formation réticulée, reçoit des projections de la part du système vestibulaire et du cortex (section 1.3.3.5 et 1.4.1). Elle pourrait donc être un siège de l'intégration des informations vestibulaires et corticales. De plus, elle donne naissance à la voie réticulospinale qui est impliquée dans le contrôle musculaire. À travers ses projections spinales, cette voie pourrait être impliquée dans les interactions vestibulo-corticales qui seront étudiés. Une description de cette voie sera

réalisée dans la section suivante puisqu'elle est présente chez l'humain (Nathan et al., 1996).

1.7.1 - La voie réticulospinale

La voie réticulospinale provient de la formation réticulée située au niveau du tronc cérébral entre les grands faisceaux ascendants et descendants. À travers des connexions di- ou polysynaptiques, les neurones de cette structure reçoivent des signaux corticaux, vestibulaires et cutanés (Peterson & Fempel, 1971). D'ailleurs, tous ces signaux possèdent un effet excitateur suivi par une longue période de dépression et peuvent converger sur un même neurone. Chez le primate, une étude anatomique menée à l'aide de traceurs fluorescents a révélé que la majorité des fibres corticales qui fait synapse au niveau de la formation réticulée proviennent du cortex moteur (Keizer & Kuypers, 1989). Considérant l'implication du cortex moteur dans la planification et l'exécution des mouvements volontaires, les nombreuses connexions qu'il possède avec la formation réticulée suggèrent qu'elle pourrait également être impliquée ces tâches. Une activité neuronale a d'ailleurs été observée dans la formation réticulée lors de la réalisation de mouvements d'atteintes chez le singe (Buford & Davidson, 1996) et chez le chat (Schepens & Drew, 2003). Au niveau médullaire, les prolongements axonaux formant la voie réticulospinale voyagent à travers le segment médial de la moelle épinière et se retrouvent majoritairement du côté ipsilatéral à leur origine. Chez l'humain, l'étude de lésions médullaires a permis de mieux définir le parcours anatomique de la voie réticulospinale. À mesure que ces fibres descendent à travers la moelle épinière, elles se déplacent des régions antérieures vers des zones plus

postérieures (Nathan et al., 1996). Toutefois, la quantité de faisceaux réticulospinaux diminue grandement sous le renflement cervical (Peterson & Felpel, 1971) et leur localisation au sein de la moelle épinière suggère qu'ils sont essentiellement impliqués dans le contrôle des muscles proximaux et axiaux (Kuypers, 1981; Matsuyama et al., 1997).

Initialement, l'implication de la formation réticulée dans les commandes motrices envoyées à plusieurs membres et aux muscles du cou a été suggérée suite à l'enregistrement du patron de décharge de ses neurones chez des chats lors de la locomotion (Drew et al., 1986). La contribution de la formation réticulée dans la régulation de l'activité musculaire des fléchisseurs et des extenseurs a par la suite été démontrée, chez le chat anesthésié au repos, à l'aide de la microstimulation répétitive de ses neurones (Drew & Rossignol, 1990). Suite à une telle stimulation, des patrons spécifiques de mouvement accompagnés par une rotation de la tête du côté de la stimulation ont été observés. Ces derniers sont composés d'une flexion du coude et du genou du côté ipsilatéral à la stimulation et d'une extension de ces deux articulations du côté controlatéral. La formation réticulée possède donc la capacité de réguler simultanément l'activité musculaire des fléchisseurs et extenseurs de plusieurs membres. Cette régulation est toutefois dépendante du contexte puisque lors de la locomotion, la stimulation de la formation réticulée engendre un patron d'activité musculaire distinct. En effet, il est possible d'observer chez des chats non anesthésiés une facilitation de l'activité musculaire au niveau des fléchisseurs des membres ipsi- et controlatéraux ainsi qu'une inhibition de l'activité musculaire au niveau des extenseurs des membres ipsilatéraux (Drew, 1991; Matsuyama et al., 2004).

Chez l'humain, plusieurs observations suggèrent que la formation réticulée est responsable de la production du réflexe de sursaut (« startle reflex ») (Brown et al., 1991; Vidailhet et al., 1992) et qu'il est possible d'utiliser ce réflexe pour étudier le rôle de la formation réticulée dans le contrôle des muscles proximaux. L'interaction entre la formation réticulée et le cortex a donc été étudiée à l'aide du réflexe de sursaut combiné à l'activation de la voie corticospinale par la TMS (Fisher et al., 2004). L'application de la TMS 50 ms après celle d'un stimulus sonore auquel le patient a été habitué révèle que la formation réticulée possède la capacité d'inhiber l'induction de MEPs au niveau des muscles proximaux (Fisher et al., 2004). Ces résultats démontrent qu'il existe des interactions entre le cortex et la formation réticulée dans le contrôle des muscles proximaux chez l'humain.

Considérant que les signaux vestibulaires (Goldberg & Hudspeth, 2000; Peterson & Abzug, 1975) et corticaux (Heffner & Masterton, 1983) convergent vers la formation réticulée, l'interaction entre ces deux systèmes pourrait avoir lieu au sein de cette structure. De plus, comme elle donne naissance à la voie réticulospinale qui est impliquée dans le contrôle musculaire, la formation réticulée pourrait participer aux interactions qui seront observés dans le cadre de ce projet.

1.8 - Les circuits spinaux

Le système vestibulaire et le cortex possèdent des projections vers la moelle épinière à travers leur composante motrice respective, la voie vestibulospinale et la voie

corticospinale. Avant d'être transmis aux motoneurones qui contrôlent l'activité musculaire, les signaux de ces deux systèmes peuvent donc interagir entre eux au niveau médullaire. Par contre, les circuits neuronaux de la moelle épinière sont complexes et très difficiles à étudier chez l'humain. Ils sont composés d'interneurones qui intègrent les informations sensorielles périphériques avec les commandes motrices supraspinales (Baldissera et al., 1981). Ces interneurones sont situés tout juste en amont des motoneurones et ils sont responsables d'actualiser les commandes descendantes en fonction des informations périphériques (Didier, 2004). Cette actualisation serait tellement importante pour le contrôle moteur qu'elle est considérée comme étant le mécanisme fondamental de l'intégration sensorimotrice (Schomburg, 1990). Suite à l'intégration des signaux qui convergent vers les interneurones, ces derniers sont capables de moduler le niveau d'excitabilité des motoneurones afin que les muscles qu'ils contrôlent produisent des réponses posturales adéquates.

L'intégration des informations sensorielles et motrices au niveau médullaire est réalisée à travers différents mécanismes neuronaux. Parmi ces mécanismes, on retrouve l'inhibition réciproque qui est importante pour la coordination de l'activité musculaire et articulaire (Crone et al., 1987). Ce mécanisme repose sur un circuit neuronal disynaptique qui comporte un interneurone inhibiteur Ia (Eccles et al., 1956). L'activation de ce dernier produit des potentiels postsynaptiques inhibiteurs qui suppriment l'activation des motoneurones alpha du muscle antagoniste au muscle activé par ses afférences Ia (Nielsen & Kagamihara, 1992). Plusieurs sources peuvent activer les interneurones Ia dont les voies vestibulospinale (Grillner & Hongo, 1972) et corticospinale ainsi que les afférences

sensorielles provenant des fuseaux neuromusculaires, des articulations et des récepteurs cutanés (Hultborn et al., 1976a). L'importance de l'inhibition réciproque au maintien de la posture a été démontrée à travers sa modulation lors de la marche (Petersen et al., 1999) de même que lors de tâches posturales (Nielsen & Kagamihara, 1992). L'inhibition réciproque est donc capable d'inhiber les motoneurones d'un muscle antagoniste à un mouvement afin de réduire son niveau d'activité et de faciliter le mouvement en cours (Knikou, 2008).

Plusieurs autres mécanismes neuronaux participent à l'intégration des informations sensorielles et motrices au niveau de la moelle épinière dont l'inhibition récurrente et l'inhibition homonyme par les afférences Ib. Le niveau d'excitabilité des motoneurones est donc influencé par plusieurs types d'interneurones distincts. Le réflexe de Hoffmann (réflexe-H) est un outil neurophysiologique qui permet de déterminer le changement d'excitabilité des motoneurones chez l'humain et il sera décrit dans la section suivante.

1.8.1 - Le réflexe de Hoffmann

Dans le cadre de ce projet, le réflexe-H a été employé afin d'étudier l'impact de la GVS sur les circuits spinaux impliqués dans le contrôle de l'équilibre. Initialement décrit par Hoffmann en 1928 (Palmieri et al., 2004), le réflexe-H a principalement permis de décrire l'influence des projections monosynaptiques des afférences primaires sur l'activation des motoneurones alpha (Magladery et al., 1951). Dorénavant, il est considéré comme un outil neurophysiologique qui permet d'étudier l'influence de différentes

afférences, autant supraspinales que périphériques, sur les circuits spinaux lors de diverses tâches motrices comme le contrôle postural (Hultborn, 2006).

Le réflexe-H et la réponse motrice (onde M) sont évoqués à l'aide de l'activation électrique d'un nerf mixte. L'amplitude de l'onde M reflète la proportion d'axones de motoneurones qui est activée par le stimulus électrique (Tucker et al., 2005). Quand au réflexe-H, il est considéré comme étant l'analogie électrique du réflexe myotatique d'étirement. En effet, la stimulation électrique permet de court-circuiter les fuseaux neuromusculaires et d'activer les afférences Ia du nerf mixte afin d'exciter les motoneurones alpha et provoquer la contraction réflexe du muscle innervé (Edamura et al., 1991). Cette contraction correspond au réflexe-H et elle varie en amplitude en fonction de l'excitabilité des motoneurones alpha du muscle cible (Misiaszek, 2003). Cette modulation du réflexe-H nous renseigne donc sur l'effet excitateur des fibres Ia sur les motoneurones visés (Pierrot-Deseilligny & Mazevet, 2000). Toutefois, des mécanismes pré et postsynaptiques peuvent également moduler l'amplitude du réflexe-H (Knikou, 2008; Pierrot-Deseilligny & Mazevet, 2000). Les circuits spinaux composés des interneurones et des motoneurones décrits précédents (voir section 1.8) sont des exemples de mécanismes pré- et postsynaptiques qui peuvent influencer l'amplitude des réponses réflexes évoquées à l'aide du réflexe-H. D'autre part, l'inhibition présynaptique, comme son nom l'indique, est un mécanisme présynaptique qui est capable d'inhiber le réflexe-H en diminuant la quantité de neurotransmetteurs libérés dans la fente synaptique (Rudomin, 1990).

1.9 - Objectifs et hypothèses

Plusieurs études ont mis en évidence l'importance du système vestibulaire, visuel et somatosensoriel dans le maintien de l'équilibre (Horak, 2006). L'intégration de leurs informations permet au SNC de construire une représentation interne du corps dans l'espace et de produire des réactions posturales adéquates. Récemment, des données expérimentales ont démontré que le cortex était également impliqué dans la production des réponses posturales (Adkin et al., 2006). Toutefois, la nature des interactions qui existent entre ces systèmes est très peu étudiée dans le cadre de tâches fonctionnelles. D'un point de vue anatomique, il existe de nombreuses connexions à différents niveaux de l'axe neural entre le système vestibulaire et le cortex. À l'aide de l'imagerie, il a été démontré que le patron d'activation des aires corticales impliquées dans le traitement des informations vestibulaires est modifié à travers différentes atteintes périphériques du système vestibulaire (Dieterich & Brandt, 2010). De plus, les personnes ayant subi un AVC au niveau cortical démontre une atteinte à la voie vestibulospinale (Marsden et al., 2005). Ces observations suggèrent qu'il existe des interactions vestibulo-corticales qui pourraient être essentielles au maintien de l'équilibre chez l'humain.

Ainsi, l'hypothèse de recherche est que l'activation du système vestibulaire modulera les commandes corticospinales aux délais correspondants aux réponses vestibulaires (SLR et MLR) et que ces modulations seront dans le même sens que les réponses vestibulaires observées. L'objectif de l'étude est de caractériser le décours temporel et la nature des interactions entre le système vestibulaire et le cortex moteur

primaire qui sous-tendent les réponses posturales chez les sujets sains lors de la station debout. Spécifiquement, l'étude déterminera la modulation qu'exerce le système vestibulaire sur les commandes de la voie corticospinale au niveau des muscles de la cheville. Elle sera réalisée en activant les afférences vestibulaires à l'aide de la GSV à différents délais avant ou après l'activation de la voie corticospinale à l'aide de la TMS. Dans un deuxième temps, nous tenterons de déterminer à quel niveau de l'axe neural ont lieu ces interactions en évaluant l'effet de la GVS sur les motoneurones à l'aide de l'analyse du niveau de l'EMG de base et du réflexe-H.

Chapitre 2 : Vestibulocortical interactions underlying balance control in healthy subjects

Soumission du manuscrit prévu dans la revue *Journal of Physiology*

Auteurs :

Jean-François Nepveu ^{1,2}

Jean-Pierre Gossard ¹

Dorothy Barthélemy ^{2,3}

¹Département de Neurosciences, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Canada

²Laboratoire de neurophysiologie humaine, Centre de recherche interdisciplinaire en réadaptation du Montréal métropolitain (CRIR), site du Centre intégré universitaire de santé et de services sociaux (CIUSSS) du Centre-Sud-de-l'île-de-Montréal, Canada

³École de réadaptation, Faculté de Médecine, Université de Montréal, Canada

2.1 - Avant-propos

Les auteurs de l'article 'Vestibulocortical interactions underlying balance control in healthy subjects' sont dans l'ordre : Jean-François Nepveu, Jean-Pierre Gossard, Dorothy Barthélemy.

L'article sera prochainement soumis à la revue *Journal of Physiology*

L'auteur principal confirme avoir participé aux étapes suivantes : mise en place du protocole, recrutement des sujets, collectes et analyses des données, description et interprétations des résultats, rédaction de l'article scientifique

Dr Jean-Pierre Gossard a apporté son point de vue et ses conseils lors de la mise en place du protocole et à la présentation des résultats.

Dre Dorothy Barthélemy a supervisé l'ensemble de l'étude, à toutes les étapes.

2.2 - Abstract

The vestibular system and motor cortex are important for balance control, yet how those structures interact to maintain stable balance is largely unknown. The aim of this study was to characterize interactions between motor cortex and vestibular system during standing. Fourteen healthy subjects stood on a force platform, head facing forward and eyes closed. EMG activity of soleus (SOL), tibialis anterior (TA) and peroneus longus (PERL) were recorded in the right leg. Galvanic vestibular stimulation (GVS; 3.5 mA, 200 ms) was applied with cathode behind the right or left ear at different interstimulus intervals (ISIs) before and after transcranial magnetic stimulation ($1.2 \times$ threshold) that elicited motor evoked potentials (MEPs) in the muscles recorded. With the cathode on the right, MEPs in SOL were inhibited at 40 and 130 ms and MEPs in TA were facilitated at 110 ms. With the cathode on the left, MEPs were facilitated in SOL at 50 ms, in TA at -10 ms and in PERL at 0 ms. The location of these interactions within the neuraxis was then estimated based on the ISI and by comparing the effect of GVS on MEP, on EMG and on the H-reflex. With the cathode on the right, convergence was occurring at the spinal cord level for both SOL and TA, either at the motoneuronal (when effect on EMG and MEP were similar) or premotoneuronal level. With the cathode on the left, convergence on SOL was occurring at motoneuronal level, but at supraspinal levels for TA and PERL. Data suggest that the vestibular system can modulate corticospinal output at different levels of the neuraxis.

2.2.1 - Acknowledgements

This research is supported by NSERC. The authors wish to thank Daniel Marineau for the help with the set-up and Guillaume Elgbeili for the statistics, as well as Loyda Jean-Charles, Ann-Julie Côté, Thérésa Kashala and Zoé Miranda for assistance with data collection.

2.3 - Introduction

Deficits in balance control in aging individuals (Duncan et al., 1993; Lajoie et al., 1996) and following lesions of the central nervous system are a leading cause of increased risk of falls, impaired function and decreased autonomy (Amatachaya et al., 2011; Canning et al., 2014; Davenport et al., 1996; Stolze et al., 2004; Weerdesteyn et al., 2008). Balance control requires the integration of somatosensory, visual and vestibular information (Horak, 2006) and supraspinal neuronal networks were shown to be important for the integration of these inputs to enable appropriate balance reactions (Lajoie et al., 1993). Notably the vestibular system helps maintain body and head orientation in space (Wardman & Fitzpatrick, 2002) and is involved in the production of postural response following a perturbation (Horak, 2009). It has been shown that the motor cortex is also shown to be involved in the production of postural responses during quiet standing (Beloozerova et al., 2003; Taube et al., 2006). Although both the cortical and vestibular systems are involved in maintaining an upright stance, their specific functions in human balance are far from clear. Notably, we still do not know how these neuronal networks located in different regions of

the neuraxis interact with each other. This information is essential because in everyday life these networks do not act independently of each other but, rather, are likely to influence each other in order to generate the proper balance reactions. Hence, the purpose of the present study is to investigate vestibulo-cortical interactions underlying balance control during standing in healthy humans.

Vestibulo-cortical interactions have been assessed in detail in animal models. Studies in cats and primates using neuron recordings and tracer injections have revealed that many cortical areas are receiving information from the vestibular nuclei, such as parieto-insular vestibular cortex (PIVC), primary motor cortex (M1) and primary somatosensory cortex (Fukushima, 1997; Guldin & Grusser, 1998; Sarkisian, 2000). Electrophysiological studies in cats have also shown that somatosensory and premotor areas are projecting to the median and lateral vestibular nuclei (Wilson et al., 1999). Through these multiple bidirectional connections, the vestibular and cortical systems have the potential to modulate each other's output at a supraspinal level. Moreover, both structures are projecting to the reticular formation (Peterson & Felpel, 1971) which is important in muscular control and might be involved in mediating vestibulo-cortical interactions at a brainstem level. Convergence between corticospinal tract (CST) and vestibulospinal pathways was also found at a spinal level. In the lumbar spinal cord of cats, convergence was observed on interneurons of some pathways (reciprocal inhibition; Hultborn et al., 1976a) but absent in others (Leblond et al., 2001; see Jankowska, 2008). In macaques, convergence between the medial longitudinal fasciculus (MLF), which include vestibulospinal, reticulospinal and tectospinal fibers, and of pyramidal tract was observed

in the cervical spinal cord (Riddle & Baker, 2010). Together, these studies suggest that interactions between vestibular and cortical systems are present and occur at different levels of the neuraxis.

Recent studies indicate such interactions exist in humans. de Waele et al. (2001) showed that direct electrical stimulation of the vestibular portion of the VIIIth nerve (intraoperative set-up) could evoke potentials at the cortical level, notably in the PIVC. fMRI studies further showed that five different pathways could relay the vestibular nuclei to the PIVC: Three were ipsilateral, two of which were passing through the subthalamic nuclei, while and the two others were crossing the midline (Kirsch et al., 2015). Furthermore, after acute unilateral or bilateral vestibular lesions, PET and fMRI studies revealed changes in processing patterns of sensory modalities in the visual, somatosensory and auditory cortices (Dieterich & Brandt, 2010). Electrophysiological studies further show that patients with a stroke at the level of the middle cerebral artery have asymmetrical responses to galvanic vestibular stimulation that were correlated to balance deficits, suggesting impairment of the vestibulospinal output (Marsden et al., 2005). These experimental observations suggest that interactions between vestibular and cortical system are also present in humans and are important for balance control.

In the current study, we investigated the modulation of CST output by the vestibular afferents during upright standing. Stable upright standing is dependent on controlled activation of muscles acting at the ankle, more precisely the soleus (SOL) and its antagonist, the tibialis anterior (TA; Fitzpatrick et al., 1994b). Previous studies have demonstrated that vestibular reflexes were involved in body sway during standing (Bacsi &

Colebatch, 2005), and that cortical output (motor evoked potential induced by transcranial magnetic stimulation) was increased during normal standing compared with supported upright stand (Tokuno et al., 2009). Our hypothesis is that stable upright standing requires significant interactions between the vestibular and cortical systems and that the activation of the vestibular system will modulate the corticospinal commands at delays corresponding to vestibular responses. In addition, modulations of the corticospinal output should be in the same direction as the one observed for the vestibular responses. The specific objective of this study is to determine the time course and nature of the modulation exerted by the vestibular system, using bipolar galvanic stimulation (GVS; conditioning stimulation) on the motor cortex output using transcranial magnetic stimulation (TMS; test stimulation) over the representation of the right SOL in the primary motor cortex. Parts of these results have been presented in abstract form (Nepveu et al., 2015).

2.4 - Methods

2.4.1 - Subjects

Fourteen right-handed subjects (6 men and 8 women) between 20 and 35 years of age (mean 24.7 ± 4.4 years) participated in this study. Right-handed subjects were chosen based on evidence suggesting lateralization of vestibular function (Dieterich et al., 2003). Handedness was confirmed using the Edinburgh test (Oldfield, 1971). Participants received oral and written information and then gave their written consent to the study. The

experimental protocol was approved by the local ethics research board of Centre for Interdisciplinary Research in Rehabilitation (CRIR) and was in accordance with the Declaration of Helsinki. Subjects were excluded if they had: history of a brain injury or seizures; neurological or orthopedic disorder; family history of seizures; pregnancy; heart disease; cardiac pacemaker, or if they were taking medication that could have important effect on cortical excitability (e.g. epileptic or psychoactive drugs; Rossi et al., 2009).

2.4.2 - Experimental design

Each subject took part in 2 sessions of 2 and a half hour. In the first part of each session, the participant was instructed on the task (standing; Fig. 2.1A) and parameters of stimulation were determined for the H-reflex, the GVS and the TMS. Then, the modulation of GVS on MEP and on H-reflex was investigated (Fig. 2.1B). Each part of those sessions is described in detail below.

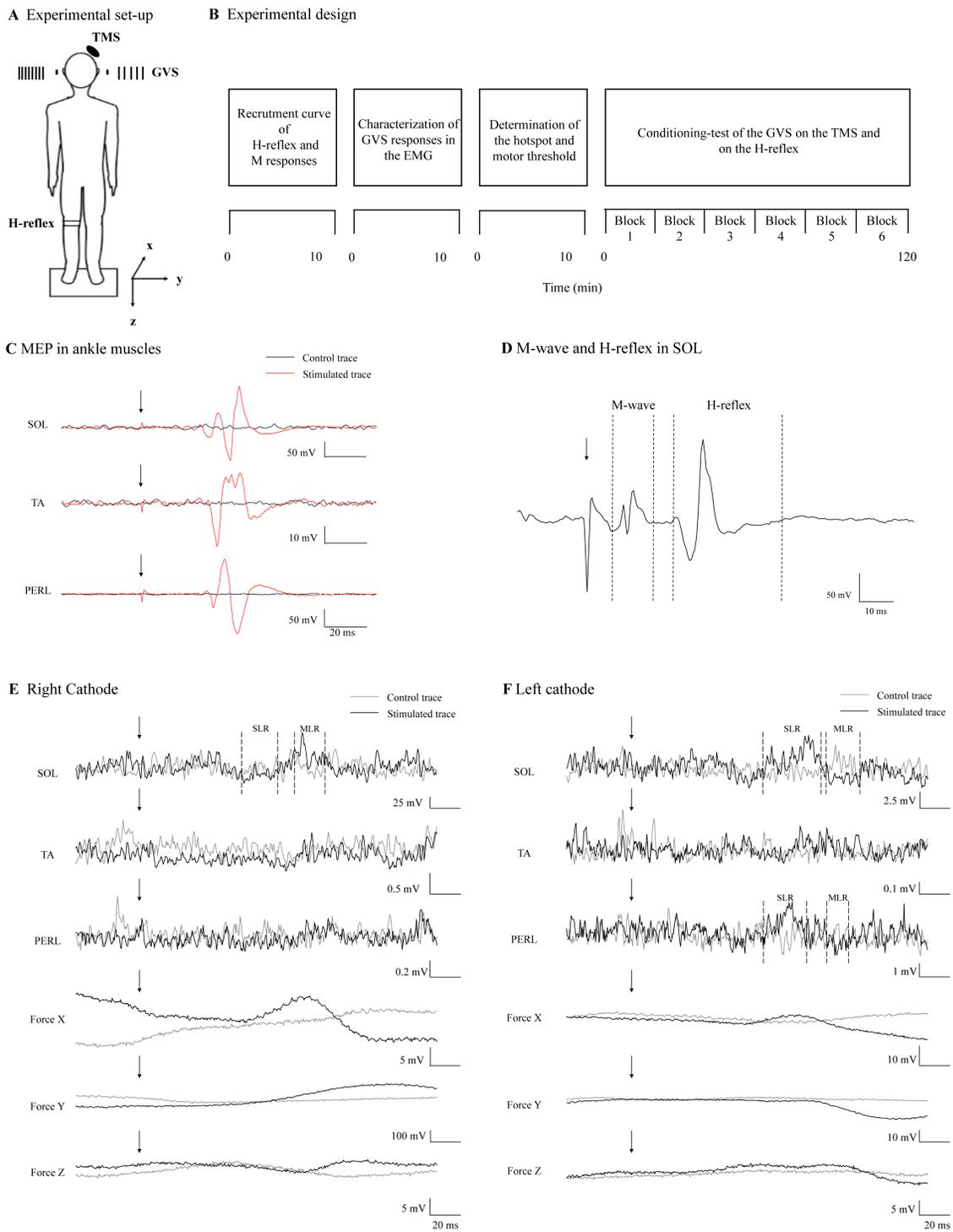


Figure 2.1 Overview of the experimental procedures. A. The schematic view of the experimental setup. The coil of the transcranial magnetic stimulation (TMS) was placed

over the left primary motor cortex; The electrodes of the galvanic vestibular stimulation (GVS) were placed on the mastoid behind each ear; The H-reflex electrode was fastened to the right leg by a custom-made rectangular plate and straps. B. Experimental design: Timecourse of the experimental procedures during a session (2 hours and 30 minutes). C. Motor evoked potentials (MEP) induced by TMS in the right SOL, TA and PERL. Red trace: stimulated; Black trace: non stimulated. Each trace is an average of 10 stimuli. D. M-wave and H-reflex recorded in the SOL following a stimulation of a tibial nerve stimulation. E-F. Single subject data representing the modulation effects of the bipolar galvanic stimulation (GVS) on the electromyographic (EMG) activity of the ankle muscles and on the ground reaction forces. The average EMG responses (30 trials at 3.5 mA) in muscles of the right leg and ground reaction forces in one subject with the cathode behind the right ear (E) and behind the left ear (F) are shown. The forces in the X axis were along the anteroposterior plane with positive values in the backward direction, the forces in the Y axis, in the mediolateral plane with positive values towards the left of the subject and the forces in the Z axis, along the vertical plane with positive values indicating downward direction. Averaged background EMG (gray) and EMG response to GVS (black). Ground reaction forces in the control condition (gray) and during GVS stimulation (black). The arrow shows the onset of the stimulation. M-wave (M); Soleus (SOL); Tibialis anterior (TA); Peroneus Longus (PERL); Anteroposterior displacement (Force X); Mediolateral displacement (Force Y); Rostrocaudal displacement (Force Z); Short latency response (SLR); Medium latency response (MLR).

2.4.3 - Electromyographic Recording

Electromyographic (EMG) activity was recorded from the right soleus (SOL), the right tibialis anterior (TA) and the right peroneus longus (PERL) using bipolar surface electrode DE-2.1 (Delsys Bagnoli-8). These muscles were chosen on the basis of their involvement in the production of postural responses at the ankle (Horak & Nashner, 1986). The electrodes were applied over the belly of each muscle in accordance with SENIAM recommendations (seniam.org; Hermens et al., 2000). A reference electrode was positioned on the tuberosity of the tibia of the right leg. EMG signals were band-pass filtered (20-450 Hz), amplified (x100-1000) then digitized and sampled at 2 kHz to a computer using

Micro1401 interface and Signal 4.07 software (Cambridge Electronic Design Ltd, Cambridge UK) for on-line and off-line analyses.

2.4.4 - Task

Subjects stood barefoot on a force platform, kept their arms extended along the body, with their feet approximately 15 cm apart which correspond to a comfortable distance for each subject but smaller than their basic natural base of support (Fig. 2.1A). The force plate (AMTI force plate OR 6-7-1000) was used to measure the magnitude, position and direction of the forces applied by the subjects when standing. Subjects were asked to bear more weight on their right leg in order to induce a higher tonic contraction in the right SOL and facilitate induction of responses to GVS in this muscle. The higher induced contraction in the right SOL was also facilitating the induction of MEP in the SOL by increasing the motoneuronal excitability and reducing the motor threshold (Rossini et al., 2015). The level of SOL tonic contraction was fixed at 2-5% of the maximal M-wave (M_{max}) induced by a tibial nerve stimulation (see *SOL H-Reflex* section for M_{max} protocol). Although the subjects adopted a lean posture, it is not likely to have biased responses observed, as an asymmetrical stance doesn't affect the direction of the force reactions to GVS (Marsden et al., 2002). The induce sway would thus not be affected by this load on the right leg.

Subjects were instructed to keep their head straight (face forward) during the acquisition so that confounding effects of head position were minimized (Kennedy & Inglis, 2001). Indeed in standing subjects, evidence suggests that the position of the head

influence the galvanic myogenic responses (Fitzpatrick et al., 1994a; Iles & Pisini, 1992b) and that the excitability of the SOL motoneuron pool can be modulated by the activation of the neck afferents induced by a rotation of the head (Hayes & Sullivan, 1976). Subjects were also instructed to keep their eyes closed during all acquisitions since evidence suggests that vision can modulate galvanic responses (Day & Guerraz, 2007). Throughout data collection, verbal feedback was given by the experimenter to ensure the head of the participant remained straight and the appropriate level of SOL contraction was maintained on the online and rectified EMG of the SOL.

2.4.5 - Galvanic Vestibular Stimulation

To apply GVS, the skin and the electrode were coated with a gel to enhance conductivity (EC2® genuine grass electrode Cream) and the electrodes were fastened with tape. Then cotton padding was put over each electrode and a headband covered both electrodes to ensure a maximum contact between the electrodes and the skin. The impedance was measured with an ohmmeter and maintained below 1 k Ω to ensure minimal resistance to the current flow. Experiments were spanned over 2 sessions to assess the effect of the polarity of the GVS: In the first session, GVS was applied with the cathode behind the right ear (ipsilaterally to the recorded muscles) and in the second session, GVS was applied with the cathode behind the left ear (contralateral to the recorded muscles). The electrodes were connected to a constant current stimulator (model DS2, Digitimer, UK; maximal voltage of 100 V) delivering a 200 ms square-wave pulse at an intensity of 3.5 mA. This intensity was chosen in order to induce postural responses that could be detected

by the force plates in all subjects without being too uncomfortable. Responses induced by GVS were recorded by the force platform (forces in the X, Y and Z axis) and in the EMG of each muscle recorded during standing. In order to characterize GVS responses, the data acquisition consisted in 30 control (no stimulation) and 30 stimulated trials applied in a randomized manner over a period of 5 minutes with at least 4 second-intervals between stimuli.

2.4.6 - Transcranial magnetic stimulation

Single-pulse TMS (Magstim Bistim2, Magstim Company Ltd., UK) was applied using a double-cone coil (70 mm outer diameter) over the leg area of the left primary motor cortex while the subject was standing. The optimal position (hotspot) for evoking MEP preferentially in the right SOL was determined. The hotspot was defined as the scalp position where the stimulus produced the largest motor evoked potential (MEP) amplitude in the right SOL at a given intensity (Rossini et al., 1994). Overall, this location was slightly to the left side of the vertex. The hotspot was visualized on a computer through a neuronavigation system (Brainsight system; Rogue Research, Canada), by placing trackers both on the coil and on the subject. With this system, the coil was maintained at the same position throughout the experiment. The coil was held by an experimenter at around 45 degrees away from the midline over this hotspot to induce a current flow in an antero-medial direction in the targeted area (Di Lazzaro et al., 2004). The active motor threshold (aMT) was determined as the stimulus intensity at which 5 of 10 stimuli evoked a MEP bigger than 100 μ V of amplitude in the contracted right SOL (Rossini et al., 2015).

Stimulus intensity was set at 120% of aMT. Although the right SOL was targeted, recognizable MEP could be observed in right TA and PERL (Fig. 2.1C). Therefore, effects of GVS on MEP were also quantified in these muscles.

2.4.7 - SOL H-reflex

To investigate interactions occurring at the spinal cord level, the effects of GVS on MEP were first compared to the effects of GVS on the background EMG level. A change in EMG by the GVS alone indicates a direct action on the motor pool and thus a site for interaction with corticospinal volleys. The effects of GVS on MEP was also compared to the effects of GVS on the SOL H-reflex, an electrical analog of the stretch reflex which can be considered as a good monitor of the overall excitability in spinal neuronal networks (Knikou, 2008). The results of these two comparisons should indicate whether the vestibulo-cortical modulation was occurring at the level of the spinal cord.

The H-reflex was evoked using tibial nerve stimulation with a monopolar set-up: a half-ball metal cathode of 22 mm in diameter was placed in the popliteal fossa to induce the H-reflex, and a rectangular anode was placed on the anterior aspect of the knee. Both electrodes were secured to the leg using a custom-made rectangular plate and straps. A 1 ms square-wave pulse (constant-current stimulator model DS7A, Digitimer, UK) was delivered through the electrodes. At the beginning of each session, a full H-reflex/M-Wave recruitment curve was recorded in standing position (single stimulation shown in Fig. 2.1D). The latency of the H-reflex was constant in all subjects (33 ± 1 ms), but the

amplitude of H-reflex varied with intensity. The stimulus intensity was increased in increments of 2 mA starting below H-reflex threshold up until maximal H-reflex response followed by increments of 10 mA to reach the maximal motor response (M_{max}). The targeted H-reflex was always on the ascending slope of the H-reflex recruitment curve (Knikou, 2008) and its size - measured as the peak-to-peak amplitude of the EMG signal - was then adjusted so that it was comparable to the peak-to-peak amplitude of the MEP in the right SOL (induced at 1.2 MT; Morita et al., 1999). In 8 subjects, it was possible to obtain comparable size of MEP and H-reflex within 5% of each other. However, in the 6 other subjects, MEP size remained very low in SOL leading to larger gaps in amplitude. This difficulty to adjust the intensity of tibial nerve stimulation and TMS to evoke test responses of similar sizes was documented previously (Hanna-Boutros et al., 2014).

2.4.8 - Effect of GVS on MEP and of H-reflex amplitude

To study the effect of vestibular stimulation on corticospinal output, a conditioning-test paradigm was used in which the conditioning stimulus consisted of the activation of vestibular afferents by the GVS (intensity 3.5 mA) and the test stimulus was the MEP induced by TMS (intensity 1.2MT). The effects of GVS on background EMG and on H-reflex were also assessed using the conditioning-test paradigm.

A wide range of ISI was carefully chosen to enable observation of interactions between vestibular and cortical outputs at different level of the neuraxis, based on the following published articles. de Waele et al. (2001) showed that vestibular outputs could

reach the cortex very early, within 6 ms. Furthermore, the latency of MEP, SLR and MLR were taken into account to make sure that late delays (covering both SLR and MLR) would be assessed. The latency of MEP in the SOL is about 30 ms (Bawa et al., 2002; Morita et al., 2000), the latency of the SLR is expected to be around 60 ms after the onset of the GVS stimulation and to last approximately 35 ms, and the latency of the MLR is expected to be around 110 ms after the onset of the GVS and to last around 30 ms (Barthelemy et al., 2015; Britton et al., 1993; Fitzpatrick et al., 1994a). Hence, based on these previous publications, GVS was applied either prior to the TMS at ISI=10, 20, 30, 40, 50, 70, 90, 100, 110 and 130 ms, simultaneously with TMS application at ISI=0 ms, or after TMS application at ISI=-10 ms. During data collection, two ISI were tested per block of acquisition. For each block of acquisition (see Fig. 2.1B), 10 trials of each of the following alternative conditions were randomly alternated: no stimulation, GVS alone, TMS alone, H-reflex alone, GVS and TMS combined for ISI#1, GVS and H-reflex combined for ISI#1, GVS and TMS combined for ISI#2, and GVS and H-reflex combined for ISI#2. At least 4 second intervals separated each trial. As 12 different ISIs were tested, 6 blocks of acquisition were performed. Pauses were taken in the middle of each block and between each block to prevent muscle fatigue. More pauses could be taken if requested by the subject.

2.5 - Data Analysis

2.5.1 - EMG responses to GVS

To determine the effect of the GVS on EMG, control and stimulated trials (30 of each) were rectified, averaged separately and then graphically superimposed for each GVS polarity set-up (cathode behind the right or left ear; Fig. 2.1E-F). From the averaged signal, it was possible to clearly and visually determine the latency, amplitude and duration of GVS responses for each subject: using data from the stimulated trials, the onset of the short latency response (SLR) was determined as the first time point after the delivery of the GVS when the EMG either dropped below or rose above 1 standard error of the mean (SEM) of the control trials at the expected latency (around 60 ms). The offset of the SLR was the point when the EMG rebounded above the SEM or below SEM, respectively. The same procedures were used to determine the onset and offset of the medium latency response (MLR) at the expected latency (around 100-110 ms). The duration of the SLR and the MLR was defined as the time window from the onset to the offset of each response. To quantify the amplitude of the SLR and MLR observed, the area was calculated. The SLR and MLR area were calculated by integrating the EMG signal in their respective time-window on the control and stimulated trials. Then, the area of the stimulated trial was divided by the area of the non-stimulated data and multiplied by 100. The following formula was used for the SRL and MLR:

$$\% \text{ Inhibition or Facilitation} = \frac{\text{EMG area of GVS condition}}{\text{EMG area of control condition}} \times 100$$

2.5.2 - Ground reaction forces evoked by GVS

The application of the GVS with head facing forward doesn't evoke consistent EMG responses in all subjects (Fitzpatrick et al., 1994a). Therefore, ground reaction forces were also recorded in the X, Y and Z axis to confirm that GVS induced a postural sway in all subjects. Control and stimulated trials (30 of each) were averaged and then graphically superimposed for each polarity of the GVS. Onset of modulation of the ground reaction forces was determined.

2.5.3 - Conditioning of the MEP by GVS

For each ISI, peak-to-peak amplitudes of the 10 conditioned and 10 unconditioned MEP (test MEP) were measured within a 30 ms window (between 30 and 60 ms after TMS application) for each trial. The averaged amplitude of the 10 MEP from the conditioned trials was then expressed relative to the averaged amplitude of the 10 MEP from the test trials to determine the percentage of facilitation or inhibition induced by GVS. The following formula was used:

$$\% \text{ Inhibition or facilitation} = \frac{\text{mean amplitude of conditioned MEP}}{\text{mean amplitude of unconditioned MEP}} \times 100$$

2.5.4 - Determination of the effect of GVS on H-reflex and on background EMG

The same procedures and formulas as that described above for MEP were used to determine the percentage of inhibition or facilitation of the H-reflex. The effect of GVS on the background EMG was determined from the average of rectified EMG signal in the 10 trials of control (no stimulation) and 10 trials of GVS alone. The area under the curve for each trial was quantified within a 30 ms window corresponding to the targeted ISI. Facilitation or inhibition of EMG was calculated by dividing the area of the stimulated trial by the area of the non-stimulated trial and multiplying by 100. As only 10 stimuli were averaged, the amplitude of SLR and MLR was much smaller than when averaging 30 trials (see above section *EMG responses to GVS*). Nonetheless, this latter analysis was necessary to enable direct comparison of the effect of GVS on MEP, on the background EMG and on H-reflex in similar conditions (task, number of GVS pulse applied).

2.6 - Statistics

To determine the effect of GVS on MEP, one Student's sample t-tests for comparison of MEP amplitude to 100% was conducted at each ISI. When significant, repeated measures ANOVAs were conducted followed by post-hoc analyses to compare the effect of GVS on MEP, EMG and H-reflex for SOL. For TA and PERL, paired t-tests were performed to compare the effect of GVS on MEP and on EMG. To determine whether left and right GVS polarity set-up induced different modulations on the MEP of SOL and TA at

each ISI, Student's paired t-tests were conducted. To compare the modulation induced by GVS on MEP amplitude in SOL and in TA at the same ISI, Student's paired t-tests were also performed. All values are expressed as mean \pm standard error of the mean (SEM). Statistical significance was set $\alpha=0.05$. All analyses were conducting using SPSS version 20.0 (SPSS Inc, USA) for Windows (Microsoft Corporation, USA).

2.7 - RESULTS

2.7.1 - GVS effects on the background EMG and on ground reaction forces

The effect of GVS on the background EMG of the ankle muscles was quantified during standing as shown in Figure 2.1E and F for a single subject. Overall, GVS responses were clearly observed in the right SOL in 9 out of 14 subjects when the cathode was behind the right ear and in 8 out of 14 subjects when the cathode was behind the left ear (see Table 2.1). Three subjects did not show any responses in the right SOL to GVS. With cathode behind the right ear, GVS induced mostly an inhibitory SLR ($81.73 \pm 10.67\%$) at a mean latency of 68 ± 3 ms and a facilitatory MLR ($136.26 \pm 8.94\%$) at a latency of 101 ± 4 ms (Table 2.1). When the cathode was behind the left ear, GVS induced a SLR that was quite variable between subjects (3/6 subjects with an increase, 3/6 with a decrease: mean of $102.21 \pm 18.07\%$) at a latency of 76 ± 4 ms and a mostly facilitatory MLR (5/8 subjects with an increase, 3/8 with a decrease: mean of $116.45 \pm 14.05\%$) at a latency of 106 ± 5 ms.

In TA, responses to GVS were induced in 5/14 subjects when the cathode was behind the right ear, and in 3/14 subjects when the cathode was behind the left ear. For PERL, GVS responses were evoked in 6/14 subjects and in 7/14 subjects when the cathode was behind the right ear and behind the left ear, respectively.

Table 2.1. Characteristics of responses induced by the bipolar galvanic vestibular stimulation (GVS) in the right SOL. The latency, amplitude and duration of the short latency response (SLR) and medium latency response (MLR) are described. Both polarities are displayed. Right cathode; cathode behind the right ear. Left cathode: cathode behind the left ear. Data collected from 11/14 subjects, 3 subjects did not show any responses to GVS for either polarity.

Subjects	Right cathode			Left cathode								
	SLR	MLR	SLR	MLR	MLR	MLR						
	Latency (ms)	Amplitude	Duration (ms)	Latency (ms)	Amplitude	Duration (ms)	Latency (ms)	Amplitude	Duration (ms)			
1	71	74,73%	24	96	133,15%	17	58	48,40%	43	102	148,91%	16
2	-	-	-	-	-	-	74	149,16%	10	90	75,99%	18
3	65	82,01%	24	98	141,37%	19	86	143,65%	36	127	65,68%	20
5	69	64,63%	8	93	146,11%	15	77	73,45%	9	94	136,59%	33
7	-	-	-	104	154,34%	20	-	-	-	-	-	-
8	-	-	-	-	-	-	-	-	-	98	171,89%	20
9	65	63,55%	14	93	154,25%	22	75	131,99%	37	127	72,44%	8
10	83	64,79%	13	114	151,65%	10	83	66,60%	14	103	128,47%	31
12	57	78,89%	20	81	145,38%	32	-	-	-	-	-	-
13	-	-	-	104	126,57%	18	-	-	-	107	131,61%	13
14	68	143,50%	23	126	73,50%	32	-	-	-	-	-	-
Mean	68	81,73%	18	101	136,26%	21	76	102,21%	25	106	116,45%	20
SEM	3	10,67%	2	4	8,94%	2	4	18,07%	6	5	14,05%	3

Contrary to EMG responses that were variable between subjects, changes in the ground reaction forces occurring at the onset of the MLR were observed in all subjects. In Figure 2.1E-F, data is shown for a single subject. In the anteroposterior direction (Force X), two deflections were observed. The first one is upward and corresponds to the onset of SLR. That deflection was not seen in all subjects. The second deflection is downwards and corresponds to the onset of MLR and occurred at 103 ms with right cathode and 111 ms with left cathode in this subject ('Force X'; up means backward). This second deflection was observed in 12/14 subjects with the cathode behind the right ear and in 13/14 subjects when the cathode was behind the left ear. That second deflection was affected by the polarity of the GVS, but all subjects leaned backward and then forward when the cathode was behind the right ear and 11/13 subjects show the same pattern of deflection when the cathode was behind the left ear but 2/13 subjects leaned forward and then backward. In the mediolateral direction (Force Y), a small displacement in the mediolateral plane was observed in the direction of the cathode (not observed in this subject), which was followed by a larger displacement towards the anode at the onset of MLR. This larger displacement occurred in Force Y at 103 ± 8 ms for right cathode and 104 ± 5 ms for left cathode ('Force Y'; up is left). Table 2.2 confirms these observations and reflects the displacement observed in Fy for all subjects. No significant changes were observed along the vertical axis ('Force Z').

Table 2.2. Latency and direction of the displacement of the force in the mediolateral plan (Force Y) for both polarities. Data collected from 14 subjects.

Subjects	Right cathode		Left cathode	
	Latency (ms)	direction	Latency (ms)	direction
1	102	Left	107	Right
2	111	Left	91	Right
3	79	Left	111	Right
4	103	Left	103	Right
5	189	Left	154	Right
6	83	Left	99	Right
7	79	Left	99	Right
8	142	Left	99	Right
9	87	Left	68	Right
10	99	Left	99	Right
11	115	Left	122	Right
12	83	Left	87	Right
13	83	Left	99	Right
14	87	Left	111	Right
Mean	103	-	104	-
SEM	8	-	5	-

2.7.2 - The effect of GVS on the SOL MEP

TMS could induce MEP in the right SOL of all subjects with a mean latency of 34 ± 1 ms and a peak-to-peak amplitude of $15.77 \pm 1.90\%$ Mmax. Figure 2.2A-D shows the effect of GVS on MEP when the cathode was behind the right ear. In Figure 2.2A, modulation of MEP by GVS are shown for a single subject at ISI=0, 40 and 130 ms. No modulation of MEP by the GVS could be observed at ISI=0 ms, whereas MEP was inhibited at ISI=40 ms and ISI=130 ms. These observations were confirmed by data collected in the group of subjects (Fig. 2.2B), where a significant inhibition of MEP was observed for ISI=40 ms ($88.15 \pm 5.07\%$; $p=0.036$) and ISI=130 ms ($86.42 \pm 5.26\%$; $p=0.023$).

To determine whether changes were occurring at a spinal level, the effect of GVS on the MEP was compared to its effect on the background EMG and on H-reflex for the same ISI (Fig. 2.2C-D). At ISI=40 ms, GVS induced an inhibition of the MEP, but had no effect on the EMG. This difference was significant ($88.15 \pm 5.07\%$ for MEP; $103.45 \pm 5.22\%$ for EMG; $p=0.006$). The effect of GVS on MEP was not statistically different than on H-reflex amplitude ($88.15 \pm 5.07\%$ for MEP; $97.33 \pm 3.49\%$ for H-reflex; $p=0.246$) and no significant difference was observed between GVS modulation of the background EMG and of the H-reflex amplitude ($103.45 \pm 5.22\%$ for EMG; $97.33 \pm 3.49\%$ for H-reflex; $p=0.246$).

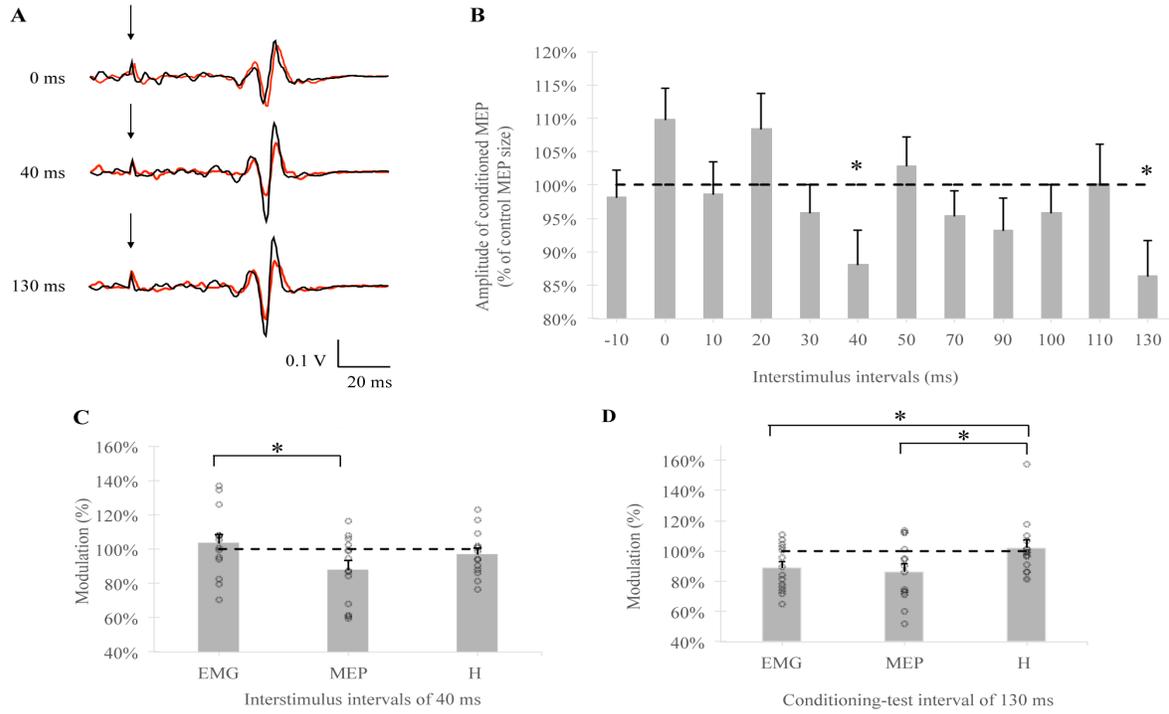
At ISI=130 ms, inhibition was observed for both MEP and EMG in a similar manner ($86.42 \pm 5.26\%$ for MEP; $88.70 \pm 4.02\%$ for EMG; $p=0.689$) but no effect on H-reflex was observed ($102.28 \pm 4.98\%$). When the GVS modulation of the MEP and H-reflex was compared to each other, the differential effect of GVS was significant ($86.42 \pm 5.26\%$ for MEP; $102.28 \pm 4.98\%$ for H-reflex; $p=0.021$). A significant difference was also observed between the GVS modulation of the background EMG and of the H-reflex amplitude ($88.70 \pm 4.02\%$ for EMG; $102.28 \pm 4.98\%$ for H-reflex; $p=0.013$). Thus, with cathode behind the right ear, GVS induced an MEP inhibition at 40 and 130 ms. Whereas no change in EMG was observed at 40 ms, EMG inhibition was observed at 130 ms.

In Figure 2.2E-G, the effects of GVS modulation is shown with the cathode behind the left ear. In the single subject data shown in Fig. 2.2E, very little modulation is observed at ISI=0 ms, 40 ms or 130 ms. No significant modulation was occurring at those delays for the group of subjects (Fig. 2.2F), but a significant facilitation of the MEP was observed at

ISI=50 ms ($111.35 \pm 4.95\%$; $p=0.039$). At this delay (Fig. 2.2G), no statistical difference was observed between GVS modulation of MEP amplitude and of background EMG ($111.35 \pm 4.95\%$ for MEP; $105.90 \pm 3.62\%$ for EMG; $p=0.459$). However, H-reflex amplitude modulation was statistically different than the GVS modulation of MEP amplitude ($89.79 \pm 3.49\%$ for H-reflex; $111.35 \pm 4.95\%$ for MEP; $p=0.009$) and of the background EMG ($89.79 \pm 3.49\%$ for H-reflex; $105.90 \pm 3.62\%$ for EMG; $p=0.005$). Thus, with cathode behind the left ear, GVS facilitates MEP and EMG at 50 ms.

The effect of the GVS polarity (side of the cathode) was examined for each ISI separately. No significant effect of the polarity of the GVS (cathode behind left or right ear) was found on the MEP amplitude and on the background EMG for the same ISI. However, an inhibitory effect was observed when the cathode was behind the right ear at ISI=40 ms and a facilitatory effect was observed when cathode was behind the left ear at ISI=50 ms. These ISI correspond to the occurrence of SLR to the GVS and reflect the opposite modulation induced by GVS polarities.

**Conditioning effect of GVS on MEPs in SOL
Cathode behind the right ear**



**Conditioning effect of GVS on MEPs in SOL
Cathode behind the left ear**

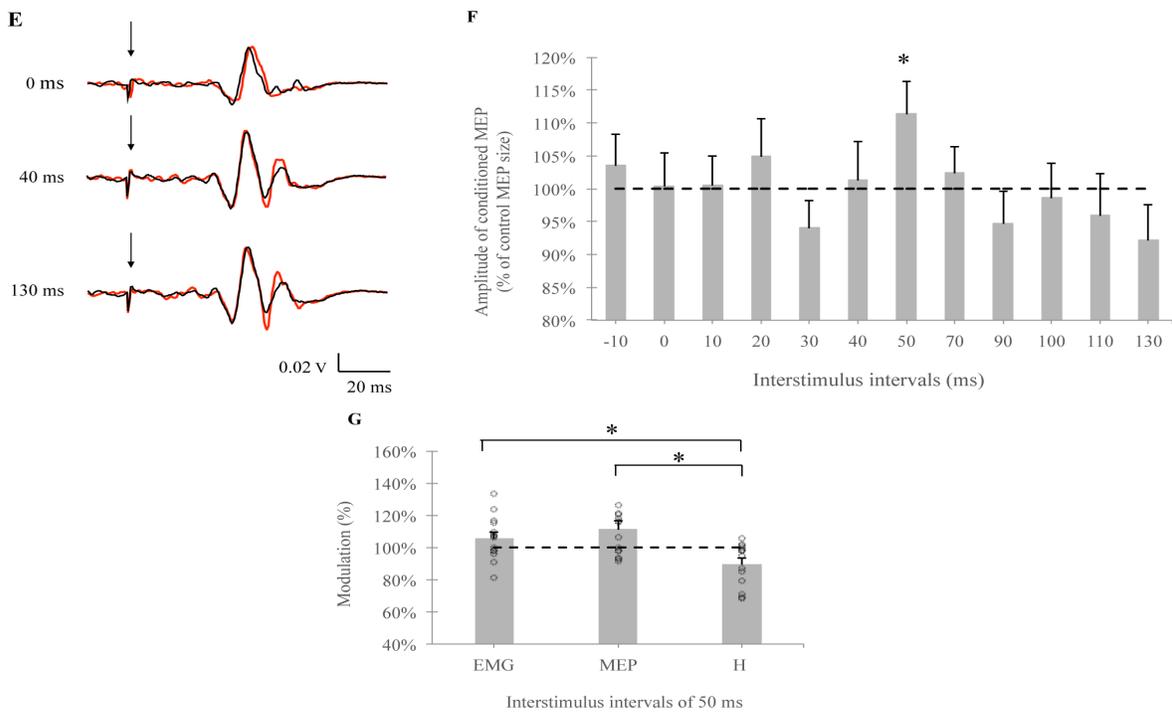


Figure 2.2. Modulation of motor evoked potential (MEP) in the Soleus (SOL) by galvanic vestibular stimulation (GVS) with the cathode behind the right ear and behind the left ear. A and E. Sample EMG traces of the average MEP (n=10) of a representative subject illustrating the conditioning effects of GVS for three different interstimulus intervals (ISIs=0, 40 and 130 ms); control MEP (black) and conditioned MEP (red). B and F: Time course of the effect of bipolar GVS on the MEP. The histogram bars correspond to the mean effect observed for all the subjects (n=14). The dashed black line corresponds to the control MEP size. C, D and G. Significant effect of GVS on MEP in SOL compared to the effect of GVS on the H-reflex and background EMG activity in SOL for the same interstimulus interval (40 and 130 ms in C and D, 50 ms in G). The histogram bars correspond to the mean effect observed for all the subjects (n=14). The dashed black line corresponds to the amplitude of the control MEP. Each circle represents data from a single subject. Error bars represent the standard error of the mean. *p<0.05

2.7.3 - The effect of GVS on the MEP in the TA

TMS was used to target preferentially the right SOL but MEP could also be recorded in the right TA of all subjects at a mean latency of 29 ± 1 ms. For the group of subjects with the cathode behind the right ear (Fig. 2.3A-B), a significant facilitation of MEP was observed at ISI=110 ms ($127.57 \pm 8.41\%$; $p=0.006$). At that same interval, GVS had no effect on the EMG. This difference was significant ($127.57 \pm 8.41\%$ for MEP; $100.37 \pm 3.41\%$ for EMG; $p=0.01$). With the cathode behind the left ear (Fig. 2.3C-D), GVS also facilitated MEP at ISI=-10 ms ($111.94 \pm 5.42\%$; $p=0.046$), but had no effect on the EMG ($98.62 \pm 2.47\%$). This difference was also significant ($111.94 \pm 5.42\%$ for MEP; $98.62 \pm 2.47\%$ for EMG; $p=0.026$).

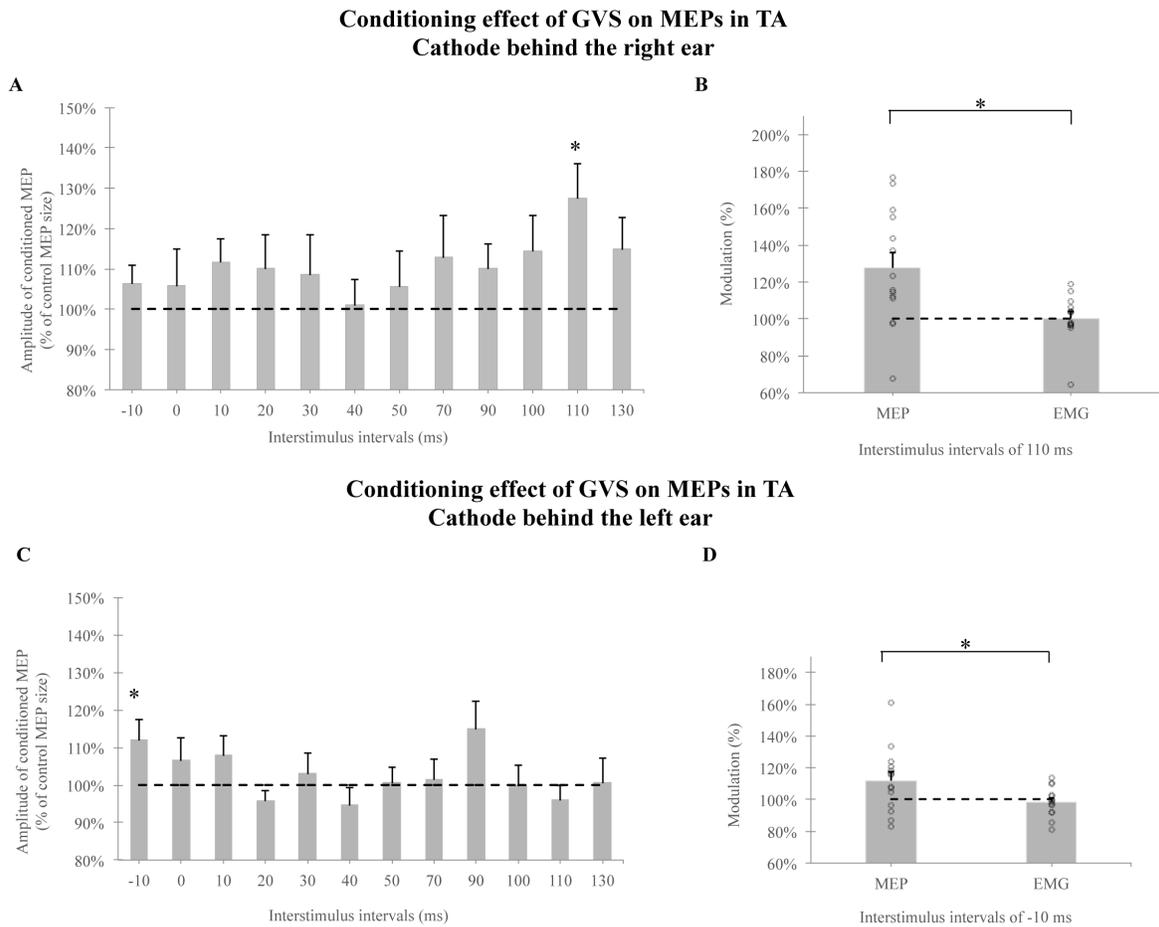


Figure 2.3. Modulation of motor evoked potential (MEP) in the Tibialis anterior (TA) by galvanic vestibular stimulation (GVS) with the cathode behind the right and left ear. A and C. Time course of the effect of bipolar GVS on the MEP. The histogram bars correspond to the mean effect observed for all the subjects (n=14). The dashed black line corresponds to the control MEP size. B and D. Significant effects of GVS on MEP in TA compared to the effect of GVS on the background EMG activity for the same interstimulus interval (110 and -10 ms). The histogram bars correspond to the mean effect observed for all the subjects (n=14). The dashed black line corresponds to the amplitude of the control MEP. Each circle represents data from a single subject. Error bars represent the standard error of the mean. *p<0.05

2.7.4 - The effect of GVS on the MEP evoked in the right PERL

MEP could also be recorded in the right PERL of all subjects with a mean latency of 29 ± 1 ms. With the cathode behind the right ear (Fig. 2.4A), no significant modulation of MEP by the GVS could be observed at any of the ISI studied. With the cathode behind the left ear (Fig. 2.4B-C), GVS facilitates MEP at ISI=0 ms ($113.55 \pm 6.21\%$; $p=0.048$), but no effect on EMG was observed ($100.26 \pm 3.82\%$).

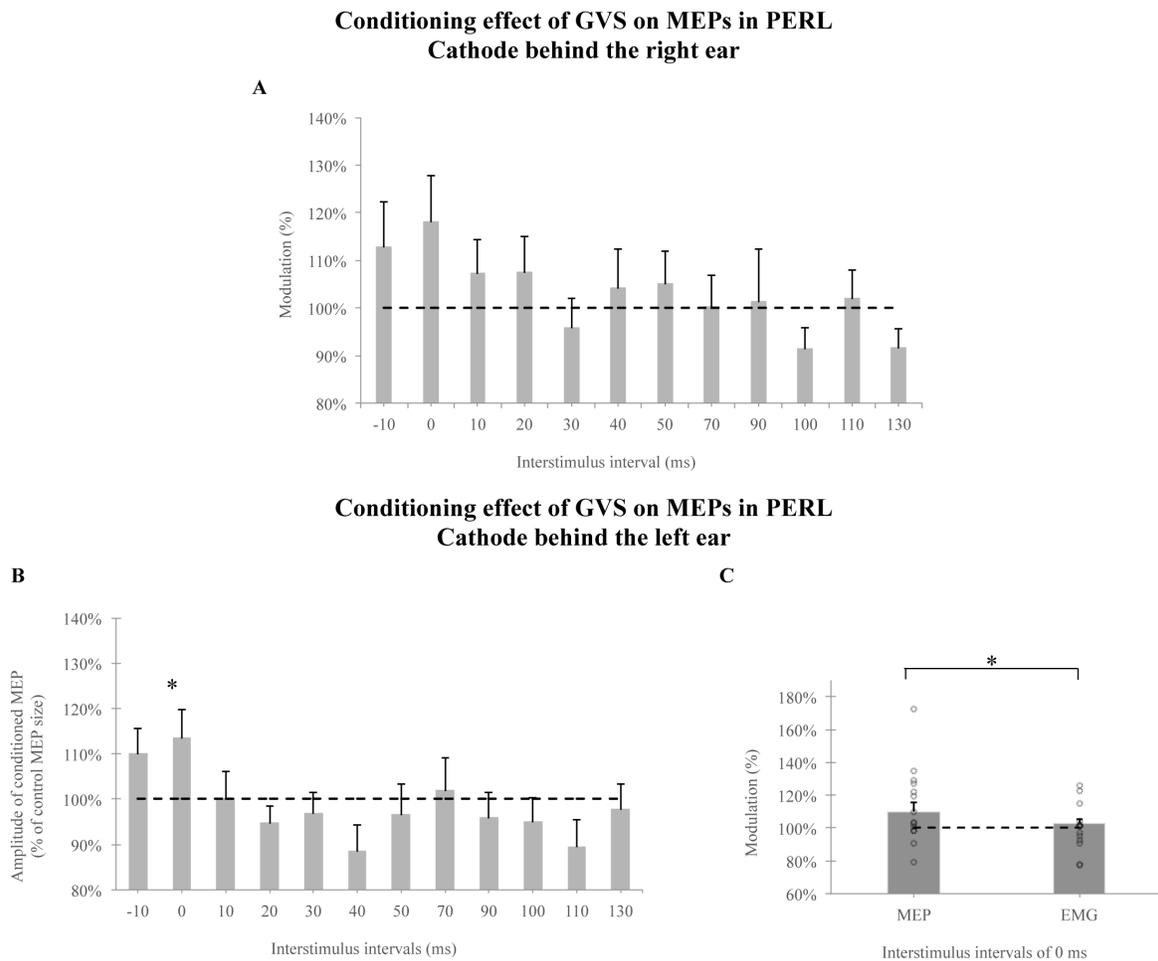


Figure 2.4. Modulation of motor evoked potential (MEP) in the Peroneus Longus (PERL) by galvanic vestibular stimulation (GVS) with the cathode behind the right and the left ear.

A and B. Time course of the effect of bipolar GVS on the MEP. The histogram bars correspond to the mean effect observed for all the subjects (n=14). The dashed black line corresponds to the control MEP size. C. Significant effects of GVS on MEP in PERL compared to the effect of GVS on the background EMG activity for the same interstimulus interval (0 ms). The histogram bars correspond to the mean effect observed for all the subjects (n=14). The dashed black line corresponds to the amplitude of the control MEP. Error bars represent the standard error of the mean. * $p < 0.05$

2.7.5 - Differential effect of GVS in SOL and TA

To investigate whether reciprocal inhibition might be involved in the results displayed above, the effects of GVS on MEP amplitude induced in SOL and in TA were compared (Fig. 2.5). In this case, the difference in the modulation compared to the control is shown for which 0% correspond to the absence of modulation. When the cathode was behind the right ear, significant opposite modulation of MEP could be observed at ISI of 90, 110 and 130 ms ($p=0.048$; $p=0.036$; $p=0.005$; respectively). The pattern of modulation was similar for all these ISI: MEP in the SOL were inhibited while the MEP in the TA were facilitated by GVS. With the cathode behind the left ear, a significant reciprocal modulation of GVS on the MEP could be observed at ISI=90 ms ($p=0.034$) where the MEP was also inhibited in the SOL and facilitated in the TA (data not shown).

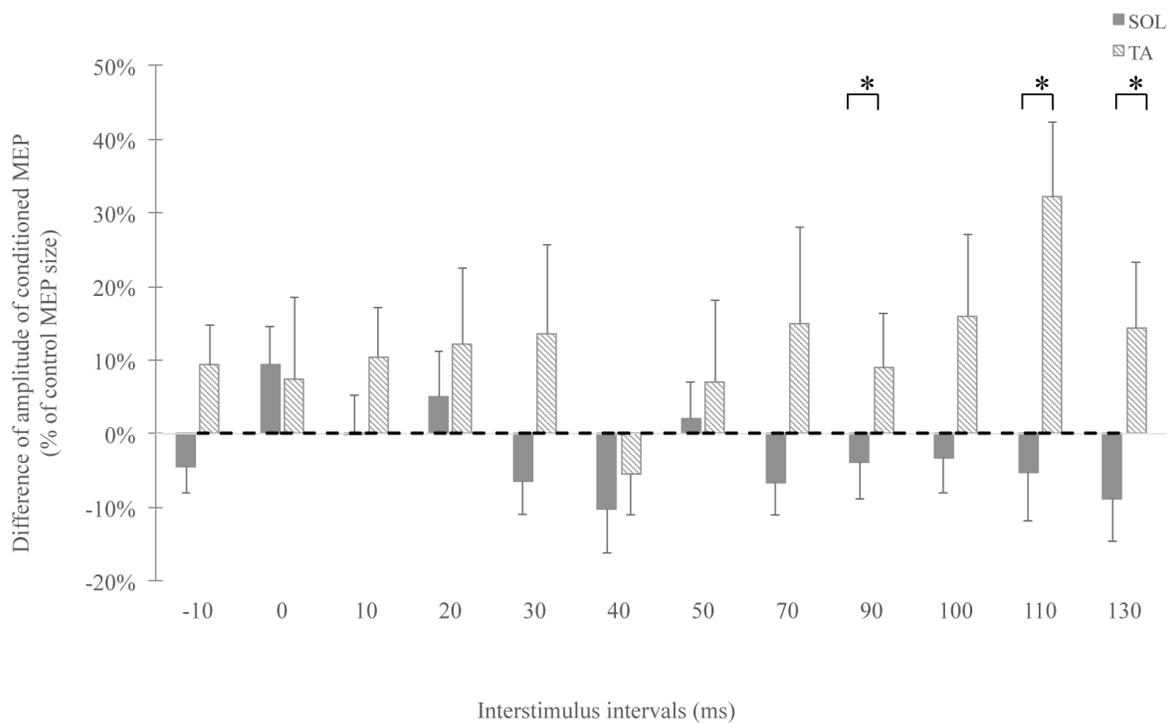


Figure 2.5. Modulation of motor evoked potential (MEP) in antagonist muscles of the ankle (SOL and TA) induced by galvanic vestibular stimulation (GVS, cathode behind the right ear). The data are from the mean of all subjects (n=14). The difference between amplitude of the conditioned and control MEP is expressed as a percentage of the control MEP. The dashed black line indicates that there is no difference between conditioned and control MEP. Bars above the dashed line indicate facilitation. Bars below indicate an inhibition of the MEP. Error bars correspond to the standard error of the mean. *p<0.05

2.8 - DISCUSSION

We have used electrophysiological methods to determine the timecourse and nature of the modulation exerted by the vestibular system on corticospinal outputs in 3 ankle muscles of the right leg, namely SOL, TA and PERL. The vestibulo-cortical interactions

were analyzed in these three muscles since the proximity of these muscle representations in the motor cortex didn't allow us to activate specifically the SOL.

First, we have shown that distinct neuronal interactions were observed depending on the side of excitation (side of the cathode): When the cathode was behind the right ear (thus ipsilateral to the muscle recorded), vestibular stimulation inhibited the MEP in the SOL at ISI=40 and 130 ms, whereas it facilitated the MEP in the antagonist muscle TA, at ISI=110 ms. When the cathode was behind the left ear (contralateral to the recorded muscles), GVS stimulation increased the MEP amplitude in all 3 muscles but at different ISI than when the cathode is behind the right ear: in SOL the facilitation occurred at ISI=50 ms, in TA, at ISI=-10 ms and in the PERL, at ISI=0 ms.

Second, although the non-invasive techniques used here do not permit to determine precisely where the interactions took place along the neuraxis, our experimental data suggested different possibilities, as there are many sites where cortical and vestibular volleys can meet before ending in the motor pool: 1) in the cortical motor areas (Fukushima, 1997; Sarkisian, 2000), 2) at the brainstem level (Peterson & Felpel, 1971; Ventre & Faugier-Grimaud, 1988), 3) at the spinal cord level (Hultborn et al., 1976a) and possibly in all these sites together. In an attempt to circumscribe the sites of convergence, additional experiments were performed. If MEP changes occurred at a motoneuronal level, the effect of GVS may also modify the background EMG level as vestibular responses (SLR and MLR) would be induced. However, if GVS alone did not induce responses in the background EMG then we can infer that convergence occurred at premotoneuronal levels (interneuronal or supraspinal).

In the SOL muscle, GVS inhibited or facilitated the background EMG level at all latencies where interactions with MEP were observed (see above), except at 40 ms with right cathode. At that delay, a significant decrease of the MEP amplitude was not accompanied by background EMG modulation. This strongly suggests that the vestibular system with right cathode was able to decrease the CST output at premotoneuronal or supraspinal level at 40 ms, but that at all other ISI, interactions occurred at motoneuronal levels. Interestingly, for ISI=50 ms with left cathode, although the GVS induced facilitation in both the MEP and EMG, the H-reflex was decreased. This indicates that the vestibular volleys could decrease the transmission between Ia afferents and SOL motoneurons even though it facilitated the background SOL EMG level on its own. A decrease in reflex amplitude during an increase in motoneuronal excitability is likely explained by a dramatic increase of presynaptic inhibition of IA afferent terminals (Knikou, 2008). In TA and PERL, changes in MEP were only observed without concomitant (or opposite) changes in the background EMG suggesting that interactions occurred at premotoneuronal or supraspinal levels. The sides of stimulation and of the localization of vestibulo-cortical interactions are important for our understanding of mechanisms underlying balance control in human and will be discussed below.

2.8.1 - Vestibulo-cortical interactions depend on the side of the vestibular excitation (side of the cathode)

Opposite pattern of MEP modulations were observed in SOL and TA depending on the location of the cathode. Indeed, in SOL, GVS inhibited MEP at ISI=40 ms when the cathode was behind the right (ipsilateral) ear and facilitated MEP at ISI=50 ms when the cathode was behind the left (contralateral) ear. These ISI correspond to delays at which the SLR would occur. In TA, GVS induced a facilitation with the cathode on the right at ISI=110 ms and no modulation when the cathode was on the left at the same ISI.

Responses observed were thus dependant on the laterality of the cathode. This finding underlies the behavioural responses induced in healthy subjects in order to recover balance control, whether the subjects had the illusion they are falling on the right (right cathode) or on the left (see Table 2.2). Laterality of vestibular functions has previously been described in the literature (see Brandt & Dieterich, 2015). Indeed, the vestibular sense was reported to be located in the right hemisphere of right-handers and left hemisphere of left-handers, and both contralateral and ipsilateral pathways could connect vestibular nuclei and cortex. Although it was suggested that this vestibular dominance concerned mainly 'higher vestibular functions' such as orientation and spatial memory, rather than vestibulospinal reflexes, the difference in MEP modulation observed in response to the side of the cathode being to the right or to the left could also reflect this dominance. Interestingly, interactions that might occur at cortical level (ISI=0 and -10 ms) were only observed in TA and PERL with cathode left. Interactions at longer delays, mainly occurring at motoneuronal or interneuronal levels, only occurred with cathode right. While it cannot

be excluded that if left leg muscles were recorded, the results with the cathode would simply be a ‘mirror’ of what is reported in the current study, the possibility that the hemispheric dominance of vestibular function could play a role in the interactions identified here should be further explored.

2.8.2 - Possible underlying mechanisms of vestibulo-cortical interactions

With the methods used in this study, the precise location where vestibulo-cortical interactions occur can’t be determined with certainty. However, the data collected leads to possible hypotheses and are described in the following sections.

2.8.2.1 - Vestibular modulation of cortical neurons

Direct and indirect neuronal pathways have been identified in MRI studies (Kirsch et al., 2015) between vestibular and cortical structures. Vestibular nuclei projections could thus modulate the excitability of cortical neurons to adjust CST output, as was shown in animal models (Wilson et al., 1999). de Waele et al. (2001) showed that applying a direct stimulation on the vestibular portion of the VIIIth nerve evoked potentials in many cortical areas as early as 6 ms. Those potentials could last well above 20 ms in certain cortical areas. As MEP is a compound of multiple intracortical and corticospinal volleys lasting several ms (Rothwell, 1997), very short ISI from -10 to 10 ms could reflect changes occurring at the cortical level. In the current study, facilitation of MEP by GVS has been observed for ISI of -10 and 0 ms only in the TA and the PERL respectively, suggesting

influence of vestibular system at the cortical level. Further investigation of cortical involvement in such interactions could be performed using transcranial electric stimulation (TES), as control. The TES penetrates more deeply in the brain so that the evoked MEP would reflect changes in excitability in subcortical structures and not in the motor cortex (Barthelemy et al., 2011).

2.8.2.2 - Convergence at the brainstem level

Vestibulo-cortical interactions could also occur at the brainstem level. Conduction velocity of the vestibulospinal tract in the spinal cord is estimated to be similar to that of the corticospinal tract, which is around 60-80 m/s (Fitzpatrick & Day, 2004; C. D. Marsden et al., 1983; Rothwell et al., 1987). However, responses from GVS take about 30 ms longer than those to TMS to be observed in EMG and this delay is due to the complex firing rate of the irregular vestibular afferents. The latter are the most sensitive to GVS. Based on these observations, it was suggested that it takes about 30 ms for the GVS input to be processed by the vestibular nuclei (Fitzpatrick & Day, 2004). In parallel, following TMS, it is estimated that it takes around 2-3 ms for the cortical input to reach the brainstem. These estimations are based on studies where the latency of the MEP evoked with the TMS over the motor cortex was compared with the latency from the MEP evoked with the TMS over the cervicomedullary junction for a upper limb muscle during contraction (Taylor, 2006). Based on these observations, convergence of vestibular and cortical inputs could occur at the level of brainstem at ISI as early as 25-30 ms. In the current study no interactions were observed at 20 or 30 ms in the group of subjects tested. However, interactions observed at

40 ms, might be in part caused by convergence at brainstem level, notably with the involvement of the reticular formation.

2.8.2.3 - Involvement of the reticular formation

Bidirectional connections exist between the vestibular system and the reticular formation (Goldberg & Fernandez, 1975; Peterson & Abzug, 1975) and cortex also projects to vestibular nuclei (Sarkisian, 2000) as well as the reticular formation (Heffner & Masterton, 1983). In anesthetized cats, extracellular recording of reticular neurons has shown convergence of inputs from the vestibular and cortical systems (Peterson & Fempel, 1971). Both vestibular and cortical systems could then modulate the excitability of the motoneurons through the activation of the reticulospinal tract. The convergence in reticular formation might contribute in part to the vestibular modulation of responses observed in the Sol and TA muscle at longer ISI (Figs 2.2, 2.3 and 2.5). Indeed, opposite MEP modulation occurs in extensor and flexor muscles at longer ISI and could be explained by activation of both vestibulospinal and reticulospinal tracts: It was shown in cats that vestibulospinal projections have excitatory effect (mono or disynaptic) on extensor motoneurons and inhibitory effect on flexor motoneurons in the lumbar spinal cord (Grillner et al., 1971; Hultborn et al., 1976b), although di(poly) synaptic EPSPs were also observed in some pretibial flexor motoneurons (Grillner et al., 1970). It was further shown that electrical stimulation of reticulospinal axons mostly excite flexor motoneurons and inhibit extensor motoneurons (Grillner et al., 1971; Wilson & Yoshida, 1969), which is a pattern that more

clearly resembles the one observed in the current study for delays longer than 50 ms (Fig. 2.5).

In human, one study has shown inhibition of MEP in the first dorsal interosseous muscle of the hand muscles by the reticular formation by generating a loud acoustic stimulation 30 to 60 ms before a magnetic stimulation over the motor hand area (Furubayashi et al., 2000). Likewise, delivery of an acoustic stimulus 50 ms before the application of the TMS inhibited the MEP in the deltoid muscle (Fisher et al., 2004). These studies clearly show that the reticular formation can modulate the corticospinal output and could induce the pattern of MEP inhibition in the extensor SOL and the facilitation in MEP in the flexor TA at long intervals.

2.8.2.4 - Convergence at spinal cord level

Finally, interactions could occur directly at the spinal cord level. To estimate the arrivals of vestibulospinal and corticospinal volleys at the spinal cord, the latencies of MEP, SLR/MLR and of the monosynaptic reflex (H) in SOL were used. The SOL H-reflex had a latency of approximately 30 ms after stimulus delivery (Palmieri et al., 2004) and the delay it takes for the signal to be transmitted from motoneurons to the muscle (EMG) is considered to be half of that duration: 15 ms (Pierrot-Deseilligny & Mazevet, 2000). This last 15 ms can then be subtracted from the total latencies of MEP and GVS responses to calculate the arrivals of both volleys. In the current study, we calculated that the latency for MEP, from TMS stimulus to EMG, was 34 ms. Thus, the ‘central’ latency of corticospinal

volleys to arrive at the spinal cord and induced a MEP was estimated to be 19 ms (34 - 15 ms). We also calculated that the mean latency of the SLR was 68 ms, and that volleys from the vestibular stimulation would arrive at the spinal cord at the earliest at 53 ms (68 - 15 ms). Hence, using an ISI of 34 ms (53 - 19 ms) would correspond to coincident arrival of both inputs at the spinal cord, and in the current study, modulation occurring as early as 40 ms could be explained by changes at spinal level.

2.8.2.5 - Convergence of vestibular and cortical inputs onto Ia inhibitory interneurons

When GVS modulated the MEP and not the EMG, convergence at premotoneuronal levels is likely to occur. The opposite MEP modulation patterns in TA and SOL induced by GVS at longer latencies could result from an activation of vestibulospinal or reticulospinal pathways (as mentioned above) directly on motoneurons, or they could activate the reciprocal inhibition pathway. Indeed, both corticospinal and vestibulospinal tracts make connections with Ia inhibitory interneurons in cats (Grillner & Hongo, 1972; Hultborn et al., 1976b) and in humans (Iles & Pisini, 1992a, 1992b). To enable postural stability during upright standing, SOL and TA are both involved and studies have suggested that reciprocal inhibition between both muscles might be at play (Fitzpatrick et al., 1994b). The opposite patterns of modulation in TA and SOL could be explained by GVS activating the reciprocal inhibitory pathways between these antagonists.

2.8.3 - Variability of the data with cathode on the left sides should be more investigated

In an attempt to decrease inter-individual variability, we 1) only selected right-handed individuals because caloric vestibular stimulation combined with PET studies have shown that vestibular function in cortical areas is predominant in the non-dominant hemisphere (Dieterich et al., 2003); 2) we monitored the background EMG activity during the task because MEP and H-reflex can be increased by voluntary contraction (Morita et al., 2000) and 3) we monitored head position because neck rotation could alter the SOL motoneuronal excitability (Hayes & Sullivan, 1976). However, a considerable variability was observed between individuals when the cathode was on the contralateral side (Table 1 “Left cathode”). One explanation comes from experiments performed in the guinea pig where extracellular recordings of the vestibular afferent reveal that cathodal stimulation resulted in a larger change in firing (increase) than anodal stimulation (decrease; Kim & Curthoys, 2004). The effect would thus be less prominent on the anode side. Furthermore, the cathode located behind the left ear would not only excite the left vestibular system but also decrease the activity on the right, ipsilateral vestibular system. In this situation, there is a decrease in the ongoing vestibular activity on the right side and a larger activation of motor networks on the left side. The resulting action in muscle of the right side is difficult to predict or interpret: as can be seen in Table 1 with left cathode, the SLR was decreased or increased depending on the individuals. Since the MLR corresponds to the corrective response to a balance perturbation, the difference between subjects might have been related to the extent of responses generated on the left side of the cord thus causing great

variability in the MEP modulation observed. This variability greatly restrains the constitution of normative data set for vestibulo-cortical interactions in healthy subjects with cathode left, and further investigation of responses on the cathode side and anode side should be performed. These investigations should not only be performed with head facing forward, as previous studies had underlined the variability of responses in this position (Fitzpatrick et al., 1994a), but also with the head turned to one side.

2.9 - Conclusions

The nature and delay of vestibulo-cortical interactions were identified in this study. These interactions, involved in maintaining balance control during quiet standing, are occurring at different sites along the neuraxis and are dependent on the side of the vestibular activity (cathode). This is important, as the side of vestibular excitation (illusion of falling to one side) is crucial in triggering postural mechanisms to ensure appropriate balance recovery

2.10 - References

- Amatachaya, S., et al. (2011). Functional abilities, incidences of complications and falls of patients with spinal cord injury 6 months after discharge. *Spinal Cord*, 49(4), 520-524.
- Bacsi, A. M., & Colebatch, J. G. (2005). Evidence for reflex and perceptual vestibular contributions to postural control. *Exp Brain Res*, 160(1), 22-28.
- Barthelemy, D., et al. (2011). Involvement of the corticospinal tract in the control of human gait. *Prog Brain Res*, 192, 181-197.
- Barthelemy, D., et al. (2015). Assessment of transmission in specific descending pathways in relation to gait and balance following spinal cord injury. *Prog Brain Res*, 218, 79-101.
- Bawa, P., et al. (2002). Responses of ankle extensor and flexor motoneurons to transcranial magnetic stimulation. *J Neurophysiol*, 88(1), 124-132.
- Beloozerova, I. N., et al. (2003). Activity of different classes of neurons of the motor cortex during postural corrections. *J Neurosci*, 23(21), 7844-7853.
- Brandt, T., & Dieterich, M. (2015). Does the vestibular system determine the lateralization of brain functions? *J Neurol*, 262(1), 214-215.
- Britton, T. C., et al. (1993). Postural electromyographic responses in the arm and leg following galvanic vestibular stimulation in man. *Exp Brain Res*, 94(1), 143-151.
- Canning, C. G., et al. (2014). Prevention of falls in Parkinson's disease: a review of fall risk factors and the role of physical interventions. *Neurodegener Dis Manag*, 4(3), 203-221.
- Davenport, R. J., et al. (1996). Complications after acute stroke. *Stroke*, 27(3), 415-420.
- Day, B. L., & Guerraz, M. (2007). Feedforward versus feedback modulation of human vestibular-evoked balance responses by visual self-motion information. *J Physiol*, 582(Pt 1), 153-161.
- de Waele, C., et al. (2001). Vestibular projections in the human cortex. *Exp Brain Res*, 141(4), 541-551.
- Di Lazzaro, V., et al. (2004). The physiological basis of transcranial motor cortex stimulation in conscious humans. *Clin Neurophysiol*, 115(2), 255-266.
- Dieterich, M., et al. (2003). Dominance for vestibular cortical function in the non-dominant hemisphere. *Cereb Cortex*, 13(9), 994-1007.
- Dieterich, M., & Brandt, T. (2010). Imaging cortical activity after vestibular lesions. *Restor Neurol Neurosci*, 28(1), 47-56.
- Duncan, P. W., et al. (1993). How do physiological components of balance affect mobility in elderly men? *Arch Phys Med Rehabil*, 74(12), 1343-1349.
- Fisher, R. J., et al. (2004). Effects of combined cortical and acoustic stimuli on muscle activity. *Exp Brain Res*, 157(1), 1-9.
- Fitzpatrick, R. C., et al. (1994a). Task-dependent reflex responses and movement illusions evoked by galvanic vestibular stimulation in standing humans. *J Physiol*, 478 (Pt 2), 363-372.

- Fitzpatrick, R. C., & Day, B. L. (2004). Probing the human vestibular system with galvanic stimulation. *J Appl Physiol* (1985), 96(6), 2301-2316.
- Fitzpatrick, R. C., et al. (1994b). Stable human standing with lower-limb muscle afferents providing the only sensory input. *J Physiol*, 480 (Pt 2), 395-403.
- Fukushima, K. (1997). Corticovestibular interactions: anatomy, electrophysiology, and functional considerations. *Exp Brain Res*, 117(1), 1-16.
- Furubayashi, T., et al. (2000). The human hand motor area is transiently suppressed by an unexpected auditory stimulus. *Clin Neurophysiol*, 111(1), 178-183.
- Goldberg, J. M., & Fernandez, C. (1975). Vestibular mechanisms. *Annu Rev Physiol*, 37, 129-162.
- Grillner, S., & Hongo, T. (1972). Vestibulospinal effects on motoneurons and interneurons in the lumbosacral cord. *Prog Brain Res*, 37, 243-262.
- Grillner, S., et al. (1970). The vestibulospinal tract. Effects on alpha-motoneurons in the lumbosacral spinal cord in the cat. *Exp Brain Res*, 10(1), 94-120.
- Grillner, S., et al. (1971). Convergent effects on alpha motoneurons from the vestibulospinal tract and a pathway descending in the medial longitudinal fasciculus. *Exp Brain Res*, 12(5), 457-479.
- Guldin, W. O., & Grusser, O. J. (1998). Is there a vestibular cortex? *Trends Neurosci*, 21(6), 254-259.
- Hanna-Boutros, B., et al. (2014). Task-related modulation of crossed spinal inhibition between human lower limbs. *J Neurophysiol*, 111(9), 1865-1876.
- Hayes, K. C., & Sullivan, J. (1976). Tonic neck reflex influence on tendon and Hoffmann reflexes in man. *Electromyogr Clin Neurophysiol*, 16(2-3), 251-261.
- Heffner, R. S., & Masterton, R. B. (1983). The role of the corticospinal tract in the evolution of human digital dexterity. *Brain Behav Evol*, 23(3-4), 165-183.
- Hermens, H. J., et al. (2000). Development of recommendations for SEMG sensors and sensor placement procedures. *J Electromyogr Kinesiol*, 10(5), 361-374.
- Horak, F. B. (2006). Postural orientation and equilibrium: what do we need to know about neural control of balance to prevent falls? *Age Ageing*, 35 Suppl 2, ii7-ii11.
- Horak, F. B. (2009). Postural compensation for vestibular loss. *Ann N Y Acad Sci*, 1164, 76-81.
- Horak, F. B., & Nashner, L. M. (1986). Central programming of postural movements: adaptation to altered support-surface configurations. *J Neurophysiol*, 55(6), 1369-1381.
- Hultborn, H., et al. (1976a). Convergence on interneurons mediating the reciprocal Ia inhibition of motoneurons. II. Effects from segmental flexor reflex pathways. *Acta Physiol Scand*, 96(3), 351-367.
- Hultborn, H., et al. (1976b). Convergence on interneurons mediating the reciprocal Ia inhibition of motoneurons. III. Effects from supraspinal pathways. *Acta Physiol Scand*, 96(3), 368-391.
- Iles, J. F., & Pisini, J. V. (1992a). Cortical modulation of transmission in spinal reflex pathways of man. *J Physiol*, 455, 425-446.
- Iles, J. F., & Pisini, J. V. (1992b). Vestibular-evoked postural reactions in man and modulation of transmission in spinal reflex pathways. *J Physiol*, 455, 407-424.

- Jankowska, E. (2008). Spinal interneuronal networks in the cat: elementary components. *Brain Res Rev*, 57(1), 46-55.
- Kennedy, P. M., & Inglis, J. T. (2001). Modulation of the soleus H-reflex in prone human subjects using galvanic vestibular stimulation. *Clin Neurophysiol*, 112(11), 2159-2163.
- Kim, J., & Curthoys, I. S. (2004). Responses of primary vestibular neurons to galvanic vestibular stimulation (GVS) in the anaesthetised guinea pig. *Brain Res Bull*, 64(3), 265-271.
- Kirsch, V., et al. (2015). Structural and functional connectivity mapping of the vestibular circuitry from human brainstem to cortex. *Brain Struct Funct*.
- Knikou, M. (2008). The H-reflex as a probe: pathways and pitfalls. *J Neurosci Methods*, 171(1), 1-12.
- Lajoie, Y., et al. (1993). Attentional demands for static and dynamic equilibrium. *Exp Brain Res*, 97(1), 139-144.
- Lajoie, Y., et al. (1996). Upright standing and gait: are there changes in attentional requirements related to normal aging? *Exp Aging Res*, 22(2), 185-198.
- Leblond, H., et al. (2001). Corticospinal control of locomotor pathways generating extensor activities in the cat. *Exp Brain Res*, 138(2), 173-184.
- Marsden, C. D., et al. (1983). Direct electrical stimulation of corticospinal pathways through the intact scalp in human subjects. *Adv Neurol*, 39, 387-391.
- Marsden, J. F., et al. (2002). Bipedal distribution of human vestibular-evoked postural responses during asymmetrical standing. *J Physiol*, 542(Pt 1), 323-331.
- Marsden, J. F., et al. (2005). The vestibular control of balance after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 76(5), 670-678.
- Morita, H., et al. (1999). Recruitment of extensor-carpi-radialis motor units by transcranial magnetic stimulation and radial-nerve stimulation in human subjects. *Exp Brain Res*, 128(4), 557-562.
- Morita, H., et al. (2000). Differential changes in corticospinal and Ia input to tibialis anterior and soleus motor neurones during voluntary contraction in man. *Acta Physiol Scand*, 170(1), 65-76.
- Nepveu, J. F., et al. (2015). Corticovestibular interactions underlying balance control in healthy subjects. *ISPGR Abstr P2-U-116*.
- Oldfield, R. C. (1971). The assessment and analysis of handedness: the Edinburgh inventory. *Neuropsychologia*, 9(1), 97-113.
- Palmieri, R. M., et al. (2004). The hoffmann reflex: methodologic considerations and applications for use in sports medicine and athletic training research. *J Athl Train*, 39(3), 268-277.
- Peterson, B. W., & Abzug, C. (1975). Properties of projections from vestibular nuclei to medial reticular formation in the cat. *J Neurophysiol*, 38(6), 1421-1435.
- Peterson, B. W., & Fempel, L. P. (1971). Excitation and inhibition of reticulospinal neurons by vestibular, cortical and cutaneous stimulation. *Brain Res*, 27(2), 373-376.
- Pierrot-Deseilligny, E., & Mazevet, D. (2000). The monosynaptic reflex: a tool to investigate motor control in humans. Interest and limits. *Neurophysiol Clin*, 30(2), 67-80.

- Riddle, C. N., & Baker, S. N. (2010). Convergence of pyramidal and medial brain stem descending pathways onto macaque cervical spinal interneurons. *J Neurophysiol*, *103*(5), 2821-2832.
- Rossi, S., et al. (2009). Safety, ethical considerations, and application guidelines for the use of transcranial magnetic stimulation in clinical practice and research. *Clin Neurophysiol*, *120*(12), 2008-2039.
- Rossini, P. M., et al. (1994). Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, *91*(2), 79-92.
- Rossini, P. M., et al. (2015). Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol*, *126*(6), 1071-1107.
- Rothwell, J. C. (1997). Techniques and mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex. *J Neurosci Methods*, *74*(2), 113-122.
- Rothwell, J. C., et al. (1987). Motor cortex stimulation in intact man. 1. General characteristics of EMG responses in different muscles. *Brain*, *110* (Pt 5), 1173-1190.
- Sarkisian, V. H. (2000). Input-output relations of Deiters' lateral vestibulospinal neurons with different structures of the brain. *Arch Ital Biol*, *138*(4), 295-353.
- Stolze, H., et al. (2004). Falls in frequent neurological diseases--prevalence, risk factors and aetiology. *J Neurol*, *251*(1), 79-84.
- Taube, W., et al. (2006). Direct corticospinal pathways contribute to neuromuscular control of perturbed stance. *J Appl Physiol* (1985), *101*(2), 420-429.
- Taylor, J. L. (2006). Stimulation at the cervicomedullary junction in human subjects. *J Electromyogr Kinesiol*, *16*(3), 215-223.
- Tokuno, C. D., et al. (2009). An enhanced level of motor cortical excitability during the control of human standing. *Acta Physiol (Oxf)*, *195*(3), 385-395.
- Ventre, J., & Faugier-Grimaud, S. (1988). Projections of the temporo-parietal cortex on vestibular complex in the macaque monkey (*Macaca fascicularis*). *Exp Brain Res*, *72*(3), 653-658.
- Wardman, D. L., & Fitzpatrick, R. C. (2002). What does galvanic vestibular stimulation stimulate? *Adv Exp Med Biol*, *508*, 119-128.
- Weerdesteyn, V., et al. (2008). Falls in individuals with stroke. *J Rehabil Res Dev*, *45*(8), 1195-1213.
- Wilson, V. J., & Yoshida, M. (1969). Comparison of effects of stimulation of Deiters' nucleus and medial longitudinal fasciculus on neck, forelimb, and hindlimb motoneurons. *J Neurophysiol*, *32*(5), 743-758.
- Wilson, V. J., et al. (1999). Cortical influences on the vestibular nuclei of the cat. *Exp Brain Res*, *125*(1), 1-13.

Chapitre 3 : Résumé général et discussion

3.1 - Résumé des résultats

Notre hypothèse de recherche était que la station debout permettrait de mettre en évidence les interactions vestibulo-corticales qui sous-tendent le contrôle de la posture chez les sujets sains. Notre objectif était de caractériser le déroulement temporel et la nature de ces interactions et plus spécifiquement, de déterminer la modulation qu'exerce le système vestibulaire sur les commandes de la voie corticospinale au niveau des muscles de la cheville. Afin de caractériser leur déroulement temporel, un paradigme de conditionnement a été utilisé dans lequel la GVS bipolaire a été employée comme stimulus conditionnant et la TMS comme stimulus test. La GVS a donc été appliquée à différents intervalles inter-stimuli (ISIs) avant et après l'application de la TMS. Elle a permis d'activer le système vestibulaire tandis que l'application de la TMS au niveau du cortex moteur primaire a permis d'induire des MEPs au niveau des muscles de la cheville.

Malgré le fait que le SOL droit était ciblé de manière préférentielle avec la TMS, des MEPs ont également été enregistrés au sein du TA droit et du péronier long (PERL) droit. Par conséquent, les interactions vestibulo-corticales ont également été quantifiées au niveau de ces muscles. Lorsque la cathode de la GVS était ipsilatérale aux muscles enregistrés, une inhibition des MEPs au niveau du SOL a été observée avec un ISI de 40 ms ($88.15 \pm 5.07\%$; $p=0.036$) et de 130 ms ($86.42 \pm 5.26\%$; $p=0.023$) alors qu'une facilitation des MEPs a été observée au niveau du TA avec un ISI de 110 ms ($127.57 \pm 8.41\%$;

$p=0,006$). Lorsque la cathode était contralatérale aux muscles enregistrés, une facilitation des MEPs a été observée au niveau du SOL avec un ISI de 50 ms ($111.35 \pm 4.95\%$; $p=0.039$), au niveau du TA avec un ISI de -10 ms ($111.94 \pm 5.42\%$; $p=0,046$) et au niveau du PERL avec un ISI de 0 ms ($113.55 \pm 6.21\%$; $p=0.048$). Selon ces données expérimentales, la polarité de la GVS influence donc le patron des interactions vestibulo-corticales.

En second lieu, les signaux vestibulaires et corticaux peuvent converger à différents sites de l'axe neural dont au niveau cortical (Fukushima, 1997; Sarkisian, 2000), au niveau du tronc cérébral (Peterson & Felpel, 1971; Ventre & Faugier-Grimaud, 1988) et au niveau spinal (Hultborn et al., 1976a). Afin de déterminer l'emplacement des interactions vestibulo-corticales observées, nous avons comparé l'effet de la GVS sur les MEPs à l'effet de la GVS sur l'EMG et sur le réflexe-H aux ISIs correspondants. Nous avons émis comme hypothèse que si l'effet de la GVS sur les MEPs est similaire à l'effet de la GVS sur l'EMG de base et sur le réflexe-H, cela suggère une convergence des signaux au niveau des motoneurones. À l'opposée, si l'effet de la GVS au niveau de l'EMG de base ne correspond pas à l'effet de la GVS sur les MEPs et sur le réflexe-H, alors ceci suggère que les signaux vestibulaires et corticaux convergent à un niveau pré-motoneuronal ou supraspinal. Au niveau du SOL, une facilitation des MEPs et de l'EMG de base a été observée pour un ISI de 50 ms et une inhibition des MEPs et de l'EMG de base a été observée pour un ISI de 130 ms. Toutefois, aucun changement similaire entre l'EMG de base et les MEPs n'a été observé avec un ISI de 40 ms. Cette comparaison de modulation suggère que la GVS peut inhiber les commandes de la voie corticospinale à un niveau pré-motoneuronal ou

supraspinal à 40 ms, mais qu'elle module les MEPs au niveau motoneuronal aux deux autres ISIs. D'autre part, la cathode controlatérale au SOL a induit une facilitation des MEPs et de l'EMG de base alors qu'elle a induit une inhibition de l'amplitude du réflexe-H à un ISI de 50 ms. La facilitation des MEPs et de l'EMG de base par la cathode controlatérale est interprétée comme une action excitatrice similaire au niveau des motoneurones. Par ailleurs, cette configuration de GVS semble avoir eu la capacité de réduire le réflexe-H alors qu'elle augmente l'excitabilité des motoneurones (EMG de base). L'explication la plus simple est que la GVS a augmenté l'inhibition présynaptique des afférences Ia, menant à un réflexe-H de plus petite amplitude (Knikou, 2008). D'ailleurs, une augmentation de l'inhibition présynaptique des terminaisons de fibres IA par les noyaux vestibulaires a bien été documentée chez le chat (Lundberg & Vyklicky, 1966; Rudomin et al., 1983; Rudomin et al., 1986). De plus, un changement au niveau de l'inhibition présynaptique des afférences Ia peut être reflété par une modulation de l'amplitude du réflexe-H sans changement concomitant au niveau de l'amplitude du MEP (Pyndt & Nielsen, 2003). Enfin, les interactions vestibulo-corticales observées au niveau du TA et du PERL n'étaient pas accompagnées par des changements de direction similaires de l'EMG de base ce qui suggère que le site de convergence des signaux vestibulaires et corticaux pour ces muscles se situe à un niveau pré-motoneuronal ou supraspinal.

3.2 - L'effet de la polarité de la GVS

La modulation qu'exerce la GVS sur les MEPs au niveau des muscles de la cheville semble être dépendante de la polarité de la GVS, et particulièrement au niveau du SOL et du TA. En effet, la GVS a causé une inhibition des MEPs lorsqu'elle a été appliquée avec la cathode derrière l'oreille droite (ISI de 40 ms) et une facilitation des MEPs lorsqu'elle a été appliquée avec la cathode derrière l'oreille gauche (ISI de 50 ms) au niveau du SOL. Une modulation réciproque des MEPs a également été observée au niveau du TA lorsque que la GVS a été appliquée avec un ISI de 110 ms. À cet ISI, une facilitation des MEPs a été observée lorsque la cathode était ipsilatérale aux muscles enregistrés et aucune modulation des MEPs a été enregistrée dans la condition où la cathode était du côté controlatéral. Un changement de polarité de la GVS inverse la direction de la perturbation qu'elle induit, ce qui peut correspondre à la détection d'une chute en sens opposé ou d'une rotation de la tête en sens opposé par le système vestibulaire. L'analyse des forces de réaction au sol des sujets corrobore l'inversion de la direction de la perturbation en fonction de la polarité de la GVS, car un déplacement vers l'anode est présent chez tous les sujets indépendamment du côté où elle se trouve. Si on combine et applique ces résultats à une situation de chute dans un contexte environnemental, une chute vers la droite (cathode à droite) détectée par le système vestibulaire entraînerait un transfert de poids sur la jambe gauche qui serait accompagné par une inhibition des commandes corticospinales dirigées vers le SOL droit. Par la suite, une facilitation des commandes corticospinales dirigées vers le TA droit serait observable. Dans le cas d'une chute vers la gauche (cathode à gauche), on imagine que les patrons de modulation seraient simplement opposés. Ces données

expérimentales suggèrent que le patron de décharge des afférences vestibulaires peut moduler les commandes corticales dirigées vers les muscles de la cheville selon une organisation temporelle précise en fonction de la direction de la perturbation qu'il détecte. Cette modulation spécifique pourrait être nécessaire afin de produire des réponses posturales adéquates au contexte environnemental et attribuerait aux interactions vestibulo-corticales un rôle important dans le contrôle de la posture. En effet, les interactions entre le système vestibulaire et le cortex pourraient être impliquées dans l'activation d'un programme moteur adapté à la perturbation qui permet de maintenir l'équilibre. De plus, considérant que le TA est impliqué dans le contrôle de la trajectoire du pied lors de la marche et que ce muscle est contrôlé par de nombreuses connexions corticomotoneuronales (Petersen et al., 2003), on pourrait même spéculer que la modulation qu'exerce les afférences vestibulaires sur les commandes corticospinales dirigées vers ce muscle pourraient permettre une meilleure récupération de l'équilibre lors de perturbations posturales lors de la station debout et durant la marche.

La latéralisation des fonctions vestibulaires au niveau cortical pourrait également être responsable de l'effet de la polarité de la GVS. En effet, l'étude de Brandt & Dieterich (2015) réalisée en combinant l'irrigation calorique et la PET a révélé que les fonctions vestibulaires étaient localisées au niveau de l'hémisphère non dominant, c'est-à-dire dans l'hémisphère droit chez les droitiers et dans l'hémisphère gauche chez les gauchers. Malgré le fait qu'il a été suggéré que cette latéralisation des fonctions vestibulaires concerne principalement les fonctions vestibulaires supérieures, comme l'orientation et la mémoire spatiale, les interactions vestibulo-corticales rapportées dans notre étude pourraient refléter

cette dominance hémisphérique. En effet, des interactions vestibulo-corticales étaient observables à de courts ISIs (-10 et 0 ms) au niveau du TA et du PERL seulement lorsque la cathode était positionnée derrière l'oreille gauche. Par ailleurs, les interactions vestibulo-corticales ayant possiblement lieu au niveau motoneuronal ou prémotoneuronale ont été rapportées à des ISIs plus longs et lorsque la cathode était derrière l'oreille droite. Les effets de la polarité de la GVS pourraient donc dépendre également de la latéralisation des fonctions vestibulaires au niveau cortical. Si tel est le cas, la caractérisation de la nature des connexions reliant le système vestibulaire au cortex moteur permettrait une meilleure interprétation de nos données.

3.3 - La localisation des interactions vestibulo-corticales

Les signaux des systèmes vestibulaires et du cortex peuvent converger à différents niveaux de l'axe neural, dont le cortex, le tronc cérébral et la moelle épinière. Les techniques électrophysiologiques utilisées dans le cadre de ce projet ne permettent pas de déterminer avec certitude l'emplacement de ces interactions, mais les différentes données électrophysiologiques sur la vitesse de conduction et des délais de transmission des voies vestibulospinale et corticospinale permettent d'estimer la localisation des interactions vestibulo-corticales observées.

3.3.1 - Au niveau cortical

L'injection d'un traceur rétrograde (WGA-HRP) au niveau des noyaux vestibulaires médian et latéral chez des chats a démontré que ces noyaux vestibulaires possèdent des projections vers des neurones pyramidaux de la 5^e couche corticale. Ces neurones pyramidaux étaient principalement situés au niveau du cortex somatosensoriel et prémoteur, mais également au niveau du cortex moteur primaire (Wilson et al., 1999). Considérant que les neurones pyramidaux donnent naissance à la voie corticospinale, il est possible que les projections qu'ils reçoivent des noyaux vestibulaires modulent leur niveau d'excitabilité afin d'adapter leurs commandes aux paramètres de la perturbation détectée. Chez l'humain, il a été démontré lors de procédures intraopératoires que les informations vestibulaires prennent environ 6 ms avant d'atteindre simultanément différentes aires corticales à partir du nerf vestibulaire, dont des aires motrices supplémentaires (de Waele et al., 2001). En effet, l'activation d'aires corticales a été observée 6 ms après la stimulation directe de la portion vestibulaire du 8^e nerf crânien à l'aide d'électrodes sous-cutanées. Une fois l'activation maximale atteinte, ces aires pouvaient même conserver un patron d'activité complexe composé de séquences d'activation ou d'inhibition durant plus de 20 ms. Considérant que les MEPs induits par la TMS correspondent à la somme d'une salve d'ondes émanant des circuits intracorticaux qui voyagent à travers la voie corticospinale avant de rejoindre les circuits spinaux (Rothwell, 1997), les interactions vestibulo-corticales rapportées ici au niveau du TA (ISI de -10 ms) et au niveau du PERL (ISI de 0 ms) pourraient refléter l'influence des signaux vestibulaires au niveau cortical.

Afin d'étayer l'existence d'interactions vestibulo-corticales au niveau du cortex, nous avons essayé d'utiliser les potentiels moteurs évoqués à la jonction cervico-médullaire (CMEP). Cette technique utilisée par Taylor (2006) aurait permis d'activer la voie corticospinale à la jonction cervico-médullaire pour induire des CMEPs au niveau des muscles de la cheville. L'activation de la voie corticospinale à ce niveau de l'axe neural aurait exclu l'implication du cortex dans les modulations observées à ces courts ISIs. Toutefois, cette technique a rapidement été abandonnée puisqu'il n'a pas été possible d'induire des CMEPs au niveau du SOL chez les sujets en position debout. Ces observations corroborent les données d'une étude publiée quelques semaines avant notre tentative qui a également rapporté qu'il était impossible d'induire des CMEPs au niveau des muscles de la cheville malgré l'application de la TMS à une intensité maximale (Taube et al., 2015). Une technique qui pourrait être utilisée afin d'étudier la présence d'interaction vestibulo-corticale au niveau du cortex est la stimulation électrique transcrânienne (TES). Comparativement à la TMS, la TES pénètre davantage en profondeur dans le cortex et les MEPs qu'elle induit reflète davantage l'état des structures sous-corticales que corticales (Barthelemy et al., 2011). Il serait donc possible dans des expériences futures d'isoler l'effet des informations vestibulaires au niveau cortical en comparant l'effet de la GVS sur les MEPs induits par la TMS à ceux induits par la TES.

3.3.2 - Au niveau du tronc cérébral

Les signaux vestibulaires et corticaux convergent sur plusieurs structures du tronc cérébral, dont les noyaux vestibulaires (Sarkisian, 2000; zu Eulenburg et al., 2012) et la

formation réticulée (Peterson & Felpel, 1971). Selon les données électrophysiologiques des voies corticospinale et vestibulospinale, il est possible d'estimer le temps requis aux signaux corticaux et vestibulaires avant d'atteindre le tronc cérébral.

La vitesse de conduction de la voie vestibulospinale et de la voie corticospinale a été estimée à 60-80 m/s (Fitzpatrick & Day, 2004; Marsden et al., 1983; Rothwell et al., 1987). Toutefois, les réponses musculaires enregistrées au niveau de l'EMG des jambes suite à l'application de la GVS ont une latence supérieure de 30 ms à celles de la TMS. Ce délai dans la transmission des signaux vestibulaires serait principalement relié au temps requis par la GVS avant qu'elle affecte significativement le patron de décharge des afférences vestibulaires irrégulières. Selon ces observations, Fitzpatrick & Day (2004) ont émis comme hypothèse que le signal envoyé par la GVS nécessite environ 30 ms avant d'être traité par les noyaux vestibulaires situés au niveau du tronc cérébral. D'autre part, il a été démontré que le signal cortical induit par la TMS atteint la région du tronc cérébral en 2-3 ms. Ce temps de propagation a été estimé à partir de la différence des latences entre les MEPs induits dans un muscle de la main lorsque la TMS était située au niveau du cortex moteur primaire et ceux induits par la TMS située au niveau de la jonction cervico-médullaire (Taylor, 2006). À partir de ces observations, une convergence des signaux du système vestibulaire et du cortex pourrait avoir lieu au niveau du tronc cérébral pour les ISIs égaux ou supérieurs à 30 ms. Dans le cadre de notre étude, aucune modulation des MEPs n'a été observée à un ISI de 30 ms, mais les modulations significatives des MEPs aux ISIs supérieurs à 30 ms (40, 50, 110 et 130 ms) pourraient être causées par des

interactions vestibulo-corticales ayant lieu au niveau du tronc cérébral et notamment au niveau de la formation réticulée.

3.3.2.1 - La formation réticulée

La formation réticulée située au niveau du tronc cérébral pourrait être impliquée dans les interactions vestibulo-corticales rapportées dans cette étude. Cette structure nerveuse du tronc cérébral possède des connexions bidirectionnelles avec le système vestibulaire (Goldberg & Fernandez, 1975; Peterson & Abzug, 1975) et reçoit également des projections provenant du cortex (Heffner & Masterton, 1983). De plus, la convergence des signaux corticaux et vestibulaires sur les neurones de la formation réticulée a été démontrée chez des chats anesthésiés à l'aide d'enregistrements extracellulaires (Peterson & Felpel, 1971). Selon ces enregistrements, les signaux corticaux et vestibulaires induisent principalement une réponse excitatrice qui est suivie par une longue période de dépression. Les neurones de la formation réticulée qui intègre les signaux vestibulaires et corticaux pourraient alors moduler l'excitabilité des motoneurones à travers la voie réticulospinale. De plus, il a été démontré que le système vestibulaire possède un effet généralement réciproque à celui de la formation réticulée sur les motoneurones des membres inférieurs chez des chats (Grillner et al., 1971). L'application d'une stimulation électrique au niveau de la voie vestibulospinale a induit un effet exciteur sur les motoneurones des extenseurs et une inhibition des motoneurones des fléchisseurs (Grillner et al., 1971; Hultborn et al., 1976b) ainsi que des potentiels postsynaptiques excitateurs au niveau de quelques motoneurones des fléchisseurs (Grillner et al., 1970). À l'opposée, une excitation des

motoneurones des fléchisseurs et une inhibition des motoneurones des extenseurs ont été observées suite à la stimulation directe de la voie réticulospinale (Grillner et al., 1971; Wilson & Yoshida, 1969). La modulation réciproque des MEPs observée entre le SOL et le TA aux ISIs supérieurs à 70 ms pourrait donc être causée par l'activation de la voie réticulospinale par les afférences vestibulaires. En effet, la GVS a induit à ces délais un effet facilitateur sur les MEPs au niveau du TA et un effet inhibiteur sur les MEPs au niveau du SOL.

Chez l'humain, le réflexe de sursaut a été utilisé afin d'étudier le rôle de la formation réticulée dans le contrôle musculaire puisque plusieurs observations expérimentales suggèrent que la formation réticulée serait responsable de sa production (Brown et al., 1991; Matsumoto et al., 1992). Le réflexe de sursaut correspond à une réponse musculaire induite par un stimulus sonore d'une grande intensité qui commence au niveau du sternocléidomastoïdien environ 60 ms après l'application du stimulus (Rothwell, 2006). Toutefois, des observations chez le rat suggèrent que les noyaux vestibulaires ainsi que la voie vestibulospinale seraient également impliqués dans la production du réflexe de sursaut (Li et al., 2001). Chez les rats, la stimulation électrique des noyaux vestibulaires induit une réponse musculaire similaire au réflexe de sursaut, en plus d'augmenter l'amplitude des réponses musculaires du réflexe lorsqu'elle est appliquée au même moment que le stimulus sonore. Chez l'humain, il a été démontré que l'application d'un tel stimulus 50 ms avant l'application de la TMS est capable d'inhiber l'induction de MEP au niveau du deltoïde (Fisher et al., 2004) ainsi qu'au niveau du premier interosseux dorsal lorsqu'il est appliqué entre 30 et 60 ms avant la TMS (Furubayashi et al., 2000). Selon ces données

expérimentales, il semble que la formation réticulée soit capable d'inhiber les commandes de la voie corticospinale. Les projections entre le système vestibulaire et la formation réticulée pourraient donc être impliquées dans les interactions vestibulo-corticales observées dans le cadre de cette étude aux ISIs supérieurs à 70 ms.

3.3.3 - Au niveau spinal

Les signaux vestibulaires et corticaux peuvent également converger au niveau de la moelle épinière. Selon la latence moyenne du réflexe-H qui est d'environ 30 ms (Palmieri et al., 2004), il est possible d'estimer que la commande des motoneurones nécessite environ 15 ms avant d'atteindre le muscle et d'être détectable au niveau de l'EMG (Pierrot-Deseilligny & Mazevet, 2000). Puisque nous avons caractérisé les réponses musculaires induites par la TMS et par la GVS chez l'ensemble des sujets, il est également possible d'estimer le délai requis pour que les signaux vestibulaires et corticaux convergent au niveau de la moelle épinière. La latence moyenne des MEPs induits par la TMS chez les sujets était de 34 ms. En soustrayant le délai de 15 ms nécessaire aux commandes des motoneurones pour être détecté au niveau de l'EMG à la latence des MEPs, il est possible d'estimer que le temps requis à la salve d'ondes induite par la TMS pour induire les MEPs est de 19 ms (34 - 15 ms). Dans le cas des SLR induites par la GVS, leur latence moyenne était de 68 ms ce qui signifie que les signaux du système vestibulaire nécessitent 53 ms (68 - 15 ms) avant d'induire un effet sur les motoneurones et qui est observable au niveau de l'EMG. Selon ces estimations, les modulations rapportées à des ISIs supérieurs à 34 ms (53 - 19 ms) pourraient donc être également causées par une convergence des signaux au

niveau de la moelle épinière. Pour de tels ISIs, la convergence des signaux aurait lieu à un niveau pré-motoneuronal dans les cas où la GVS module l'amplitude des MEPs sans induire d'effet au niveau de l'EMG.

En outre, il a été démontré que l'activation réciproque entre le SOL et le TA est conservée sous différentes conditions de déséquilibres indépendamment des réponses posturales générées (Horak & Nashner, 1986). Nous avons donc comparé l'effet de la GVS sur les MEPs induits au niveau de ces deux muscles antagonistes. Pour la même polarité de GVS, une modulation réciproque de l'amplitude des MEPs a été observée aux ISIs correspondants à la MLR (ISI=90, 100, 110, 130 ms). À ces ISIs, la GVS a facilité les MEPs au niveau du TA alors qu'elle a inhibé ceux induits au niveau du SOL. De plus, ce patron de modulation réciproque a été observé pour les deux polarités de GVS, ce qui suggère que la convergence des signaux vestibulaires et corticaux pourrait avoir lieu au niveau des interneurons inhibiteurs Ia à ces ISIs. Il a d'ailleurs été démontré que les voies vestibulospinale (Grillner & Hongo, 1972) et corticospinale (Hultborn et al., 1976b) projettent sur les interneurons Ia chez des chats et qu'elles peuvent ainsi activer les circuits de l'inhibition réciproque. Chez l'humain, il a également été démontré que l'activation des afférences vestibulaires, à l'aide de la GVS bipolaire, influence les circuits neuronaux impliqués dans l'inhibition réciproque entre le SOL et le TA (Iles & Pisini, 1992b). En effet, une facilitation de l'inhibition réciproque a été observée en combinant la GVS avec la stimulation électrique du nerf péroné. Cette dernière induit une contraction au niveau du TA ainsi que l'activation des interneurons Ia responsables de l'inhibition réciproque entre le TA et le SOL. De plus, une facilitation de l'inhibition réciproque entre le TA et le SOL a

également été démontrée suite à l'activation de la voie corticospinale à l'aide de la TMS (Iles & Pisini, 1992a). Bref, les deux voies semblent converger au niveau des circuits spinaux de l'inhibition réciproque entre le SOL et le TA et pourrait interagir à ce niveau afin de moduler les réponses posturales lors de déséquilibres.

3.4 - L'importance de la position de la tête

Il a été démontré que la GVS bipolaire induit un débalancement dans le plan binaural en direction de l'anode (Day et al., 1997; Nashner & Wolfson, 1974) et que la direction de cette perturbation est dépendante de l'orientation relative de la tête par rapport au tronc (Lund & Broberg, 1983). Dans le cadre de notre projet, la perturbation induite par la GVS était donc dans le plan médio-latéral considérant que les sujets conservaient leur tête droite et vers l'avant. De plus, il a été rapporté que la configuration de GVS utilisée pour ce projet induit également un petit mouvement dans l'axe antéro-postérieur (Johansson et al., 1995). L'analyse du déplacement des forces réactionnelles au sol a permis d'observer un tel patron de perturbation à travers l'ensemble des sujets. Le débalancement dans le plan coronal était toujours dirigé vers l'anode, indépendamment de sa latéralité, tandis que le mouvement dans le plan sagittal était dirigé vers l'arrière chez la majorité des sujets. Malgré l'analyse des forces réactionnelles au sol qui permet d'affirmer que la GVS a induit un débalancement chez tous les sujets, des réponses musculaires constantes n'ont pas été observées chez les quatorze sujets. Notamment, aucune réponse musculaire au niveau du SOL n'a été observée chez trois sujets. Nos données corroborent les observations

expérimentales de Fitzpatrick et al. (1994) qui ont démontré que l'application de la GVS bipolaire en position debout avec la tête droite n'induit pas des réponses musculaires constantes dans le SOL comparativement à une perturbation induite dans le plan sagittal.

Afin d'induire des réponses musculaires constantes et d'induire un plus grand recrutement du SOL lors des perturbations induites par la GVS, il sera intéressant dans des expériences futures que les sujets tournent leur tête de 90 degrés afin de positionner l'anode vers l'avant. Cette position permettra d'induire une perturbation dans le plan sagittal et vers l'avant chez les sujets. Toutefois, il a été démontré chez l'humain qu'une rotation du cou est capable de moduler le niveau d'excitabilité des motoneurones du SOL en comparant l'effet de la GVS sur le réflexe-H lorsque la tête est tournée à droite ou à gauche (Hayes & Sullivan, 1976). En effet, il est possible d'observer une excitation de l'activité musculaire des jambes du côté de la figure et une inhibition de celle-ci du côté occipital ce qui engendre une augmentation du réflexe-H du côté facial et une diminution de celui-ci du côté occipital. Afin d'éliminer la possible influence des afférences du cou sur les circuits spinaux dans le cadre de notre étude, nous avons donc demandé aux sujets de maintenir leur tête vers l'avant durant l'ensemble des procédures.

3.5 - Les limites de l'étude

3.5.1 - La variabilité dans les données

Afin de réduire au maximum la variabilité dans les données expérimentales, nous avons exclus les gauchers de l'étude dans le but d'éliminer l'impact possible de la latéralisation des fonctions vestibulaires dans les interactions vestibulo-corticales. En effet, tel que mentionné plus haut, une activation corticale dans l'hémisphère non dominant a été observée à l'aide de la stimulation calorique combinée à la PET (Dieterich et al., 2003a). Nous avons également enregistré le niveau de l'EMG de base durant la tâche afin de nous assurer que l'effet de la GVS sur l'amplitude des MEPs ne reflétait pas uniquement les changements au niveau de l'activité motoneuronale, car il a été démontré que l'amplitude des MEPs et du réflexe-H peut être augmentée en fonction du niveau de la contraction musculaire volontaire (Morita et al., 2000). Enfin, comme mentionné précédemment, les sujets devaient conserver leur tête droite durant l'ensemble des procédures puisqu'il a été démontré que l'excitabilité des motoneurones du SOL est sensible à la rotation de la tête (Hayes & Sullivan, 1976). Malgré tout, une grande variabilité dans nos données expérimentales est observable et celle-ci est de plus grande amplitude lorsque la cathode était controlatérale aux muscles enregistrés. L'enregistrement extracellulaire des afférences vestibulaires de cochons d'Inde durant l'application de la GVS bipolaire a révélé que leur fréquence de décharge était moins modulée du côté de l'anode que du côté de la cathode (Kim & Curthoys, 2004). L'effet modulateur de la GVS serait donc moins prononcé du côté de l'anode que du côté de la cathode ce qui pourrait expliquer la plus grande variabilité

dans les réponses musculaires du SOL lorsque la cathode était derrière l'oreille gauche. Afin de diminuer cette variabilité, il serait pertinent d'appliquer la GVS chez des sujets ayant la tête est tournée à 90 degrés afin d'induire une perturbation dans le plan sagittal et d'induire des réponses constantes au niveau des muscles de la cheville (Fitzpatrick et al., 1994).

De plus, il a été rapporté que chaque personne possède une impédance et une sensibilité spécifique à la GVS puisqu'une même intensité de GVS n'induit pas un déséquilibre d'amplitude similaire à travers différents participants (Severac Cauquil et al., 2000). Cette différente sensibilité à la GVS pourrait donc être en partie responsable de la variabilité observée dans les réponses musculaires induites par la GVS. Afin de diminuer cette source de variabilité dans notre projet, nous avons tenté d'établir un protocole qui aurait permis d'établir un seuil moteur pour la GVS afin de normaliser l'intensité de la stimulation entre les sujets. Nous avons donc appliqué des stimulations GVS à différentes intensités chez plusieurs participants et nous avons analysé leurs effets sur différentes variables, dont l'activité musculaire des muscles de la cheville, les forces de réaction au sol ainsi que l'inclinaison et le déplacement de la tête. L'objectif de ces expériences était de déterminer si une de ces variables pouvait être corrélée à l'intensité de la GVS et être utilisée comme mesure afin de déterminer un seuil moteur. Parmi ces paramètres, le déplacement de la tête et l'amplitude du déplacement de la force de réaction au sol dans le plan frontal (Force Y) sont les deux variables qui possédaient la plus forte corrélation avec l'intensité de la GVS. Même si ces deux éléments semblaient être corrélés positivement à l'intensité de la GVS, nous n'avons pu établir de relation précise quant à ces données et

l'induction de réponses musculaires (SLR ou MRL) au niveau des muscles de la cheville. Nous avons donc sélectionné une intensité fixe de 3,5 mA afin d'appliquer la GVS de manière uniforme à l'ensemble des participants. Malgré le fait que des réponses musculaires n'ont pas été observées de manière constante, l'analyse des données révèle que des interactions vestibulo-corticales ont pu quand même être observées chez les 3 participants chez qui la GVS n'avait pas induit de réponses musculaires au niveau du SOL. Il semble donc que la GVS soit capable de moduler les commandes de la voie corticospinale, même si elle n'induit pas de réponses musculaires directes chez un participant.

3.5.2 - La tâche

Selon une étude de Marsden et al. (2003), la distribution des réponses musculaires induites par la GVS au niveau des membres inférieurs est proportionnelle au poids réparti sur chacune des jambes. De plus, l'analyse des forces de réactions au sol a révélé que la direction de la perturbation induite par la GVS n'est pas affectée par une position asymétrique (Marsden et al., 2002) ce qui est corroboré par nos données expérimentales. Enfin, l'adoption de la position asymétrique par les participants induisait une contraction tonique au niveau du SOL droit ce qui augmentait le niveau d'excitabilité des motoneurones et diminuait l'intensité du seuil moteur requis pour induire des MEPs dans ce muscle (Rossini et al., 2015). La position asymétrique adoptée par les sujets a donc permis de mettre en évidence les interactions vestibulo-corticales qui sous-tendent le contrôle de la posture en position debout au niveau des muscles de la cheville droite.

Par ailleurs, il a été démontré que la GVS possède un effet de plus grande amplitude sur l'EMG lors de tâches dynamiques que lors de tâches statiques. Chez les lapins, l'application de la GVS bipolaire lors de l'inclinaison de leur base de support augmente le niveau de l'EMG des extenseurs situés du côté ipsilatéral à la cathode et l'inhibe les extenseurs du côté ipsilatéral à l'anode (Hsu et al., 2012). Chez l'humain, il a également été démontré que le système vestibulaire serait davantage impliqué dans la modulation de l'amplitude des réponses posturales (Horak, 2009) que dans leur induction, car leur latence n'est pas modifiée suite une atteinte bilatérale du système vestibulaire (Allum et al., 1994). Il serait donc pertinent d'étudier les interactions vestibulo-corticales qui sous-tendent le contrôle de la posture lors de l'inclinaison de la base de support, chez les humains, afin d'observer si celles-ci ne seraient pas davantage mises en évidence dans de telles conditions.

3.5.3 - Les intervalles inter-stimuli

Afin de déterminer le déroulement temporel des interactions vestibulo-corticales chez l'humain, nous avons sélectionné des ISIs assez distancés, entre 10 et 20 ms d'écart, car aucune étude ne s'était intéressée aux interactions vestibulo-corticales jusqu'à maintenant. Furubayashi (2000) avait utilisé un protocole similaire lors de l'étude des effets d'un stimulus sonore de grande amplitude sur les commandes de la voie corticospinale dirigées vers les muscles des mains chez l'humain. Dans les deux cas, l'utilisation d'intervalles distancés a permis de mettre en évidence des fenêtres de temps durant lesquelles des

interactions peuvent avoir lieu. Toutefois, l'utilisation d'ISIs moins distancés permettrait d'étudier plus précisément les interactions vestibulo-corticales qui sous-tendent le contrôle de la posture. De plus, les ISIs sélectionnés étaient compris entre -10 et 130 ms, alors que les réponses posturales possèdent des composantes de latence supérieure à 130 ms (Diener et al., 1983). La nature des interactions vestibulo-corticales devrait donc être également investiguée à des ISIs supérieurs à 130 ms.

3.5.4 - Les interactions cortico-vestibulaires

L'objectif de ce projet était d'étudier la modulation des commandes de la voie corticospinale dirigées vers les muscles de la cheville par les afférences vestibulaires. Toutefois, les connexions existantes entre le système vestibulaire et le cortex moteur suggèrent la présence d'interactions bidirectionnelles entre ces deux structures nerveuses. D'ailleurs, plusieurs aires corticales possèdent des projections vers les noyaux vestibulaires des chats (Wilson et al., 1999) et des singes (Fukushima, 1997; Guldin & Grusser, 1998). De plus, les individus qui subissent un AVC au niveau de l'artère cérébrale moyenne possèdent une asymétrie dans leurs réponses posturales induites par la GVS qui est d'ailleurs corrélée avec la latence des MEPs induits au niveau du TA (Marsden et al., 2005). Le cortex semble donc être impliqué dans la production des réponses posturales induites par le système vestibulaire. Il serait donc intéressant d'étudier l'implication du cortex dans les réponses posturales induites par la GVS. Pour étudier ces interactions, l'utilisation de la TMS répétitive ou de la TMS à une intensité inférieure au seuil moteur pourrait être utilisée afin d'activer les circuits intra-corticaux inhibiteurs à différents ISIs

avant l'application de la GVS. L'inhibition de la voie corticospinale à différents moments avant l'application de la GVS permettrait d'observer le rôle de la voie corticospinale dans la production des réponses musculaires induites par la GVS.

Chapitre 4 : Conclusion générale

Le système vestibulaire et le cortex moteur sont deux structures nerveuses impliquées dans la production des réponses posturales. Leurs signaux convergent à plusieurs niveaux de l'axe neuronal ce qui permet l'intégration de leurs informations afin de produire des réponses posturales adéquates. Toutefois, leur rôle respectif dans le contrôle de la posture avait suscité jusqu'alors davantage d'attention que la nature de leurs interactions. Dans cette étude, nous avons choisi d'examiner la modulation que peut exercer les afférences vestibulaire sur les commandes de la voie corticospinale lors de la station debout. Un paradigme de conditionnement a donc été utilisé afin d'étudier les interactions vestibulo-corticales qui sont impliquées dans le contrôle des muscles de la cheville. Nous avons démontré que l'activation des afférences vestibulaires par la GVS bipolaire est capable de moduler l'amplitude des MEPs induit au niveau du SOL, du TA et du PERL et que cette modulation est dépendante de la polarité de la GVS. De plus, nos données suggèrent que la convergence des signaux vestibulaires et corticaux a lieu à différents niveaux de l'axe neuronal. Au niveau spinal, les voies vestibulospinale et corticospinale semblent converger, entre autres, au niveau des interneurons inhibiteurs Ia afin de conserver la réciprocité entre les muscles antagonistes de la cheville lors des réponses posturales. Cependant, d'autres études seront nécessaires afin de clarifier le rôle de l'inhibition réciproque dans les interactions vestibulo-corticales. Les données expérimentales obtenues dans le cadre de cette étude pourront servir de base normative pour évaluer les interactions vestibulo-corticales chez des patients ayant une lésion au

niveau du système nerveux central. Éventuellement, ces données pourront également contribuer à l'amélioration des diagnostics et à l'élaboration de thérapies spécifiques aux déficits des patients ayant une lésion au SNC. En effet, il serait possible de renfoncer les circuits neuronaux résiduels des patients ayant une lésion incomplète de la moelle épinière ou ayant subi un AVC à l'aide du pairage de la GVS et de la TMS afin d'améliorer leur contrôle de l'équilibre.

Bibliographie

- Abbruzzese, G., & Trompetto, C. (2002). Clinical and research methods for evaluating cortical excitability. *J Clin Neurophysiol*, *19*(4), 307-321.
- Adkin, A. L., Campbell, A. D., Chua, R., & Carpenter, M. G. (2008). The influence of postural threat on the cortical response to unpredictable and predictable postural perturbations. *Neurosci Lett*, *435*(2), 120-125.
- Adkin, A. L., Quant, S., Maki, B. E., & McIlroy, W. E. (2006). Cortical responses associated with predictable and unpredictable compensatory balance reactions. *Exp Brain Res*, *172*(1), 85-93.
- Akaike, T. (1973). Comparison of neuronal composition of the vestibulospinal system between cat and rabbit. *Exp Brain Res*, *18*(4), 429-432.
- Akbarian, S., Grusser, O. J., & Guldin, W. O. (1992). Thalamic connections of the vestibular cortical fields in the squirrel monkey (*Saimiri sciureus*). *J Comp Neurol*, *326*(3), 423-441.
- Allum, J. H., Honegger, F., & Schicks, H. (1994). The influence of a bilateral peripheral vestibular deficit on postural synergies. *J Vestib Res*, *4*(1), 49-70.
- Amassian, V. E., Stewart, M., Quirk, G. J., & Rosenthal, J. L. (1987). Physiological basis of motor effects of a transient stimulus to cerebral cortex. *Neurosurgery*, *20*(1), 74-93.
- Amatachaya, S., Wannapakhe, J., Arrayawichanon, P., Siritarathiwat, W., & Wattanapun, P. (2011). Functional abilities, incidences of complications and falls of patients with spinal cord injury 6 months after discharge. *Spinal Cord*, *49*(4), 520-524.
- Angelaki, D. E., & Cullen, K. E. (2008). Vestibular system: the many facets of a multimodal sense. *Annu Rev Neurosci*, *31*, 125-150.
- Arshavsky, Y. I., Gelfand, I. M., Orlovsky, G. N., & Pavlova, G. A. (1978). Messages conveyed by descending tracts during scratching in the cat. I. Activity of vestibulospinal neurons. *Brain Res*, *159*(1), 99-110.
- Baldissera, F., Hultborn, H., & Illert, M. (1981). Integration in spinal neuronal systems. *Comprehensive Physiology*
- Barberini, C. L., & Macpherson, J. M. (1998). Effect of head position on postural orientation and equilibrium. *Exp Brain Res*, *122*(2), 175-184.
- Bard, P. (1933). Studies on the cerebral cortex I. Localized control of placing and hopping reactions in the cat and their normal managements by small cortical remnants. *Arch Neurol Psychiatr*, *30*, 40-74.
- Barker, A. T., Jalinous, R., & Freeston, I. L. (1985). Non-invasive magnetic stimulation of human motor cortex. *Lancet*, *1*(8437), 1106-1107.
- Barmack, N. H. (2003). Central vestibular system: vestibular nuclei and posterior cerebellum. *Brain Res Bull*, *60*(5-6), 511-541.
- Barthelemy, D., Grey, M. J., Nielsen, J. B., & Bouyer, L. (2011). Involvement of the corticospinal tract in the control of human gait. *Prog Brain Res*, *192*, 181-197.

- Bear, M., Connors, B. W., & Paradiso, M. A. (2007). *Neuroscience: Exploring the Brain*. Baltimore, MD : Lippincott Williams & Wilkins.
- Beloozerova, I. N., Sirota, M. G., Swadlow, H. A., Orlovsky, G. N., Popova, L. B., & Deliagina, T. G. (2003). Activity of different classes of neurons of the motor cortex during postural corrections. *J Neurosci*, *23*(21), 7844-7853.
- Bense, S., Stephan, T., Yousry, T. A., Brandt, T., & Dieterich, M. (2001). Multisensory cortical signal increases and decreases during vestibular galvanic stimulation (fMRI). *J Neurophysiol*, *85*(2), 886-899.
- Benson, A. J., Hutt, E. C., & Brown, S. F. (1989). Thresholds for the perception of whole body angular movement about a vertical axis. *Aviat Space Environ Med*, *60*(3), 205-213.
- Blanks, R. H., Curthoys, I. S., & Markham, C. H. (1975). Planar relationships of the semicircular canals in man. *Acta Otolaryngol*, *80*(3-4), 185-196.
- Bohannon, R. W., & Larkin, P. A. (1985). Lower extremity weight bearing under various standing conditions in independently ambulatory patients with hemiparesis. *Phys Ther*, *65*(9), 1323-1325.
- Bottini, G., Sterzi, R., Paulesu, E., Vallar, G., Cappa, S. F., Erminio, F., . . . Frackowiak, R. S. (1994). Identification of the central vestibular projections in man: a positron emission tomography activation study. *Exp Brain Res*, *99*(1), 164-169.
- Brandt, T., Bartenstein, P., Janek, A., & Dieterich, M. (1998a). Reciprocal inhibitory visual-vestibular interaction. Visual motion stimulation deactivates the parieto-insular vestibular cortex. *Brain*, *121* (Pt 9), 1749-1758.
- Brandt, T., Bucher, S. F., Seelos, K. C., & Dieterich, M. (1998b). Bilateral functional MRI activation of the basal ganglia and middle temporal/medial superior temporal motion-sensitive areas: optokinetic stimulation in homonymous hemianopia. *Arch Neurol*, *55*(8), 1126-1131.
- Brandt, T., & Dieterich, M. (2015). Does the vestibular system determine the lateralization of brain functions? *J Neurol*, *262*(1), 214-215.
- Bresciani, J. P., Gauthier, G. M., Vercher, J. L., & Blouin, J. (2005). On the nature of the vestibular control of arm-reaching movements during whole-body rotations. *Exp Brain Res*, *164*(4), 431-441.
- Brinkman, J., & Kuypers, H. G. (1973). Cerebral control of contralateral and ipsilateral arm, hand and finger movements in the split-brain rhesus monkey. *Brain*, *96*(4), 653-674.
- Britton, T. C., Day, B. L., Brown, P., Rothwell, J. C., Thompson, P. D., & Marsden, C. D. (1993). Postural electromyographic responses in the arm and leg following galvanic vestibular stimulation in man. *Exp Brain Res*, *94*(1), 143-151.
- Bronstein, A. M. (1986). Suppression of visually evoked postural responses. *Exp Brain Res*, *63*(3), 655-658.
- Brooks, C. M. (1933). Studies on the cerebral cortex II. Localized representations of hopping and placing reactions in the rat *Arch Neurol Psychiatr*, *30*, 162-171.
- Brown, P., Rothwell, J. C., Thompson, P. D., Britton, T. C., Day, B. L., & Marsden, C. D. (1991). New observations on the normal auditory startle reflex in man. *Brain*, *114* (Pt 4), 1891-1902.

- Buford, John A., & Davidson, Adam G. (1996). Movement-related and preparatory activity in the reticulospinal system of the monkey.
- Calvert, G., Spence, C., & Stein, B. E. (2004). *The Handbook of Multisensory Processes. MIT Press.*
- Canedo, A. (1997). Primary motor cortex influences on the descending and ascending systems. *Prog Neurobiol*, 51(3), 287-335.
- Caron, O., Gelat, T., Rougier, P., & Blanche, J. P. (2000). A comparative analysis of the center of gravity and center of pressure trajectory path lengths in standing posture: an estimation of active stiffness. *J Appl Biomech*, 16(3), 234-247.
- Carpenter, M. G., Allum, J. H., & Honegger, F. (2001). Vestibular influences on human postural control in combinations of pitch and roll planes reveal differences in spatiotemporal processing. *Exp Brain Res*, 140(1), 95-111.
- Cazin, L., Magnin, M., & Lannou, J. (1982). Non-cerebellar visual afferents to the vestibular nuclei involving the prepositus hypoglossal complex: an autoradiographic study in the rat. *Exp Brain Res*, 48(2), 309-313.
- Cereda, C., Ghika, J., Maeder, P., & Bogousslavsky, J. (2002). Strokes restricted to the insular cortex. *Neurology*, 59(12), 1950-1955.
- Chang, H., & Krebs, D. E. (1999). Dynamic balance control in elders: gait initiation assessment as a screening tool. *Arch Phys Med Rehabil*, 80(5), 490-494.
- Cheney, P. D., & Fetz, E. E. (1980). Functional classes of primate corticomotoneuronal cells and their relation to active force. *J Neurophysiol*, 44(4), 773-791.
- Chin, L. F., Wang, J. Y., Ong, C. H., Lee, W. K., & Kong, K. H. (2013). Factors affecting falls in community-dwelling individuals with stroke in Singapore after hospital discharge. *Singapore Med J*, 54(10), 569-575.
- Choi, J. T., & Bastian, A. J. (2007). Adaptation reveals independent control networks for human walking. *Nat Neurosci*, 10(8), 1055-1062.
- Chou, L. S., Kaufman, K. R., Hahn, M. E., & Brey, R. H. (2003). Medio-lateral motion of the center of mass during obstacle crossing distinguishes elderly individuals with imbalance. *Gait Posture*, 18(3), 125-133.
- Coats, A. C. (1973). Galvanic body sway in normals and patients with 8th nerve lesions. *Adv Otorhinolaryngol*, 19, 318-334.
- Corriveau, H., Hebert, R., Prince, F., & Raiche, M. (2000). Intrasession reliability of the "center of pressure minus center of mass" variable of postural control in the healthy elderly. *Arch Phys Med Rehabil*, 81(1), 45-48.
- Courjon, J. H., Precht, W., & Sirkin, D. W. (1987). Vestibular nerve and nuclei unit responses and eye movement responses to repetitive galvanic stimulation of the labyrinth in the rat. *Exp Brain Res*, 66(1), 41-48.
- Crone, C., Hultborn, H., Jespersen, B., & Nielsen, J. (1987). Reciprocal Ia inhibition between ankle flexors and extensors in man. *J Physiol*, 389, 163-185.
- Dancause, N., Barbay, S., Frost, S. B., Plautz, E. J., Chen, D., Zoubina, E. V., . . . Nudo, R. J. (2005). Extensive cortical rewiring after brain injury. *J Neurosci*, 25(44), 10167-10179.
- Danis, C. G., Krebs, D. E., Gill-Body, K. M., & Sahrman, S. (1998). Relationship between standing posture and stability. *Phys Ther*, 78(5), 502-517.

- Davenport, R. J., Dennis, M. S., Wellwood, I., & Warlow, C. P. (1996). Complications after acute stroke. *Stroke*, 27(3), 415-420.
- Day, B. L., & Cole, J. (2002). Vestibular-evoked postural responses in the absence of somatosensory information. *Brain*, 125(Pt 9), 2081-2088.
- Day, B. L., Dressler, D., Maertens de Noordhout, A., Marsden, C. D., Nakashima, K., Rothwell, J. C., & Thompson, P. D. (1989). Electric and magnetic stimulation of human motor cortex: surface EMG and single motor unit responses. *J Physiol*, 412, 449-473.
- Day, B. L., & Fitzpatrick, R. C. (2005). The vestibular system. *Curr Biol*, 15(15), R583-586.
- Day, B. L., Severac Cauquil, A., Bartolomei, L., Pastor, M. A., & Lyon, I. N. (1997). Human body-segment tilts induced by galvanic stimulation: a vestibularly driven balance protection mechanism. *J Physiol*, 500 (Pt 3), 661-672.
- de Waele, C., Baudonniere, P. M., Lepecq, J. C., Tran Ba Huy, P., & Vidal, P. P. (2001). Vestibular projections in the human cortex. *Exp Brain Res*, 141(4), 541-551.
- Deliagina, T. G., Orlovsky, G. N., Zelenin, P. V., & Beloozerova, I. N. (2006). Neural bases of postural control. *Physiology (Bethesda)*, 21, 216-225.
- Della Santina, C. C., Potyagaylo, V., Migliaccio, A. A., Minor, L. B., & Carey, J. P. (2005). Orientation of human semicircular canals measured by three-dimensional multiplanar CT reconstruction. *J Assoc Res Otolaryngol*, 6(3), 191-206.
- Dennis, M. S., Lo, K. M., McDowall, M., & West, T. (2002). Fractures after stroke: frequency, types, and associations. *Stroke*, 33(3), 728-734.
- Di Lazzaro, V., Oliviero, A., Profice, P., Saturno, E., Pilato, F., Insola, A., . . . Rothwell, J. C. (1998). Comparison of descending volleys evoked by transcranial magnetic and electric stimulation in conscious humans. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 109(5), 397-401.
- Didier, J-P. (2004). *La plasticité de la fonction motrice* Paris: Springer-Verlag Paris
- Diener, H. C., Bootz, F., Dichgans, J., & Bruzek, W. (1983). Variability of postural "reflexes" in humans. *Exp Brain Res*, 52(3), 423-428.
- Diener, H. C., Dichgans, J., Bootz, F., & Bacher, M. (1984). Early stabilization of human posture after a sudden disturbance: influence of rate and amplitude of displacement. *Exp Brain Res*, 56(1), 126-134.
- Diener, H. C., Horak, F. B., & Nashner, L. M. (1988). Influence of stimulus parameters on human postural responses. *J Neurophysiol*, 59(6), 1888-1905.
- Dieterich, M., Bense, S., Lutz, S., Drzezga, A., Stephan, T., Bartenstein, P., & Brandt, T. (2003a). Dominance for vestibular cortical function in the non-dominant hemisphere. *Cereb Cortex*, 13(9), 994-1007.
- Dieterich, M., Bense, S., Stephan, T., Yousry, T. A., & Brandt, T. (2003b). fMRI signal increases and decreases in cortical areas during small-field optokinetic stimulation and central fixation. *Exp Brain Res*, 148(1), 117-127.
- Dieterich, M., & Brandt, T. (2008). Functional brain imaging of peripheral and central vestibular disorders. *Brain*, 131(Pt 10), 2538-2552.
- Dieterich, M., & Brandt, T. (2010). Imaging cortical activity after vestibular lesions. *Restor Neurol Neurosci*, 28(1), 47-56.

- Dietz, V., Quintern, J., & Berger, W. (1984). Cerebral evoked potentials associated with the compensatory reactions following stance and gait perturbation. *Neurosci Lett*, *50*(1-3), 181-186.
- Distler, C., & Hoffmann, K. P. (1996). Retinal slip neurons in the nucleus of the optic tract and dorsal terminal nucleus in cats with congenital strabismus. *J Neurophysiol*, *75*(4), 1483-1494.
- Donoghue, J. P., & Sanes, J. N. (1994). Motor areas of the cerebral cortex. *J Clin Neurophysiol*, *11*(4), 382-396.
- Doyle, R. J., Hsiao-Wecksler, E. T., Ragan, B. G., & Rosengren, K. S. (2007). Generalizability of center of pressure measures of quiet standing. *Gait Posture*, *25*(2), 166-171.
- Drew, T. (1991). Functional organization within the medullary reticular formation of the intact unanesthetized cat. III. Microstimulation during locomotion. *J Neurophysiol*, *66*(3), 919-938.
- Drew, T., Dubuc, R., & Rossignol, S. (1986). Discharge patterns of reticulospinal and other reticular neurons in chronic, unrestrained cats walking on a treadmill. *J Neurophysiol*, *55*(2), 375-401.
- Drew, T., & Rossignol, S. (1990). Functional organization within the medullary reticular formation of intact unanesthetized cat. I. Movements evoked by microstimulation. *J Neurophysiol*, *64*(3), 767-781.
- Dum, R. P., & Strick, P. L. (2005). Frontal lobe inputs to the digit representations of the motor areas on the lateral surface of the hemisphere. *J Neurosci*, *25*(6), 1375-1386.
- Duysens, J., Tax, A. A., van der Doelen, B., Trippel, M., & Dietz, V. (1991). Selective activation of human soleus or gastrocnemius in reflex responses during walking and running. *Exp Brain Res*, *87*(1), 193-204.
- Eccles, J. C., Fatt, P., & Landgren, S. (1956). The inhibitory pathway to motoneurons. *Prog Neurobiol*(2), 72-82.
- Edamura, M., Yang, J. F., & Stein, R. B. (1991). Factors that determine the magnitude and time course of human H-reflexes in locomotion. *J Neurosci*, *11*(2), 420-427.
- Epstein, C. M., Schwartzberg, D. G., Davey, K. R., & Sudderth, D. B. (1990). Localizing the site of magnetic brain stimulation in humans. *Neurology*, *40*(4), 666-670.
- Feldman, A. G., & Orlovsky, G. N. (1972). The influence of different descending systems on the tonic stretch reflex in the cat. *Exp Neurol*, *37*(3), 481-494.
- Fernandez, C., & Goldberg, J. M. (1976a). Physiology of peripheral neurons innervating otolith organs of the squirrel monkey. I. Response to static tilts and to long-duration centrifugal force. *J Neurophysiol*, *39*(5), 970-984.
- Fernandez, C., & Goldberg, J. M. (1976b). Physiology of peripheral neurons innervating otolith organs of the squirrel monkey. III. Response dynamics. *J Neurophysiol*, *39*(5), 996-1008.
- Fisher, R. J., Sharott, A., Kuhn, A. A., & Brown, P. (2004). Effects of combined cortical and acoustic stimuli on muscle activity. *Exp Brain Res*, *157*(1), 1-9.
- Fitzpatrick, R. C., Burke, D., & Gandevia, S. C. (1994). Task-dependent reflex responses and movement illusions evoked by galvanic vestibular stimulation in standing humans. *J Physiol*, *478* (Pt 2), 363-372.

- Fitzpatrick, R. C., & Day, B. L. (2004). Probing the human vestibular system with galvanic stimulation. *J Appl Physiol* (1985), 96(6), 2301-2316.
- Fitzpatrick, R. C., Marsden, J., Lord, S. R., & Day, B. L. (2002). Galvanic vestibular stimulation evokes sensations of body rotation. *Neuroreport*, 13(18), 2379-2383.
- Flock, A. (1964). STRUCTURE OF THE MACULA UTRICULI WITH SPECIAL REFERENCE TO DIRECTIONAL INTERPLAY OF SENSORY RESPONSES AS REVEALED BY MORPHOLOGICAL POLARIZATION. *J Cell Biol*, 22, 413-431.
- Flock, A., & Goldstein, M. H., Jr. (1978). Cupular movement and nerve impulse response in the isolated semicircular canal. *Brain Res*, 157(1), 11-19.
- Forster, A., & Young, J. (1995). Incidence and consequences of falls due to stroke: a systematic inquiry. *BMJ*, 311(6997), 83-86.
- Fredrickson, J. M., Scheid, P., Figge, U., & Kornhuber, H. H. (1966). Vestibular nerve projection to the cerebral cortex of the rhesus monkey. *Exp Brain Res*, 2(4), 318-327.
- Friberg, L., Olsen, T. S., Roland, P. E., Paulson, O. B., & Lassen, N. A. (1985). Focal increase of blood flow in the cerebral cortex of man during vestibular stimulation. *Brain*, 108 (Pt 3), 609-623.
- Fukushima, K. (1997). Corticovestibular interactions: anatomy, electrophysiology, and functional considerations. *Exp Brain Res*, 117(1), 1-16.
- Fukushima, K., Peterson, B. W., & Wilson, V. J. (1979). Vestibulospinal, reticulospinal and interstitiospinal pathways in the cat. *Prog Brain Res*, 50, 121-136.
- Furubayashi, T., Ugawa, Y., Terao, Y., Hanajima, R., Sakai, K., Machii, K., . . . Kanazawa, I. (2000). The human hand motor area is transiently suppressed by an unexpected auditory stimulus. *Clin Neurophysiol*, 111(1), 178-183.
- Gacek, R. R., & Lyon, M. (1974). The localization of vestibular efferent neurons in the kitten with horseradish peroxidase. *Acta Otolaryngol*, 77(1), 92-101.
- Gdowski, G. T., & McCrea, R. A. (2000). Neck proprioceptive inputs to primate vestibular nucleus neurons. *Exp Brain Res*, 135(4), 511-526.
- Goldberg, J. M. (2000). Afferent diversity and the organization of central vestibular pathways. *Exp Brain Res*, 130(3), 277-297.
- Goldberg, J. M., & Cullen, K. E. (2011). Vestibular control of the head: possible functions of the vestibulocollic reflex. *Exp Brain Res*, 210(3-4), 331-345.
- Goldberg, J. M., & Fernandez, C. (1971a). Physiology of peripheral neurons innervating semicircular canals of the squirrel monkey. 3. Variations among units in their discharge properties. *J Neurophysiol*, 34(4), 676-684.
- Goldberg, J. M., & Fernandez, C. (1971b). Physiology of peripheral neurons innervating semicircular canals of the squirrel monkey. I. Resting discharge and response to constant angular accelerations. *J Neurophysiol*, 34(4), 635-660.
- Goldberg, J. M., & Fernandez, C. (1975). Vestibular mechanisms. *Annu Rev Physiol*, 37, 129-162.
- Goldberg, J. M., & Fernandez, C. (1980). Efferent vestibular system in the squirrel monkey: anatomical location and influence on afferent activity. *J Neurophysiol*, 43(4), 986-1025.

- Goldberg, J. M., & Hudspeth, A.J (2000). The vestibular system. In E. R. Kandel, J. H. Schwartz & T. M. Jessell (Eds.), *Principle of neural science* (pp. 801-815). New York: McGraw-Hill.
- Goldberg, J. M., Smith, C. E., & Fernandez, C. (1984). Relation between discharge regularity and responses to externally applied galvanic currents in vestibular nerve afferents of the squirrel monkey. *J Neurophysiol*, *51*(6), 1236-1256.
- Goldberg, J. M., Wilson, V. J., Cullen, K. E., Angelaki, D. E., & Broussard, D. M. . (2012). *The Vestibular System: A Sixth Sense. Oxford University Press*
- Gossard, J. P., Floeter, M. K., Degtyarenko, A. M., Simon, E. S., & Burke, R. E. (1996). Disynaptic vestibulospinal and reticulospinal excitation in cat lumbosacral motoneurons: modulation during fictive locomotion. *Exp Brain Res*, *109*(2), 277-288.
- Gould, H. J., 3rd, Cusick, C. G., Pons, T. P., & Kaas, J. H. (1986). The relationship of corpus callosum connections to electrical stimulation maps of motor, supplementary motor, and the frontal eye fields in owl monkeys. *J Comp Neurol*, *247*(3), 297-325.
- Grillner, S., & Hongo, T. (1972). Vestibulospinal effects on motoneurons and interneurons in the lumbosacral cord. *Prog Brain Res*, *37*, 243-262.
- Grillner, S., Hongo, T., & Lund, S. (1970). The vestibulospinal tract. Effects on alpha-motoneurons in the lumbosacral spinal cord in the cat. *Exp Brain Res*, *10*(1), 94-120.
- Grillner, S., Hongo, T., & Lund, S. (1971). Convergent effects on alpha motoneurons from the vestibulospinal tract and a pathway descending in the medial longitudinal fasciculus. *Exp Brain Res*, *12*(5), 457-479.
- Guldin, W. O., & Grusser, O. J. (1998). Is there a vestibular cortex? *Trends Neurosci*, *21*(6), 254-259.
- Hayes, K. C., & Sullivan, J. (1976). Tonic neck reflex influence on tendon and Hoffmann reflexes in man. *Electromyogr Clin Neurophysiol*, *16*(2-3), 251-261.
- Heffner, R. S., & Masterton, R. B. (1983). The role of the corticospinal tract in the evolution of human digital dexterity. *Brain Behav Evol*, *23*(3-4), 165-183.
- Henry, S. M., Fung, J., & Horak, F. B. (1998). EMG responses to maintain stance during multidirectional surface translations. *J Neurophysiol*, *80*(4), 1939-1950.
- Highstein, S. M., Rabbitt, R. D., & Boyle, R. (1996). Determinants of semicircular canal afferent response dynamics in the toadfish, *Opsanus tau*. *J Neurophysiol*, *75*(2), 575-596.
- Holloway, R. G., Tuttle, D., Baird, T., & Skelton, W. K. (2007). The safety of hospital stroke care. *Neurology*, *68*(8), 550-555.
- Holten, V., Donker, S. F., Verstraten, F. A., & van der Smagt, M. J. (2013). Decreasing perceived optic flow rigidity increases postural sway. *Exp Brain Res*, *228*(1), 117-129.
- Honeycutt, C. F., Nardelli, P., Cope, T. C., & Nichols, T. R. (2012). Muscle spindle responses to horizontal support surface perturbation in the anesthetized cat: insights into the role of autogenic feedback in whole body postural control. *J Neurophysiol*, *108*(5), 1253-1261.
- Hongo, T., Kudo, N., & Tanaka, R. (1971). Effects from the vestibulospinal tract on the contralateral hindlimb motoneurons in the cat. *Brain Res*, *31*(1), 220-223.

- Hongo, T., Kudo, N., & Tanaka, R. (1975). The vestibulospinal tract: crossed and uncrossed effects on hindlimb motoneurons in the cat. *Exp Brain Res*, 24(1), 37-55.
- Horak, F. B. (2006). Postural orientation and equilibrium: what do we need to know about neural control of balance to prevent falls? *Age Ageing*, 35 Suppl 2, ii7-ii11.
- Horak, F. B. (2009). Postural compensation for vestibular loss. *Ann N Y Acad Sci*, 1164, 76-81.
- Horak, F. B., Earhart, G. M., & Dietz, V. (2001). Postural responses to combinations of head and body displacements: vestibular-somatosensory interactions. *Exp Brain Res*, 141(3), 410-414.
- Horak, F. B., Henry, S. M., & Shumway-Cook, A. (1997). Postural perturbations: new insights for treatment of balance disorders. *Phys Ther*, 77(5), 517-533.
- Horak, F. B., & Macpherson, J. M. (2011). Postural Orientation and Equilibrium. *Comprehensive Physiology*, 255-292.
- Horak, F. B., & Nashner, L. M. (1986). Central programming of postural movements: adaptation to altered support-surface configurations. *J Neurophysiol*, 55(6), 1369-1381.
- Hsu, L. J., Zelenin, P. V., Orlovsky, G. N., & Deliagina, T. G. (2012). Effects of galvanic vestibular stimulation on postural limb reflexes and neurons of spinal postural network. *J Neurophysiol*, 108(1), 300-313.
- Hultborn, H. (2006). Spinal reflexes, mechanisms and concepts: from Eccles to Lundberg and beyond. *Prog Neurobiol*, 78(3-5), 215-232.
- Hultborn, H., Illert, M., & Santini, M. (1976a). Convergence on interneurons mediating the reciprocal Ia inhibition of motoneurons. II. Effects from segmental flexor reflex pathways. *Acta Physiol Scand*, 96(3), 351-367.
- Hultborn, H., Illert, M., & Santini, M. (1976b). Convergence on interneurons mediating the reciprocal Ia inhibition of motoneurons. III. Effects from supraspinal pathways. *Acta Physiol Scand*, 96(3), 368-391.
- Iles, J. F., & Pisini, J. V. (1992a). Cortical modulation of transmission in spinal reflex pathways of man. *J Physiol*, 455, 425-446.
- Iles, J. F., & Pisini, J. V. (1992b). Vestibular-evoked postural reactions in man and modulation of transmission in spinal reflex pathways. *J Physiol*, 455, 407-424.
- Inglis, J. T., Horak, F. B., Shupert, C. L., & Jones-Rycewicz, C. (1994). The importance of somatosensory information in triggering and scaling automatic postural responses in humans. *Exp Brain Res*, 101(1), 159-164.
- Inglis, J. T., & Macpherson, J. M. (1995). Bilateral labyrinthectomy in the cat: effects on the postural response to translation. *J Neurophysiol*, 73(3), 1181-1191.
- Jacobs, J. V., Fujiwara, K., Tomita, H., Furune, N., Kunita, K., & Horak, F. B. (2008). Changes in the activity of the cerebral cortex relate to postural response modification when warned of a perturbation. *Clin Neurophysiol*, 119(6), 1431-1442.
- Johansson, R., & Magnusson, M. (1991). Human postural dynamics. *Crit Rev Biomed Eng*, 18(6), 413-437.
- Johansson, R., Magnusson, M., & Fransson, P. A. (1995). Galvanic vestibular stimulation for analysis of postural adaptation and stability. *IEEE Trans Biomed Eng*, 42(3), 282-292.

- Jones, G. M., & Milsum, J. H. (1971). Frequency-response analysis of central vestibular unit activity resulting from rotational stimulation of the semicircular canals. *J Physiol*, 219(1), 191-215.
- Kalaska, J. F. (2009). From intention to action: motor cortex and the control of reaching movements. *Adv Exp Med Biol*, 629, 139-178.
- Kammer, T., Beck, S., Thielscher, A., Laubis-Herrmann, U., & Topka, H. (2001). Motor thresholds in humans: a transcranial magnetic stimulation study comparing different pulse waveforms, current directions and stimulator types. *Clin Neurophysiol*, 112(2), 250-258.
- Kandel, Jessell, Thomas M., Kandel, Eric R., & Schwartz, James Harris. (2000). Principles of Neural Science. *McGraw-Hill*
- Karnath, H. O., & Dieterich, M. (2006). Spatial neglect--a vestibular disorder? *Brain*, 129(Pt 2), 293-305.
- Keizer, K., & Kuypers, H. G. (1989). Distribution of corticospinal neurons with collaterals to the lower brain stem reticular formation in monkey (*Macaca fascicularis*). *Exp Brain Res*, 74(2), 311-318.
- Kennedy, P. M., Cresswell, A. G., Chua, R., & Inglis, J. T. (2004a). Galvanic vestibular stimulation alters the onset of motor unit discharge. *Muscle Nerve*, 30(2), 188-194.
- Kennedy, P. M., Cresswell, A. G., Chua, R., & Inglis, J. T. (2004b). Vestibulospinal influences on lower limb motoneurons. *Can J Physiol Pharmacol*, 82(8-9), 675-681.
- Kernell, D., & Chien-Ping, W. U. (1967). Responses of the pyramidal tract to stimulation of the baboon's motor cortex. *J Physiol*, 191(3), 653-672.
- Kim, J., & Curthoys, I. S. (2004). Responses of primary vestibular neurons to galvanic vestibular stimulation (GVS) in the anaesthetised guinea pig. *Brain Res Bull*, 64(3), 265-271.
- Kirsch, V., Keeser, D., Hergenroeder, T., Erat, O., Ertl-Wagner, B., Brandt, T., & Dieterich, M. (2015). Structural and functional connectivity mapping of the vestibular circuitry from human brainstem to cortex. *Brain Struct Funct*.
- Knikou, M. (2008). The H-reflex as a probe: pathways and pitfalls. *J Neurosci Methods*, 171(1), 1-12.
- Koeppen, B. M., & Stanton, B. A. (2010). *Berne & Levy physiology*. Mosby; 6th edi.
- Kondrachuk, A. V., Sirenko, S. P., & Boyle, R. (2008). Effect of difference of cupula and endolymph densities on the dynamics of semicircular canal. *J Vestib Res*, 18(2-3), 69-88.
- Kuypers, H. G. (1981). Anatomy of the descending pathways *Brookhart & Mountcastle 1981*, 597-666.
- Kuypers, H. G. (1987). Some aspects of the organization of the output of the motor cortex. *Ciba Found Symp*, 132, 63-82.
- Lacour, M., Roll, J. P., & Appaix, M. (1976). Modifications and development of spinal reflexes in the alert baboon (*Papio papio*) following an unilateral vestibular neurotomy. *Brain Res*, 113(2), 255-269.
- Ladpli, R., & Brodal, A. (1968). Experimental studies of commissural and reticular formation projections from the vestibular nuclei in the cat. *Brain Res*, 8(1), 65-96.

- Lawrence, D. G., & Kuypers, H. G. (1968a). The functional organization of the motor system in the monkey. I. The effects of bilateral pyramidal lesions. *Brain*, *91*(1), 1-14.
- Lawrence, D. G., & Kuypers, H. G. (1968b). The functional organization of the motor system in the monkey. II. The effects of lesions of the descending brain-stem pathways. *Brain*, *91*(1), 15-36.
- Leblond, H., Menard, A., & Gossard, J. P. (2000). Bulbospinal control of spinal cord pathways generating locomotor extensor activities in the cat. *J Physiol*, *525 Pt 1*, 225-240.
- Leblond, H., Menard, A., & Gossard, J. P. (2001). Corticospinal control of locomotor pathways generating extensor activities in the cat. *Exp Brain Res*, *138*(2), 173-184.
- Lemon, R. N. (2008). Descending pathways in motor control. *Annu Rev Neurosci*, *31*, 195-218.
- Levo, H., Blomstedt, G., & Pyykko, I. (2004). Postural stability after vestibular schwannoma surgery. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, *113*(12), 994-999.
- Li, L., Steidl, S., & Yeomans, J. S. (2001). Contributions of the vestibular nucleus and vestibulospinal tract to the startle reflex. *Neuroscience*, *106*(4), 811-821.
- Lindeman, H. H. (1969). Studies on the morphology of the sensory regions of the vestibular apparatus with 45 figures. *Ergeb Anat Entwicklungsgesch*, *42*(1), 1-113.
- Liu, C. N., & Chambers, W. W. (1964). An experimental study of the cortico-spinal system in the monkey (*Macaca Mulatta*). The spinal pathways and preterminal distribution of degenerating fibers following discrete lesions of the pre- and postcentral gyri and bulbar pyramid. *J Comp Neurol*, *123*, 257-283.
- Lobel, E., Kleine, J. F., Bihan, D. L., Leroy-Willig, A., & Berthoz, A. (1998). Functional MRI of galvanic vestibular stimulation. *J Neurophysiol*, *80*(5), 2699-2709.
- Lombard, L. A., Reddy, C. C., Moroz, A., Lew, H. L., Chae, J., & Edgley, S. R. (2009). Stroke and neurodegenerative disorders: 2. Poststroke medical complications. *PM R*, *1*(3 Suppl), S13-18.
- Lopez, C., Halje, P., & Blanke, O. (2008). Body ownership and embodiment: vestibular and multisensory mechanisms. *Neurophysiol Clin*, *38*(3), 149-161.
- Lund, S., & Broberg, C. (1983). Effects of different head positions on postural sway in man induced by a reproducible vestibular error signal. *Acta Physiol Scand*, *117*(2), 307-309.
- Lundberg, A., & Vyklicky, L. (1966). Inhibition of transmission to primary afferents by electrical stimulation of the brain stem. *Arch Ital Biol*, *104*(1), 86-97.
- Macpherson, J. M. (1988). Strategies that simplify the control of quadrupedal stance. II. Electromyographic activity. *J Neurophysiol*, *60*(1), 218-231.
- Macpherson, J. M., Everaert, D. G., Stapley, P. J., & Ting, L. H. (2007). Bilateral vestibular loss in cats leads to active destabilization of balance during pitch and roll rotations of the support surface. *J Neurophysiol*, *97*(6), 4357-4367.
- Magladery, J. W., Porter, W. E., Park, A. M., & Teasdall, R. D. (1951). Electrophysiological studies of nerve and reflex activity in normal man. IV. The two-neurone reflex and identification of certain action potentials from spinal roots and cord. *Bull Johns Hopkins Hosp*, *88*(6), 499-519.

- Mahoney, J. E., Palta, M., Johnson, J., Jalaluddin, M., Gray, S., Park, S., & Sager, M. (2000). Temporal association between hospitalization and rate of falls after discharge. *Arch Intern Med*, *160*(18), 2788-2795.
- Marcelli, V., Esposito, F., Aragri, A., Furia, T., Riccardi, P., Tosetti, M., . . . Di Salle, F. (2009). Spatio-temporal pattern of vestibular information processing after brief caloric stimulation. *Eur J Radiol*, *70*(2), 312-316.
- Marlin, A., Mochizuki, G., Staines, W. R., & McIlroy, W. E. (2014). Localizing evoked cortical activity associated with balance reactions: does the anterior cingulate play a role? *J Neurophysiol*, *111*(12), 2634-2643.
- Marsden, C. D., Merton, P. A., & Morton, H. B. (1983). Direct electrical stimulation of corticospinal pathways through the intact scalp in human subjects. *Adv Neurol*, *39*, 387-391.
- Marsden, J. F., Blakey, G., & Day, B. L. (2003). Modulation of human vestibular-evoked postural responses by alterations in load. *J Physiol*, *548*(Pt 3), 949-953.
- Marsden, J. F., Castellote, J., & Day, B. L. (2002). Bipedal distribution of human vestibular-evoked postural responses during asymmetrical standing. *J Physiol*, *542*(Pt 1), 323-331.
- Marsden, J. F., Playford, D. E., & Day, B. L. (2005). The vestibular control of balance after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, *76*(5), 670-678.
- Martens, J. W., Koehler, P. J., & Vijselaar, J. (2013). Magnetic flimmers: 'light in the electromagnetic darkness'. *Brain*, *136*(Pt 3), 971-979.
- Massion, J. (1998). Postural control systems in developmental perspective. *Neurosci Biobehav Rev*, *22*(4), 465-472.
- Matsumoto, J., Fuhr, P., Nigro, M., & Hallett, M. (1992). Physiological abnormalities in hereditary hyperekplexia. *Ann Neurol*, *32*(1), 41-50.
- Matsuyama, K., Mori, F., Nakajima, K., Drew, T., Aoki, M., & Mori, S. (2004). Locomotor role of the corticoreticular-reticulospinal-spinal interneuronal system. *Prog Brain Res*, *143*, 239-249.
- Matsuyama, K., Takakusaki, K., Nakajima, K., & Mori, S. (1997). Multi-segmental innervation of single pontine reticulospinal axons in the cervico-thoracic region of the cat: anterograde PHA-L tracing study. *J Comp Neurol*, *377*(2), 234-250.
- Mauritz, K. H., & Dietz, V. (1980). Characteristics of postural instability induced by ischemic blocking of leg afferents. *Exp Brain Res*, *38*(1), 117-119.
- McConnell, K. A., Nahas, Z., Shastri, A., Lorberbaum, J. P., Kozel, F. A., Bohning, D. E., & George, M. S. (2001). The transcranial magnetic stimulation motor threshold depends on the distance from coil to underlying cortex: a replication in healthy adults comparing two methods of assessing the distance to cortex. *Biol Psychiatry*, *49*(5), 454-459.
- McKiernan, B. J., Marcario, J. K., Karrer, J. H., & Cheney, P. D. (1998). Corticomotoneuronal postspike effects in shoulder, elbow, wrist, digit, and intrinsic hand muscles during a reach and prehension task. *J Neurophysiol*, *80*(4), 1961-1980.
- Misiaszek, J. E. (2003). The H-reflex as a tool in neurophysiology: its limitations and uses in understanding nervous system function. *Muscle Nerve*, *28*(2), 144-160.

- Mizrahi, J., Solzi, P., Ring, H., & Nisell, R. (1989). Postural stability in stroke patients: vectorial expression of asymmetry, sway activity and relative sequence of reactive forces. *Med Biol Eng Comput*, 27(2), 181-190.
- Mochizuki, G., Sibley, K. M., Cheung, H. J., & McIlroy, W. E. (2009). Cortical activity prior to predictable postural instability: is there a difference between self-initiated and externally-initiated perturbations? *Brain Res*, 1279, 29-36.
- Mochizuki, G., Sibley, K. M., Esposito, J. G., Camilleri, J. M., & McIlroy, W. E. (2008). Cortical responses associated with the preparation and reaction to full-body perturbations to upright stability. *Clin Neurophysiol*, 119(7), 1626-1637.
- Moore, S. P., Rushmer, D. S., Windus, S. L., & Nashner, L. M. (1988). Human automatic postural responses: responses to horizontal perturbations of stance in multiple directions. *Exp Brain Res*, 73(3), 648-658.
- Morita, H., Olivier, E., Baumgarten, J., Petersen, N. T., Christensen, L. O., & Nielsen, J. B. (2000). Differential changes in corticospinal and Ia input to tibialis anterior and soleus motor neurones during voluntary contraction in man. *Acta Physiol Scand*, 170(1), 65-76.
- Murray, M. P., Seireg, A., & Scholz, R. C. (1967). Center of gravity, center of pressure, and supportive forces during human activities. *J Appl Physiol*, 23(6), 831-838.
- Naganuma, H., Tokumasu, K., Okamoto, M., Hashimoto, S., & Yamashina, S. (2001). Three-dimensional analysis of morphological aspects of the human saccular macula. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 110(11), 1017-1024.
- Naganuma, H., Tokumasu, K., Okamoto, M., Hashimoto, S., & Yamashina, S. (2003). Three-dimensional analysis of morphological aspects of the human utricular macula. *Ann Otol Rhinol Laryngol*, 112(5), 419-424.
- Nakamura, H., Kitagawa, H., Kawaguchi, Y., & Tsuji, H. (1996). Direct and indirect activation of human corticospinal neurons by transcranial magnetic and electrical stimulation. *Neurosci Lett*, 210(1), 45-48.
- Nashner, L. M. (1971). A model describing vestibular detection of body sway motion. *Acta Otolaryngol*, 72(6), 429-436.
- Nashner, L. M. (1977). Fixed patterns of rapid postural responses among leg muscles during stance. *Exp Brain Res*, 30(1), 13-24.
- Nashner, L. M. (1983). Analysis of movement control in man using the movable platform. *Adv Neurol*, 39, 607-619.
- Nashner, L. M., Black, F. O., & Wall, C., 3rd. (1982). Adaptation to altered support and visual conditions during stance: patients with vestibular deficits. *J Neurosci*, 2(5), 536-544.
- Nashner, L. M., & Cordo, P. J. (1981). Relation of automatic postural responses and reaction-time voluntary movements of human leg muscles. *Exp Brain Res*, 43(3-4), 395-405.
- Nashner, L. M., Shupert, C. L., Horak, F. B., & Black, F. O. (1989). Organization of posture controls: an analysis of sensory and mechanical constraints. *Prog Brain Res*, 80, 411-418; discussion 395-417.
- Nashner, L. M., & Wolfson, P. (1974). Influence of head position and proprioceptive cues on short latency postural reflexes evoked by galvanic stimulation of the human labyrinth. *Brain Res*, 67(2), 255-268.

- Nashner, L. M., Woollacott, M., & Tuma, G. (1979). Organization of rapid responses to postural and locomotor-like perturbations of standing man. *Exp Brain Res*, 36(3), 463-476.
- Nathan, P. W., & Smith, M. C. (1982). The rubrospinal and central tegmental tracts in man. *Brain*, 105(Pt 2), 223-269.
- Nathan, P. W., Smith, M., & Deacon, P. (1996). Vestibulospinal, reticulospinal and descending propriospinal nerve fibres in man. *Brain*, 119 (Pt 6), 1809-1833.
- Neumann, D.A. (2010). Kinesiology of the musculoskeletal system: foundations for rehabilitation. *Elsevier Health Sciences*.
- Nielsen, J., & Kagamihara, Y. (1992). The regulation of disynaptic reciprocal Ia inhibition during co-contraction of antagonistic muscles in man. *J Physiol*, 456, 373-391.
- Odkvist, L. M., Schwarz, D. W., Fredrickson, J. M., & Hassler, R. (1974). Projection of the vestibular nerve to the area 3a arm field in the squirrel monkey (*saimiri sciureus*). *Exp Brain Res*, 21(1), 97-105.
- Oman, C. M., Marcus, E. N., & Curthoys, I. S. (1987). The influence of semicircular canal morphology on endolymph flow dynamics. An anatomically descriptive mathematical model. *Acta Otolaryngol*, 103(1-2), 1-13.
- Orlov, I. V., Stolbkov, Y. K., & Shuplyakov, V. C. (2008). Effects of artificial feedback to the vestibular input on postural instability induced by asymmetric proprioceptive stimulation. *Neurosci Behav Physiol*, 38(2), 195-201.
- Orlovsky, G. N. (1972). The effect of different descending systems on flexor and extensor activity during locomotion. *Brain Res*, 40(2), 359-371.
- Palmieri, R. M., Ingersoll, C. D., & Hoffman, M. A. (2004). The hoffmann reflex: methodologic considerations and applications for use in sports medicine and athletic training research. *J Athl Train*, 39(3), 268-277.
- Pappas, C. L., & Strick, P. L. (1981). Physiological demonstration of multiple representation in the forelimb region of the cat motor cortex. *J Comp Neurol*, 200(4), 481-490.
- Pascual-Leone, A., Wassermann, E. M., Rothwell, J., & Puri, J. (2001). Handbook of transcranial magnetic stimulation. *London Arnold Press*.
- Patton, H. D., & Amassian, V. E. (1954). Single and multiple-unit analysis of cortical stage of pyramidal tract activation. *J Neurophysiol*, 17(4), 345-363.
- Paulus, W. M., Straube, A., & Brandt, T. (1984). Visual stabilization of posture. Physiological stimulus characteristics and clinical aspects. *Brain*, 107 (Pt 4), 1143-1163.
- Penfield, W., & Rasmussen, T. (1950). The cerebral cortex of man. *Am. J. Phys. Anthropol.*, 11, 441-444.
- Penfield, Wilder, & Boldrey, Edwin. (1937). Somatic motor and sensory representation in the cerebral cortex of man as studied by electrical stimulation *Brain: A Journal of Neurology*, 60, 389-443.
- Peterka, R. J. (2002). Sensorimotor integration in human postural control. *J Neurophysiol*, 88(3), 1097-1118.
- Petersen, N. T., Morita, H., & Nielsen, J. (1999). Modulation of reciprocal inhibition between ankle extensors and flexors during walking in man. *J Physiol*, 520 Pt 2, 605-619.

- Petersen, N. T., Pyndt, H. S., & Nielsen, J. B. (2003). Investigating human motor control by transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res*, *152*(1), 1-16.
- Peterson, B. W., & Abzug, C. (1975). Properties of projections from vestibular nuclei to medial reticular formation in the cat. *J Neurophysiol*, *38*(6), 1421-1435.
- Peterson, B. W., & Fempel, L. P. (1971). Excitation and inhibition of reticulospinal neurons by vestibular, cortical and cutaneous stimulation. *Brain Res*, *27*(2), 373-376.
- Pierrot-Deseilligny, E., & Mazevet, D. (2000). The monosynaptic reflex: a tool to investigate motor control in humans. Interest and limits. *Neurophysiol Clin*, *30*(2), 67-80.
- Pompeiano, O. (1972). Spinovestibular relations: anatomical and physiological aspects. *Prog Brain Res*, *37*, 263-296.
- Public Health Agency of Canada. (2014). *Senior's Falls in Canada: Second Report* Ottawa.
- Pyndt, H. S., & Nielsen, J. B. (2003). Modulation of transmission in the corticospinal and group Ia afferent pathways to soleus motoneurons during bicycling. *J Neurophysiol*, *89*(1), 304-314.
- Quant, S., Adkin, A. L., Staines, W. R., & McIlroy, W. E. (2004). Cortical activation following a balance disturbance. *Exp Brain Res*, *155*(3), 393-400.
- Rabbitt, R. D., Boyle, R., & Highstein, S. M. (2010). Mechanical amplification by hair cells in the semicircular canals. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *107*(8), 3864-3869.
- Rabbitt, R. D., Breneman, K. D., King, C., Yamauchi, A. M., Boyle, R., & Highstein, S. M. (2009). Dynamic displacement of normal and detached semicircular canal cupula. *J Assoc Res Otolaryngol*, *10*(4), 497-509.
- Ralston, D. D., & Ralston, H. J., 3rd. (1985). The terminations of corticospinal tract axons in the macaque monkey. *J Comp Neurol*, *242*(3), 325-337.
- Ramemark, A., Nilsson, M., Borsen, B., & Gustafson, Y. (2000). Stroke, a major and increasing risk factor for femoral neck fracture. *Stroke*, *31*(7), 1572-1577.
- Rankin, J. K., Woollacott, M. H., Shumway-Cook, A., & Brown, L. A. (2000). Cognitive influence on postural stability: a neuromuscular analysis in young and older adults. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, *55*(3), M112-119.
- Rao, N., & Aruin, A. S. (2011). Auxiliary sensory cues improve automatic postural responses in individuals with diabetic neuropathy. *Neurorehabil Neural Repair*, *25*(2), 110-117.
- Rapoport, S., Susswein, A., Uchino, Y., & Wilson, V. J. (1977). Properties of vestibular neurones projecting to neck segments of the cat spinal cord. *J Physiol*, *268*(2), 493-510.
- Rapport, L. J., Hanks, R. A., Millis, S. R., & Deshpande, S. A. (1998). Executive functioning and predictors of falls in the rehabilitation setting. *Arch Phys Med Rehabil*, *79*(6), 629-633.
- Rathelot, J. A., & Strick, P. L. (2006). Muscle representation in the macaque motor cortex: an anatomical perspective. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *103*(21), 8257-8262.
- Rathelot, J. A., & Strick, P. L. (2009). Subdivisions of primary motor cortex based on cortico-motoneuronal cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*, *106*(3), 918-923.
- Riddle, C. N., & Baker, S. N. (2010). Convergence of pyramidal and medial brain stem descending pathways onto macaque cervical spinal interneurons. *J Neurophysiol*, *103*(5), 2821-2832.

- Riley, P. O., Benda, B. J., Gill-Body, K. M., & Krebs, D. E. (1995). Phase plane analysis of stability in quiet standing. *J Rehabil Res Dev*, 32(3), 227-235.
- Roll, R., Kavounoudias, A., & Roll, J. P. (2002). Cutaneous afferents from human plantar sole contribute to body posture awareness. *Neuroreport*, 13(15), 1957-1961.
- Ross, H. G., & Thewissen, M. (1987). Inhibitory connections of ipsilateral semicircular canal afferents onto Renshaw cells in the lumbar spinal cord of the cat. *J Physiol*, 388, 83-99.
- Rossini, P. M., Barker, A. T., Berardelli, A., Caramia, M. D., Caruso, G., Cracco, R. Q., . . . et al. (1994). Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord and roots: basic principles and procedures for routine clinical application. Report of an IFCN committee. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 91(2), 79-92.
- Rossini, P. M., Burke, D., Chen, R., Cohen, L. G., Daskalakis, Z., Di Iorio, R., . . . Ziemann, U. (2015). Non-invasive electrical and magnetic stimulation of the brain, spinal cord, roots and peripheral nerves: Basic principles and procedures for routine clinical and research application. An updated report from an I.F.C.N. Committee. *Clin Neurophysiol*, 126(6), 1071-1107.
- Rossini, P. M., & Rossi, S. (2007). Transcranial magnetic stimulation: diagnostic, therapeutic, and research potential. *Neurology*, 68(7), 484-488.
- Rothwell, J. C. (1997). Techniques and mechanisms of action of transcranial stimulation of the human motor cortex. *J Neurosci Methods*, 74(2), 113-122.
- Rothwell, J. C. (2006). The startle reflex, voluntary movement, and the reticulospinal tract. *Suppl Clin Neurophysiol*, 58, 223-231.
- Rothwell, J. C., Thompson, P. D., Day, B. L., Boyd, S., & Marsden, C. D. (1991). Stimulation of the human motor cortex through the scalp. *Exp Physiol*, 76(2), 159-200.
- Rothwell, J. C., Thompson, P. D., Day, B. L., Dick, J. P., Kachi, T., Cowan, J. M., & Marsden, C. D. (1987). Motor cortex stimulation in intact man. 1. General characteristics of EMG responses in different muscles. *Brain*, 110 (Pt 5), 1173-1190.
- Rudiak, D., & Marg, E. (1994). Finding the depth of magnetic brain stimulation: a re-evaluation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 93(5), 358-371.
- Rudomin, P. (1990). Presynaptic inhibition of muscle spindle and tendon organ afferents in the mammalian spinal cord. *Trends Neurosci*, 13(12), 499-505.
- Rudomin, P., Jimenez, I., Solodkin, M., & Duenas, S. (1983). Sites of action of segmental and descending control of transmission on pathways mediating PAD of Ia- and Ib- afferent fibers in cat spinal cord. *J Neurophysiol*, 50(4), 743-769.
- Rudomin, P., Solodkin, M., & Jimenez, I. (1986). PAD and PAH response patterns of group Ia- and Ib-fibers to cutaneous and descending inputs in the cat spinal cord. *J Neurophysiol*, 56(4), 987-1006.
- Rushmer, D. S., Macpherson, J. M., Dunbar, D. C., Russell, C. J., & Windus, S. L. (1987). Automatic postural responses in the cat: responses of proximal and distal hindlimb muscles to drop of support from a single hind- or forelimb. *Exp Brain Res*, 65(3), 527-537.

- Rushmer, D. S., Russell, C. J., macpherson, J., Phillips, J. O., & Dunbar, D. C. (1983). Automatic postural responses in the cat: responses to headward and tailward translation. *Exp Brain Res*, 50(1), 45-61.
- Sadeghi, S. G., Chacron, M. J., Taylor, M. C., & Cullen, K. E. (2007). Neural variability, detection thresholds, and information transmission in the vestibular system. *J Neurosci*, 27(4), 771-781.
- Sarkisian, V. H. (2000). Input-output relations of Deiters' lateral vestibulospinal neurons with different structures of the brain. *Arch Ital Biol*, 138(4), 295-353.
- Schaumburg, H., Kaplan, J., Windebank, A., Vick, N., Rasmus, S., Pleasure, D., & Brown, M. J. (1983). Sensory neuropathy from pyridoxine abuse. A new megavitamin syndrome. *N Engl J Med*, 309(8), 445-448.
- Schepens, B., & Drew, T. (2003). Strategies for the integration of posture and movement during reaching in the cat. *J Neurophysiol*, 90(5), 3066-3086.
- Schieber, M. H. (2001). Constraints on somatotopic organization in the primary motor cortex. *J Neurophysiol*, 86(5), 2125-2143.
- Schneider, C., Zytnecki, D., & Capaday, C. (2001). Quantitative evidence for multiple widespread representations of individual muscles in the cat motor cortex. *Neurosci Lett*, 310(2-3), 183-187.
- Schomburg, E. D. (1990). Spinal functions in sensorimotor control of movements. *Neurosurg Rev*, 13(3), 179-185.
- Scinicariello, A. P., Eaton, K., Inglis, J. T., & Collins, J. J. (2001). Enhancing human balance control with galvanic vestibular stimulation. *Biol Cybern*, 84(6), 475-480.
- Sekhon, L. H., & Fehlings, M. G. (2001). Epidemiology, demographics, and pathophysiology of acute spinal cord injury. *Spine (Phila Pa 1976)*, 26(24 Suppl), S2-12.
- Severac Cauquil, A., Martinez, P., Ouaknine, M., & Tardy-Gervet, M. F. (2000). Orientation of the body response to galvanic stimulation as a function of the inter-vestibular imbalance. *Exp Brain Res*, 133(4), 501-505.
- Shinoda, Y., Sugiuchi, Y., Futami, T., Ando, N., & Yagi, J. (1997). Input patterns and pathways from the six semicircular canals to motoneurons of neck muscles. II. The longissimus and semispinalis muscle groups. *J Neurophysiol*, 77(3), 1234-1258.
- Shinoda, Y., Yokota, J., & Futami, T. (1981). Divergent projection of individual corticospinal axons to motoneurons of multiple muscles in the monkey. *Neurosci Lett*, 23(1), 7-12.
- Shumway-Cook, A., & Woollacott, M. (2000). Attentional demands and postural control: the effect of sensory context. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*, 55(1), M10-16.
- Siegle, A., & Sapru, H.N. (2007). Essential Neuroscience. *Lippincott Williams & Wilkins*
- Siegler, I., Viaud-Delmon, I., Israel, I., & Berthoz, A. (2000). Self-motion perception during a sequence of whole-body rotations in darkness. *Exp Brain Res*, 134(1), 66-73.
- Sohn, Y. H., & Hallett, M. (2004). Motor evoked potentials. *Phys Med Rehabil Clin N Am*, 15(1), 117-131, vii.
- Sousa, A. S., Silva, A., & Tavares, J. M. (2012). Biomechanical and neurophysiological mechanisms related to postural control and efficiency of movement: a review. *Somatosens Mot Res*, 29(4), 131-143.

- Stapley, P. J., Ting, L. H., Hulliger, M., & Macpherson, J. M. (2002). Automatic postural responses are delayed by pyridoxine-induced somatosensory loss. *J Neurosci*, *22*(14), 5803-5807.
- Stoney, S. D., Jr., Thompson, W. D., & Asanuma, H. (1968). Excitation of pyramidal tract cells by intracortical microstimulation: effective extent of stimulating current. *J Neurophysiol*, *31*(5), 659-669.
- Taube, W., Leukel, C., Nielsen, J. B., & Lundbye-Jensen, J. (2015). Repetitive activation of the corticospinal pathway by means of rTMS may reduce the efficiency of corticomotoneuronal synapses. *Cereb Cortex*, *25*(6), 1629-1637.
- Taube, W., Schubert, M., Gruber, M., Beck, S., Faist, M., & Gollhofer, A. (2006). Direct corticospinal pathways contribute to neuromuscular control of perturbed stance. *J Appl Physiol (1985)*, *101*(2), 420-429.
- Taylor, J. L. (2006). Stimulation at the cervicomedullary junction in human subjects. *J Electromyogr Kinesiol*, *16*(3), 215-223.
- Terao, Y., & Ugawa, Y. (2002). Basic mechanisms of TMS. *J Clin Neurophysiol*, *19*(4), 322-343.
- Thielscher, A., & Kammer, T. (2004). Electric field properties of two commercial figure-8 coils in TMS: calculation of focality and efficiency. *Clin Neurophysiol*, *115*(7), 1697-1708.
- Ting, L. H., & Macpherson, J. M. (2005). A limited set of muscle synergies for force control during a postural task. *J Neurophysiol*, *93*(1), 609-613.
- Truelsen, T., Piechowski-Jozwiak, B., Bonita, R., Mathers, C., Bogousslavsky, J., & Boysen, G. (2006). Stroke incidence and prevalence in Europe: a review of available data. *Eur J Neurol*, *13*(6), 581-598.
- Tucker, K. J., Tuncer, M., & Turker, K. S. (2005). A review of the H-reflex and M-wave in the human triceps surae. *Hum Mov Sci*, *24*(5-6), 667-688.
- Uchino, Y., Sato, H., Zakir, M., Kushiro, K., Imagawa, M., Ogawa, Y., . . . Wilson, V. J. (2001). Commissural effects in the otolith system. *Exp Brain Res*, *136*(4), 421-430.
- Valero-Cabre, A., Pascual-Leone, A., & Coubard, O. A. (2011). [Transcranial magnetic stimulation (TMS) in basic and clinical neuroscience research]. *Rev Neurol (Paris)*, *167*(4), 291-316.
- van Doornik, J., Masakado, Y., Sinkjaer, T., & Nielsen, J. B. (2004). The suppression of the long-latency stretch reflex in the human tibialis anterior muscle by transcranial magnetic stimulation. *Exp Brain Res*, *157*(3), 403-406.
- Varghese, J. P., Beyer, K. B., Williams, L., Miyasike-daSilva, V., & McIlroy, W. E. (2015). Standing still: is there a role for the cortex? *Neurosci Lett*, *590*, 18-23.
- Ventre, J., & Faugier-Grimaud, S. (1988). Projections of the temporo-parietal cortex on vestibular complex in the macaque monkey (*Macaca fascicularis*). *Exp Brain Res*, *72*(3), 653-658.
- Vidailhet, M., Rothwell, J. C., Thompson, P. D., Lees, A. J., & Marsden, C. D. (1992). The auditory startle response in the Steele-Richardson-Olszewski syndrome and Parkinson's disease. *Brain*, *115* (Pt 4), 1181-1192.
- Volkening, K., Bergmann, J., Keller, I., Wuehr, M., Muller, F., & Jahn, K. (2014). Verticality perception during and after galvanic vestibular stimulation. *Neurosci Lett*, *581*, 75-79.

- Wade, M. G., Lindquist, R., Taylor, J. R., & Treat-Jacobson, D. (1995). Optical flow, spatial orientation, and the control of posture in the elderly. *J Gerontol B Psychol Sci Soc Sci*, 50(1), P51-P58.
- Watson, S. R., & Colebatch, J. G. (1997). EMG responses in the soleus muscles evoked by unipolar galvanic vestibular stimulation. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 105(6), 476-483.
- Wenzel, R., Bartenstein, P., Dieterich, M., Danek, A., Weindl, A., Minoshima, S., . . . Brandt, T. (1996). Deactivation of human visual cortex during involuntary ocular oscillations. A PET activation study. *Brain*, 119 (Pt 1), 101-110.
- Wilson, V. J., & Maeda, M. (1974). Connections between semicircular canals and neck motoneurons in the cat. *J Neurophysiol*, 37(2), 346-357.
- Wilson, V. J., & Melvill Jones, G. (1979). *Mammalian vestibular physiology* (P. Press Ed. illustrée ed.).
- Wilson, V. J., & Yoshida, M. (1969). Comparison of effects of stimulation of Deiters' nucleus and medial longitudinal fasciculus on neck, forelimb, and hindlimb motoneurons. *J Neurophysiol*, 32(5), 743-758.
- Wilson, V. J., Zarzecki, P., Schor, R. H., Isu, N., Rose, P. K., Sato, H., . . . Umezaki, T. (1999). Cortical influences on the vestibular nuclei of the cat. *Exp Brain Res*, 125(1), 1-13.
- Winter, D. A. (1995). Human balance and posture control during standing and walking. *Gait Posture*, 3(4), 193-214.
- Winter, D. A., Patla, A. E., & Frank, J. S. (1990). Assessment of balance control in humans. *Med Prog Technol*, 16(1-2), 31-51.
- Winter, D. A., Patla, A. E., Ishac, M., & Gage, W. H. (2003). Motor mechanisms of balance during quiet standing. *J Electromyogr Kinesiol*, 13(1), 49-56.
- Winter, D. A., Patla, A. E., Prince, F., Ishac, M., & Gielo-Periczak, K. (1998). Stiffness control of balance in quiet standing. *J Neurophysiol*, 80(3), 1211-1221.
- Wittenberg, G. F. (2010). Experience, cortical remapping, and recovery in brain disease. *Neurobiol Dis*, 37(2), 252-258.
- Woolsey, C. N., Settlage, P. H., Meyer, D. R., Sencer, W., Pinto Hamuy, T., & Travis, A. M. (1952). Patterns of localization in precentral and "supplementary" motor areas and their relation to the concept of a premotor area. *Res Publ Assoc Res Nerv Ment Dis*, 30, 238-264.
- Writer, H.S , & Arora, R. D. (2012). Vestibular Rehabilitation: An Overview. *Int J Otorhinolaryngol clin*, 4, 54-69.
- Zelenin, P. V., Hsu, L. J., Orlovsky, G. N., & Deliagina, T. G. (2012). Use of galvanic vestibular feedback to control postural orientation in decerebrate rabbits. *J Neurophysiol*, 107(11), 3020-3026.
- Ziemann, U. (2003). Pharmacology of TMS. *Suppl Clin Neurophysiol*, 56, 226-231.
- zu Eulenburg, P., Caspers, S., Roski, C., & Eickhoff, S. B. (2012). Meta-analytical definition and functional connectivity of the human vestibular cortex. *Neuroimage*, 60(1), 162-169.

