



HAL
open science

Connectivité fonctionnelle du modèle interne de verticalité : étude chez des participants sains et des patients AVC

Irina Gornushkina

► **To cite this version:**

Irina Gornushkina. Connectivité fonctionnelle du modèle interne de verticalité : étude chez des participants sains et des patients AVC. Médecine humaine et pathologie. 2017. dumas-01826187

HAL Id: dumas-01826187

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01826187>

Submitted on 29 Jun 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble :
bump-theses@univ-grenoble-alpes.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4
Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

Année : 2017

**CONNECTIVITÉ FONCTIONNELLE DU
MODÈLE INTERNE DE VERTICALITÉ :
ÉTUDE CHEZ DES PARTICIPANTS SAINS ET
DES PATIENTS AVC**

THÈSE

PRÉSENTÉE POUR L'OBTENTION DU TITRE DE DOCTEUR EN MÉDECINE
DIPLOME D'ÉTAT

Spécialité MÉDECINE PHYSIQUE ET DE RÉADAPTATION

Irina GORNUSHKINA

[Données à caractère personnel]

THÈSE SOUTENUE PUBLIQUEMENT À LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE GRENOBLE LE 10/11/2017

DEVANT LE JURY COMPOSÉ DE

Président du jury :

Monsieur le Professeur Dominic PERENNOU (Directeur de thèse)

Membres :

Monsieur le Professeur Marc HOMMEL

Monsieur le Professeur Alexandre KRAINIK

Madame le Docteur Assia JAILLARD (Co-directrice de thèse)

Doyen de la Faculté : Pr. Jean Paul ROMANET

Année 2017-2018

ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENUM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APTEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
PU-PH	BAILLET Athan	Rhumatologie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BAYAT Sam	Physiologie
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOREL Anne-Laure	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
PU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
MCU-PH	BROUILLET Sophie	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
PU-PH	CHARLES Julie	Dermatologie
PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie

PU-PH	CHIRICA Mircea	Chirurgie générale
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	CLAVARINO Giovanna	Immunologie
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COURVOISIER Aurélien	Chirurgie infantile
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Oncologie
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
MCU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-MG	GABOREAU Yoann	Médecine Générale
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	GUEBRE-EGZIABHER Fitsum	Néphrologie
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie, biologie moléculaire
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-MG	IMBERT Patrick	Médecine Générale
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie

PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
MCU-PH	KASTLER Adrian	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	KRACK Paul	Neurologie
PU-PH	KRAINIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
MCU-PH	LABLANCHE Sandrine	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
MCU-PH	LANDELLE Caroline	Bactériologie - virologie
MCU-PH	LAPORTE François	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARRAT Sylvie	Bactériologie, virologie
MCU - PH	LE PISSART Audrey	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
PU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MC LEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MERLOZ Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique ; brûlologie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie

PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Virologie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie
PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jacques	Urologie
PU-PH	RAY Pierre	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
PU-PH	REYT Émile	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET Jean Paul	Ophthalmologie
PU-PH	ROSTAING Lionel	Néphrologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
MCU-PH	RUBIO Amandine	Pédiatrie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie Cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL-CANALI Carole	Réanimation médicale
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	STURM Nathalie	Anatomie et cytologie pathologiques
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Réanimation
MCU-PH	TOFFART Anne-Claire	Pneumologie
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUTI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers
MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers
PU-MG : Professeur des Universités de Médecine Générale
MCU-MG : Maître de Conférences des Universités de Médecine Générale

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur D. Pérennou : Vous me faites l'honneur de présider cette thèse. Je tiens particulièrement à vous remercier pour votre encadrement et vos conseils tout au long de ma formation de futur médecin MPR. Je vous remercie également pour votre confiance et de m'avoir permis de réaliser ce travail. Soyez assuré de toute ma reconnaissance et de mon profond respect.

A Madame le Docteur A. Jaillard : Un immense merci pour votre investissement dans l'encadrement de ce travail. Vous avez fait preuve de patience et de pédagogie dans mon initiation à l'imagerie fonctionnelle et j'ai apprécié votre disponibilité et votre dynamisme. Je garderais précieusement le souvenir de nos échanges et de votre bienveillance. Veuillez trouver ici l'expression de toute ma gratitude.

A Monsieur le Professeur M. Hommel : Vous me faites l'honneur de juger mon travail. Veuillez trouver l'expression de ma grande considération.

A Monsieur le Professeur A. Krainik : Vous me faites le plaisir d'accepter de juger ce travail. Veuillez trouver ici le témoignage de toute ma reconnaissance.

Je tiens à remercier toutes les personnes qui ont également participé à la réalisation de ce travail :

A Madame le Professeur M. Baci : Soyez remercié de vos conseils et de l'encouragement que vous m'avez régulièrement apportés lors de la réalisation de ce travail.

A Cédric Pichat : Je te remercie pour la clarté de tes explications des questions techniques de l'IRM fonctionnelle, et plus globalement, je te suis reconnaissante pour ta disponibilité et ton soutien tout au long de ce travail. C'était un plaisir d'avoir fait ta connaissance.

A Madame le Docteur Céline Piscicelli : La lecture de ta thèse de sciences a été une véritable entrée en matière sur le sujet de la perception de verticalité. Je te remercie pour les échanges que nous avons eus et tes précieux conseils.

A l'ensemble de l'équipe du centre IRM : Pour l'accueil bienveillant qui m'a été fait dans votre structure et les échanges enrichissants que nous avons eu.

A tous les médecins et le personnel paramédical que j'ai eu la chance de connaître et qui m'ont tant apporté durant mes études en spécialité de Médecine Physique et de Réadaptation : soyez assurés de ma plus grande reconnaissance.

A mes parents, avec ma profonde affection et ma gratitude pour le soutien qu'ils m'ont apporté durant mes études.

A tous mes amis que j'aime.

RÉSUMÉ

INTRODUCTION : Le sens de verticalité résulte d'une intégration multisensorielle complexe suggérant l'existence d'un modèle interne de verticalité. Des données récentes de notre équipe suggèrent que ce réseau serait constitué de trois régions clés de l'hémisphère droit: l'opercule pariétal, l'insula postérieure et le thalamus postéro-latéral.

L'objectif de ce travail était double : d'une part l'étude chez des participants sains de la connectivité fonctionnelle des trois régions clés au sein d'un réseau de verticalité établi sur les données de la littérature ; d'autre part l'étude de la connectivité fonctionnelle de ces trois régions chez des patients présentant une altération du sens de verticalité secondaire à un Accident Vasculaire Cérébral (AVC).

MATERIEL ET METHODES : La connectivité fonctionnelle a été étudiée en Imagerie Magnétique fonctionnelle (IRMf) de repos basée sur des régions sources, à l'aide de *Connectivity Toolbox*. Les régions d'intérêt étudiées étaient issues de *Anatomy Toolbox* avec pour régions sources OP1, OP2, Ig1, Ig2, thalamus pariétal et somesthésique. La première étude portait sur 74 participants sains et la deuxième sur 5 patients présentant une altération du sens de verticalité dans la modalité visuelle.

RESULTATS : Les résultats chez les participants sains montrent que les trois régions (représentées par OP1, OP2, Ig1, Ig2, ThP et ThS) constituent un réseau fortement connecté dans les deux hémisphères. Chez les patients AVC, ce réseau, globalement préservé dans l'hémisphère sain, était perturbé dans l'hémisphère lésé. On observait en outre une perte de la connectivité inter-hémisphérique corrélée à la perception erronée de verticalité dans la modalité visuelle.

CONCLUSION : L'opercule pariétal, l'insula postérieure et le thalamus postéro-latéral constituent un réseau qui pourrait correspondre au réseau de verticalité.

MOTS CLÉS : Le sens de verticalité, AVC, IRMf, connectivité fonctionnelle

ABSTRACT

EVALUATING FUNCTIONAL CONNECTIVITY OF VERTICALITY PERCEPTION NETWORK IN HEALTHY PARTICIPANTS AND STROKE PATIENTS

INTRODUCTION: The sense of verticality results from a complex multisensory integration suggesting the existence of internal models of verticality perception. Recent data from our team suggest that the parietal operculum, the posterior insula and the posterior-lateral thalamus, in the right hemisphere, constitute the core polymodal regions that construct and update the internal models of verticality.

The aim of this study was double. First, to analyse functional connectivity, in a group of healthy participants, of the three core regions in a larger verticality perception network, established on literature data. Second, to analyse functional connectivity of these three regions in a group of stroke patients presenting an altered perception of verticality.

METHODS: Functional connectivity was studied using ROI-to-ROI method in Connectivity toolbox with resting state functional Magnetic Resonance Imaging (fMRI). The regions of interest were selected from Anatomy toolbox, with source regions OP1, OP2, Ig1, Ig2, parietal and somatosensory thalamus. The first study concerned 74 healthy participants and the second study concerned 5 stroke patients with altered verticality perception in visual modality.

RESULTS: In the healthy participants group, the three regions (represented by OP1, OP2, Ig1, Ig2, ThP and ThS) constitute a highly connected network in both hemispheres. In stroke patients group, this network was globally preserved in the healthy hemisphere, but disrupted in the brain-damaged hemisphere. Moreover, we observed a correlation between the loss of inter-hemispheric connectivity within this network and the altered perception of verticality in the visual modality.

CONCLUSION: The parietal operculum, the posterior insula and the posterior-lateral thalamus form a network that could correspond to the ‘sense of upright’ network.

KEY WORDS: verticality perception, fMRI, functional connectivity, stroke

Table des matières

1	ABRÉVIATIONS	12
2	ÉTAT DE L'ART	13
2.1	Le sens de verticalité	13
2.1.1	Définition	13
2.1.2	L'intégration multisensorielle	14
2.1.3	Le modèle interne de verticalité	16
2.1.4	Les structures cérébrales du sens de verticalité	17
2.1.5	L'évaluation de la perception de la verticalité	24
2.2	L'Accident Vasculaire Cérébral (AVC) : le modèle humain d'étude du sens de verticalité	26
2.2.1	Définition-Épidémiologie	26
2.2.2	La perturbation du sens de verticalité dans l'AVC	26
2.2.3	Justification du modèle	27
2.3	Étude des réseaux en Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle	28
2.3.1	Étude de la connectivité cérébrale	28
2.3.2	La connectivité fonctionnelle par l'IRMf	29
2.3.3	Protocole expérimental et principe de la connectivité fonctionnelle au repos	30
2.3.4	Méthode d'analyse des données de Resting State	32
2.4	L'hypothèse principale et les objectifs de l'étude	32
2.4.1	L'hypothèse de l'étude	32
2.4.2	Les objectifs de l'étude	32
3	ÉTUDE 1	33
3.1	Matériel et méthodes	33
3.1.1	Participants	33
3.1.2	L'IRMf de repos	34
3.2	Résultats	41
3.3	Discussion	44
4	ÉTUDE 2	47
4.1	Matériel et méthodes	47
4.1.1	Les patients	47
4.1.2	Les mesures de verticalité	51
4.1.3	L'IRMf de repos	53
4.2	Résultats	55
4.2.1	Comparaison connectivité fonctionnelle de repos entre les témoins sains et les patients	55
4.2.2	Corrélations entre les valeurs de connectivité fonctionnelle et les valeurs de la verticalité visuelle (VV) chez les patients	59
4.3	Discussion	60
5	DISCUSSION GÉNÉRALE	63
5.1	Analyse globale des résultats	63
5.2	Aspects méthodologiques et limites de l'étude	64
5.3	Perspectives	65
6	CONCLUSION	66
7	ANNEXE	68
8	BIBLIOGRAPHIE	69

1 ABRÉVIATIONS

AVC: accident vasculaire cérébral
BOLD: blood oxygen level dependent signal
Ig: insula postérieure granulaire
IL: indice de latéralité
IRM: imagerie par résonance magnétique
IRMf: imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
LP: noyau latéral postérieur
OP: opercule pariétal
ORL: oto-rhino-laryngologie
PIVC: parieto-insular vestibular cortex
ROI: region of interest, région d'intérêt
SNC: système nerveux central
ThP: thalamus pariétal
ThS: thalamus somesthésique
TR: temps de répétition
VH: verticale haptique
VLSM: voxel-based lesion symptom mapping
VP: verticale posturale
VPL: noyau ventro-postérieur latéral
VPM: noyau ventro-postérieur médian
VV: verticale visuelle

2 ÉTAT DE L'ART

2.1 Le sens de verticalité

2.1.1 Définition

La Terre exerce sur tous les éléments dotés d'une masse, présents à sa surface, un champ attractif, le champ de gravitation, appelé encore la gravité. Cette force attire les éléments vers le centre de la Terre selon une direction invariable, qui définit la verticale physique. Cet invariant directionnel participe naturellement à l'organisation spatiale de l'environnement et conditionne le comportement postural des êtres vivants. L'intégration de la verticalité comme un référentiel spatial de base, simplifie et facilite chez l'Homme le repérage dans l'espace (1).

Par ailleurs, Homo sapiens, ou l'espèce humaine, est actuellement la seule espèce mammifère exclusivement bipède. La bipédie humaine a la particularité d'être efficace et peu coûteuse en énergie grâce à des adaptations morphologiques, notamment, un axe du corps aligné sur la verticale grâce à une organisation sensori-motrice dédiée aux fonctions anti-gravitaires. Un tel contrôle nécessite la construction et la mise à jour par le système nerveux central (SNC) d'un sens de verticalité qui peut être défini comme l'aptitude de l'être humain à percevoir explicitement la direction de la verticale, à élaborer une représentation mentale de verticalité, et à utiliser cette représentation pour s'orienter ou orienter une partie de son environnement spatial (2).

Le sens de verticalité joue donc un rôle de source de référence (pour le repérage spatial et la posture) en même temps qu'il s'agit d'une activité référencée (1). Référencée car sa construction se fait à partir d'une intégration d'afférences sensorielles complémentaires, vestibulaires, somesthésiques et visuelles (3).

2.1.2 L'intégration multisensorielle

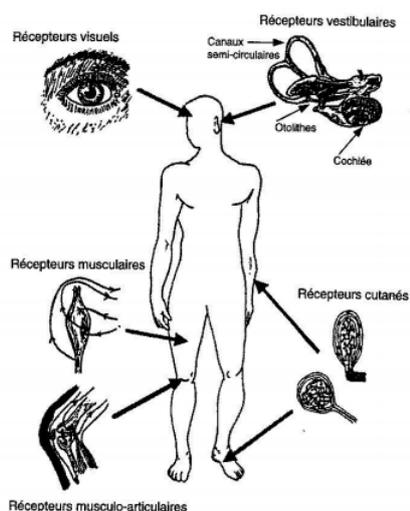


Figure 1. Les trois sources de référence du sens de verticalité. Issue de Berthoz, 1996

Trois principales sources d'information contribuent en permanence, selon leur disponibilité et leur pertinence, à notre perception ou sens de verticalité. Ce sont les afférences vestibulaires en provenance de l'oreille interne, les afférences somesthésiques en provenance de la peau, des organes musculaires, tendineux, articulaires et viscéraux et la vision qui sont intégrées pour parvenir à une évaluation fine et précise de la verticale (Figure 1).

2.1.2.1 Les afférences vestibulaires

Les afférences vestibulaires apportent une contribution majeure à la perception de la verticalité. Le système vestibulaire périphérique est un organe sensoriel bilatéral qui contribue, entre autres, à la sensation de mouvement et d'équilibre. Il est doté de deux types de capteurs sensoriels, localisés dans le labyrinthe de l'oreille interne, sensibles aux accélérations angulaires et linéaires de la tête. Les canaux semi-circulaires encodent les mouvements de rotation de la tête et les organes otolithiques détectent le mouvement de translation de la tête dans les trois dimensions de l'espace. Ces derniers détectent justement la direction et l'intensité de l'accélération gravitationnelle, se comportant comme un « fil à plomb » biologique qui informe sur l'orientation de la tête par rapport à la gravité.

La contribution vestibulaire au codage du sens de verticalité a été démontrée à la fois par les conséquences comportementales des pathologies vestibulaires (2,4,5) ainsi que par l'étude de la modulation de la perception de la verticale par la stimulation vestibulaire chez les sujets sains (6,7).

2.1.2.2 *Les afférences somesthésiques*

Bien que les afférences vestibulaires semblent jouer un rôle de référence indéniable dans la perception de la verticale, les afférences somesthésiques en provenance de tous les segments corporels sont également nécessaires pour une adaptation posturale optimale de l'ensemble du corps, afin d'assurer l'équilibre, qu'il soit statique ou dynamique.

Le système somesthésique recouvre un ensemble de structures réceptrices responsables de la sensibilité somatique générale. Il englobe trois types de « sensations », l'extéroception, la proprioception et l'intéroception. Les afférences somesthésiques intégrées pour une perception de la verticale au niveau corporel véhiculent la sensibilité tactile (extéroception) (8,9), viscérale (intéroception) (9,10) et la proprioception en provenance des muscles, des tendons et des articulations (11).

Pour une interaction optimale avec l'environnement, les deux sources que nous venons de décrire sont complétées par les afférences visuelles.

2.1.2.3 *Les afférences visuelles*

Les afférences visuelles sont surtout utiles à la perception de la verticale lorsqu'elles renvoient une image spatiale répondant aux critères de la verticale et de l'horizontale terrestres, situation à laquelle nous sommes confrontés la plupart du temps sur Terre.

En effet, en statique, l'estimation de la verticale visuelle est biaisée dans le cas où les références visuelles habituelles, comme par exemple une pièce meublée, sont inclinées (rod and frame test) (12–14). Le biais est moindre lorsque la personne est informée de l'inclinaison mais persiste tout de même. Elle peut être également influencée par des afférences visuelles dynamiques (14).

Les informations véhiculées par ces trois systèmes sensoriels peuvent ne pas être congruentes. Afin d'éviter une perception fragmentée du sens de verticalité, le SNC

intervient via des processus cognitifs pour élaborer, par pondération de chaque information sensorielle, une perception unique de la verticalité. Cette perception unique de la verticalité nous est indispensable pour une appréciation cohérente de l'espace et la préservation de l'équilibre.

2.1.3 Le modèle interne de verticalité

A partir des études des situations sensorielles conflictuelles (3,14,15) s'est construite l'idée de l'existence d'un modèle interne de verticalité (3,5). Les modèles internes peuvent être définis comme des processus neuronaux utilisés par le cerveau pour résoudre les ambiguïtés sensorielles, synthétiser l'information de différentes modalités sensorielles et combiner ces informations afférentes avec des informations efférentes (16). Barra et al. (2012) proposent un modèle théorique de la représentation de la verticalité synthétisée par le cerveau qui met en évidence la contribution d'au moins deux processus « bottom-up » et au

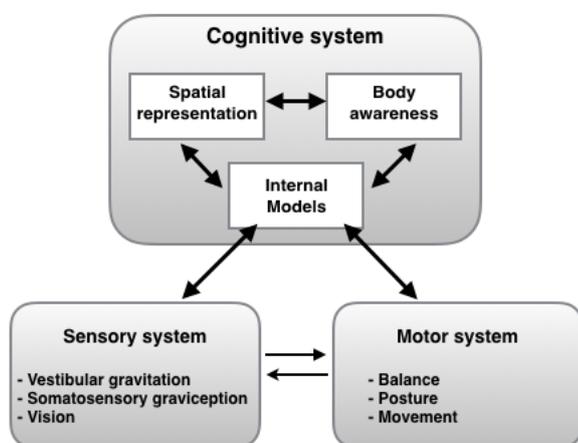


Figure 2. Le modèle intégré de la représentation de verticalité selon Barra et al., 2012

moins deux processus « top-down » (Figure 2). Le premier processus « bottom-up » consiste en l'utilisation et la pondération des informations sensorielles visuelles, somesthésiques et vestibulaires pertinentes. Le deuxième processus correspondrait à la construction d'un sens de verticalité à partir de signaux afférents et efférents mis en jeu dans le contrôle dynamique de l'équilibre.

Ainsi ces processus sensoriels et moteurs contribuent à la création d'une représentation mentale de la direction de la verticale. Dans ce modèle, deux influences « top-down » sont identifiées, la représentation spatiale rappelant que l'imagerie mentale peut moduler la perception de la verticalité (17,18) et la conscience de l'orientation corporelle

(19).

2.1.4 Les structures cérébrales du sens de verticalité

Malgré les nombreuses études s'intéressant aux corrélations anatomo-cliniques dans le domaine de la perception de verticalité depuis les années 50, nous ne connaissons pas encore précisément l'organisation neuronale impliquée dans la synthèse et la mise à jour du modèle interne du sens de verticalité, notamment nous ne connaissons pas les régions clés de ce réseau.

Nous savons qu'une intégration des trois afférences sensorielles impliquées dans le sens de verticalité a lieu partiellement dans le tronc cérébral, au niveau des noyaux vestibulaires, dans le cervelet mais aussi au niveau supra-tentorial au sein du thalamus et des hémisphères cérébraux. Parce que le modèle interne de verticalité renvoie à un processus cognitif d'ordre supérieur, nous allons nous intéresser uniquement à l'intégration supra-tentorielle dans cette étude.

2.1.4.1 *Les données issues de la littérature*

Nous verrons qu'une majeure partie des études s'intéressant au sens de verticalité l'ont étudié par la mesure de la verticale visuelle (VV). La VV évalue la perception verticale de l'environnement (espace extérieur au sujet). Elle consiste à demander au sujet d'aligner verbalement une ligne sur la verticale. Elle teste la perception de la verticale qui dépend essentiellement des afférences visuelles et vestibulaires.

Les études des corrélations anatomo-cliniques entre les altérations de la perception de la VV et les localisations lésionnelles au niveau hémisphérique chez l'homme ont commencé dans la deuxième partie du 20^{ème} siècle. Les premiers résultats étaient peu précis et divergents, possiblement en raison du délai d'évaluation, qui parfois avait eu lieu 10 ans après la survenue de la lésion (20,21).

En 1994, Brandt et al. publient une étude de corrélation neuro-anatomique comparant les lésions cérébrales avec les mesures de la VV, concluant que les lésions hémisphériques dans les territoires de l'artère cérébrale postérieure et antérieure ne semblaient pas être pourvoyeurs de biais de verticalité dans la modalité visuelle. En superposant les lésions des 21 patients présentant un biais contralésionnel de VV, ils ont conclu à l'importance de la région centrée autour de l'insula postérieure, de l'opercule pariétal et du gyrus temporal supérieur. Par ailleurs, les auteurs de la même équipe avaient déjà évoqué l'implication du thalamus postéro-latéral dans la graviception (22).

Par la suite, les études portant sur le sens de verticalité à partir du modèle lésionnel retrouvent également l'implication des régions situées principalement dans la région temporo-pariétale (23,24) ainsi que l'implication du thalamus (24). Ainsi a été mise en évidence l'implication de lésions pariétales (23,24) et temporales (23) dans les biais d'orientation de la VV. La Stimulation Magnétique Transcranienne (Trans Magnetic Stimulation ou TMS) par stimulation theta burst de la jonction temporo-pariétale, module également la perception de la VV (25), plus particulièrement au niveau de la partie postérieure du gyrus supramarginal (26).

D'autres études ont utilisé l'approche lésionnelle statistique de type VLSM correspondant à la cartographie de la lésion associée au symptôme voxel par voxel, pour étudier la perception de la verticale visuelle. A nouveau, une très probable implication de la région insulaire a été mise en évidence (27–29), amenant à proposer l'insula comme une région nodale de ce réseau, en tant que région d'intégration multisensorielle, vestibulaire et somesthésique (28,30). C'est essentiellement la partie postérieure du gyrus long de l'insula (l'aire cytoarchitectonique Ig2) qui semblerait impliquée dans les biais de VV (3,27,28).

L'opercule pariétal, situé caudalement par rapport à l'insula, semble être également impliqué dans la perception de la VV (3,27), ainsi que le gyrus temporal transverse (3) et le gyrus temporal supérieur (3,27,29,31). Par ailleurs, la modulation de la VV par l'information graviceptive somesthésique requiert l'intégrité du thalamus postérolatéral (24), impliqué dans le traitement de l'information graviceptive vestibulaire (32). Une étude récente (33) identifie des aires anatomiques distinctes au niveau thalamique, associées à des profils spécifiques d'altération de la VV, contralesionnel ou ipsilésionnel.

L'implication d'autres structures, sortant du cadre temporo-pariétale, a été également mise en évidence comme le lobule pariétal inférieur (27,29,34), le gyrus frontal inférieur (27), les gyri pré- et post-centraux (27).

2.1.4.2 Hypothèses sur l'hétérogénéité des résultats

Alors que les résultats des études portant sur les régions cérébrales impliquées dans le sens de verticalité semblent globalement congruents en indiquant notamment l'importance de la région temporo-pariétale, ils présentent également une certaine hétérogénéité et ne permettent pas d'établir consensuellement les régions clés impliquées dans le modèle interne de verticalité. Plusieurs facteurs pourraient expliquer l'hétérogénéité des résultats, le premier portant sur les différences au niveau des protocoles d'évaluation entre ces différentes études. Par exemple, le délai post-AVC au moment de l'évaluation varie entre certaines études, correspondant à la phase aiguë (27) ou à la phase subaiguë voir chronique (3,29,34). Les critères de sélection des patients, la taille de l'effectif, la résolution des techniques d'imagerie, les différences de taille et de localisation lésionnelle sont d'autres facteurs pouvant expliquer les différences dans les résultats rapportés.

Toutefois, l'hypothèse d'un réseau étendu de régions impliquées dans la perception de verticalité est, en fin de compte, la plus plausible et expliquerait la récupération d'un biais de perception de verticalité spontanée, observée dans les mois qui suivent un AVC, par les

différents mécanismes de compensation qu'offrirait un réseau aussi large. Cette caractéristique est aussi retrouvée dans le réseau composant le cortex vestibulaire (35), lequel reste un candidat théorique privilégié pour supporter le sens de verticalité étant donné que l'organe vestibulaire constitue un capteur gravito-inertiel complet. On constate en effet que les régions identifiées comme impliquées dans la perception de la VV sont très proches de celles impliquées dans le cortex vestibulaire humain.

2.1.4.3 Étude des bases neurales du sens de verticalité (Piscicelli et al.)

Jusqu'à présent, les bases neurales du sens de verticalité avaient été analysées essentiellement par la modalité visuelle (VV), laquelle, malgré de nombreux résultats n'a pas permis une identification consensuelle des structures impliquées. Par ailleurs, aucune confrontation de ces bases neurales n'a été faite avec les structures impliquées dans la verticale posturale ou avec une cartographie précise du cortex vestibulaire. La verticale posturale (VP) évalue le sens d'être soi-même vertical en demandant au sujet d'aligner son corps sur la verticale et dépend essentiellement de l'information somesthésique, principalement proprioceptive. Or nous avons vu que le modèle interne du sens de verticalité impliqué dans le contrôle postural (24) utilise non seulement l'information graviceptive vestibulaire mais également l'information graviceptive somesthésique (évaluée par la VP) (3,16).

Dans ce contexte, une étude (Piscicelli et al. en préparation) a été réalisée récemment au CHU Grenoble-Alpes, par l'équipe du Pr. Pérennou, pour identifier les régions communes à la VV et la VP. L'objectif de cette étude était d'investiguer les bases neurales du sens de verticalité, en les définissant comme les régions communes à la perception visuelle et posturale de la verticale, ainsi que de proposer la première comparaison des bases neurales du sens de verticalité, identifiées en VSLM à celles du cortex vestibulaire humain, déterminé

dans une méta-analyse de type ALE (activation likelihood estimation meta-analysis) publiée par Lopez et al., 2012 (35).

L'étude a été effectuée en VLSM chez 95 patients à la phase subaiguë d'un AVC hémisphérique latéralisé à droite ou à gauche. En superposant les lésions impliquées dans l'altération de la perception de la VV avec celles impliquées dans la VP, les chevauchements des lésions ont été identifiés au sein de l'hémisphère droit dans le cortex pariétal inférieur, l'opercule pariétal, la partie postérieure du gyrus long de l'insula (Ig2), le gyrus précentral, le gyrus post central et le thalamus postéro-latéral. En chevauchant ces régions avec les régions définissant le cortex vestibulaire (d'après Lopez et al., 2012) un réseau neuronal comprenant l'insula postérieure, l'opercule pariétal et le thalamus postéro-latéral a été identifié. Pour Piscicelli et al., ces trois régions, identifiées comme des aires polymodales impliquées dans l'intégration graviceptive vestibulaire (sous-tendant le sens de verticalité de l'environnement) et graviceptive somesthésique (sous-tendant le sens de verticalité du corps), constitueraient le cœur neuronal du modèle interne de verticalité VV.

Ces résultats sont plutôt en accord avec les études antérieures qui retrouvaient déjà l'implication de ces trois régions polymodales. Toutefois, l'approche localisationniste utilisée dans cette étude dans un groupe de patients AVC en phase subaiguë ne permet pas de tenir compte du phénomène de réorganisation fonctionnelle par la plasticité cérébrale (36). Ainsi, une confrontation de ces résultats par une autre approche visant l'étude des réseaux peut être intéressante.

2.1.4.4 Les trois régions nodales du modèle interne de la verticalité

2.1.4.4.1 L'insula postérieure

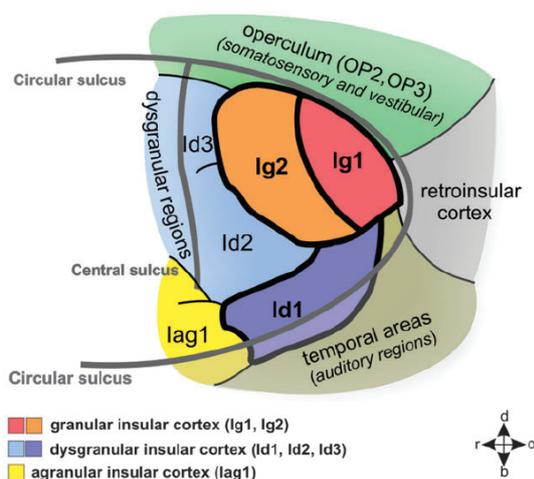


Figure 3. Les 3 aires cytoarchitectoniques de l'insula postérieure, d'après Kurth *et al.*

Kurth *et al.* (37) ont mis en évidence 3 régions cytoarchitectoniques distinctes au sein de l'insula postérieure, une dysgranulaire Id1 et deux granulaires Ig1 et Ig2. L'insula postérieure est une région d'intégration multisensorielle, elle a été, en effet, reconnue en tant que région d'association somatosensorielle faisant également partie, comme nous l'avons vu, du système vestibulaire

(5,35). D'après Mazzola *et al.* (30) c'est surtout l'insula postérieure granulaire qui serait impliquée dans le traitement des informations vestibulaires ainsi que, comme nous l'avons déjà évoqué, dans les biais de VV (3,27,28).

2.1.4.4.2 L'opercule pariétal

L'opercule pariétal a été divisé en quatre régions distinctes sur la base de critères

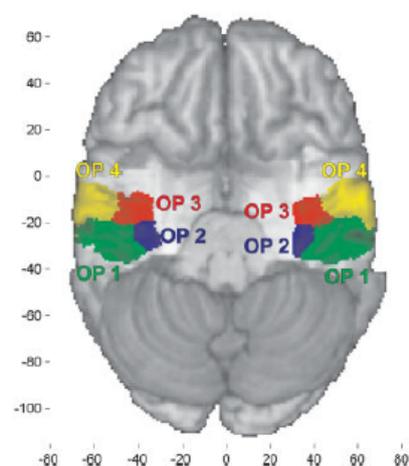


Figure 4. Les 4 aires cytoarchitectoniques de l'opercule pariétal, d'après Eickoff *et al.*, 2006

cytoarchitectoniques et histochimiques quantifiés par Eickoff *et al.* en 2006 (38,39). Le rôle de ces 4 régions OP1, OP2, OP3 et OP4, a été essentiellement investigué par Eickoff *et al.* (40,41) au cours d'études sur l'organisation somatotopique, anatomique et fonctionnelle de l'opercule pariétal. L'activation d'OP2 par la stimulation vestibulaire ainsi que l'analyse cytoarchitectonique de cette région, en

font d'OP2 le probable homologue du Parieto Insular Vestibular Cortex (PIVC) chez le singe (40,42). Le PIVC est la région identifiée chez le singe comme étant la plus connectée aux autres régions impliquées dans le traitement des informations vestibulaires. Ainsi OP2 pourrait représenter le cortex vestibulaire primaire, bien que cette région ne soit pas unimodale car elle montre des réponses aux stimuli visuels et somesthésiques (43–46).

OP4 a été identifié comme une région responsable du traitement sensorimoteur et du contrôle de l'action, alors que l'OP1 serait plus impliqué dans le traitement somesthésique d'ordre supérieur en connexion avec les réseaux pariétaux (41). OP3 aurait aussi un rôle d'intégration somatosensorielle mais ce rôle est moins bien défini.

2.1.4.4.3 Le thalamus postéro-latéral

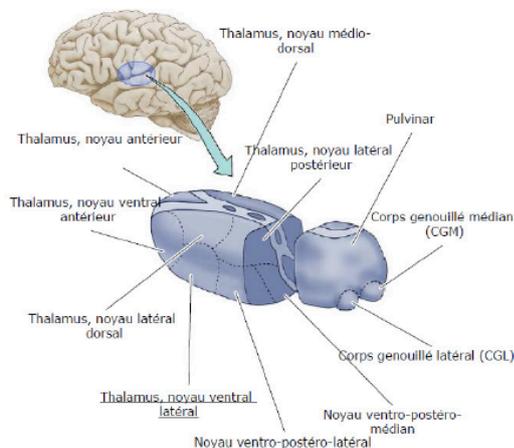


Figure 5. Anatomie des noyaux thalamiques présentée selon la classification anglo-américaine (Hirai & Jones, 1989). Tirée de Purves *et al.*, 2005

En se référant à la classification anglo-américaine (47), le thalamus postéro-latéral inclut le noyau ventro-postéro latéral (VPL) (correspondant au noyau ventrocaudalis externus - Vce, selon la classification de Hassler *et al.*, 1965), le thalamus ventro-

postérieur médian (VPM) (ou ventrocaudalis internus -Vci), le thalamus ventro-latéral postérieur (VLp) (ou ventro-

oralis intermedius -Vim) et le noyau latéral postérieur (LP) (ou dorsocaudalis - Dc). Le thalamus postérolatéral a été proposé comme une structure d'intégration des voies de la

graviception (3). Les études en neuroimagerie de sujets sains et les observations cliniques de patients épileptiques et cérébrolésés identifient le thalamus postéro-latéral comme une station relais d'afférences multisensorielles vers de multiples aires corticales vestibulaires (48,49). Un tableau de correspondance entre la classification de Hirai et Jones (1989) et celle de Hassler *et al.* (1965) est disponible dans l'annexe I.

2.1.5 L'évaluation de la perception de la verticalité

En dehors du domaine de la recherche, l'évaluation du sens de verticalité contribue à la démarche diagnostique dans les troubles d'intégration sensorielle ainsi que dans l'évaluation des troubles de l'équilibre en pathologie neurologique et oto-rhino-laryngologie (ORL).

Bien que la verticale soit une propriété physique absolue dans l'espace terrestre, sa présence dans l'espace des objets, extérieur au corps, et dans l'espace du corps donnent lieu à plusieurs verticales perceptibles. Ainsi, elle peut être étudiée selon plusieurs modalités qui évaluent des contributions sensorielles différentes. Actuellement, il existe trois principales méthodes d'évaluation, selon la modalité visuelle, posturale et tactilo-kinesthésique.

2.1.5.1 *La verticale visuelle subjective*

Dans sa modalité visuelle, la perception de la verticalité est estimée par la verticale visuelle (VV) en demandant verbalement au sujet, dans un environnement d'obscurité totale, d'orienter une barre lumineuse selon sa verticale subjective. La VV teste essentiellement la contribution graviceptive vestibulaire (2,4,7,24). Cette modalité d'évaluation est de loin la plus utilisée, elle est d'une part facile à mettre en place et, d'autre part, elle évalue

essentiellement la contribution du système vestibulaire, considéré comme le principal contributeur de la graviception (48).

Chez le sujet sain l'estimation de la VV est très précise, de l'ordre de 1 degré avec une valeur d'incertitude très faible (3,23,24,50). Les limites de la normalité sont généralement fixées entre -2.5° et 2.5° .

2.1.5.2 La verticale posturale subjective

Alors que la VV évalue essentiellement la graviception vestibulaire, la graviception somesthésique serait la principale afférence intervenant dans la perception de la verticale posturale (VP) (11,24,51,52). La perception posturale de la verticalité est évaluée en demandant au sujet, en position debout ou assise, dans l'obscurité absolue, d'orienter verticalement son corps selon la direction qu'il perçoit verticale. Là encore son estimation chez le sujet sain est relativement précise et les limites fixées sont les mêmes que pour la VV, entre -2.5° et 2.5° .

2.1.5.3 La verticale haptique

La verticalité peut être estimée selon la modalité tactilo-kinesthésique par la mesure de la verticale haptique (VH) en demandant au sujet, toujours dans un environnement dépourvu d'indice directionnel, d'ajuster manuellement une barre sur sa verticale subjective. L'application de cette méthode est discutable (24), et son utilisation peut être limitée chez un patient suite à un AVC par des troubles praxiques ou du schéma corporel, symptômes relativement fréquents dans cette pathologie neurologique (29). L'estimation est moins précise et les limites de la normalité sont plus larges, généralement fixées de -4.5° à 4.5° .

2.2 L'Accident Vasculaire Cérébral (AVC) : le modèle humain d'étude du sens de verticalité

2.2.1 Définition-Épidémiologie

L'Accident Vasculaire Cérébral (AVC), pathologie neurologique fréquente avec environ 150.000 nouveaux cas par an en France, est un véritable enjeu de santé publique, entre autres en tant que première cause d'handicap chez l'adulte. De mécanisme soit ischémique (obstruction d'un vaisseau sanguin), soit hémorragique (rupture d'un vaisseau sanguin), l'AVC désigne la constitution d'une lésion dans un territoire vasculaire, résultant d'un déficit neurologique focal brutal.

2.2.2 La perturbation du sens de verticalité dans l'AVC

Dans les suites d'un AVC hémisphérique, l'altération de la perception de la verticale est un symptôme relativement fréquent. Dans une étude réalisée par Pérennou *et al.* en 2008 (24) chez 80 patients présentant un AVC hémisphérique, seulement 26% des patients ne présentaient aucun biais pathologique de la perception de la verticale. Parmi les autres patients, des biais pathologiques ont été constatés dans les trois modalités (visuelle, posturale et/ou haptique) avec une variabilité de degré d'atteinte et de conséquences cliniques. Les atteintes des trois modalités de perception peuvent être concomitantes ou dissociées (24,53). Les atteintes de verticalité dans les modalités haptique et visuelle ne semblent pas indépendantes alors qu'elles le sont entre la modalité visuelle et posturale (24). Des biais pathologiques dans la modalité visuelle (VV) ont été constatés sans différence dans le cas des lésions gauches et droites (5,24). Par contre, l'atteinte de la perception de la verticale posturale était prédominante dans l'hémisphère droit, dans ce cas elle était corrélée à la taille de la lésion (24). Dans le cas d'une atteinte hémisphérique le biais de perception de verticalité est majoritairement contralésionnel et dans moins de 10% des cas ipsilésionnel, mais jamais dans la modalité posturale (24).

Cliniquement, une perception altérée de la verticalité peut se manifester par le symptôme de latéropulsion, un comportement d'inclinaison latérale de l'axe du corps, le plus souvent contralésionnel, où le sujet cherche à aligner l'axe de son corps sur une représentation erronée de la verticale physique (24). Dans sa forme extrême, le Pushing Syndrome, le patient résiste à toute tentative de correction en se poussant avec ses membres supérieur et inférieur sains vers le côté contralésionnel. Il a été montré dans ce cas que le biais de la perception de la verticale était corrélé à la sévérité clinique (24). Une atteinte transmodale (atteinte dans les trois modalités), constatée chez 22% des patients, est également corrélée à la sévérité clinique (24).

La prise en charge de la latéropulsion est un enjeu important pour le rééducateur puisqu'elle représente un facteur péjoratif en termes de récupération fonctionnelle après l'AVC (54,55), retardant l'acquisition d'autonomie de déplacement. La présence des troubles de perception de verticalité affecte la marche et l'autonomie des actes de la vie quotidienne à 6 mois après l'AVC (23). En effet, le trouble de perception de verticalité étant rarement la seule manifestation clinique, concomitant à une atteinte de sensori-motricité, il augmente considérablement le risque de chute et la morbi-mortalité en diminuant les capacités de compensation posturale résiduelles. Une meilleure compréhension de la physiopathologie de ces troubles permettrait une meilleure prise en charge.

2.2.3 Justification du modèle

L'AVC représente un bon modèle pathologique pour l'étude du sens de verticalité. En effet cette pathologie est fréquente et permet de constituer des groupes de patients assez rapidement. Par ailleurs, la constitution brutale de la lésion implique une symptomatologie clinique souvent sévère et intense limitant la mise en jeu de mécanismes de compensation, notamment par le phénomène de plasticité cérébrale qui ne prend forme que progressivement

après la survenue de la lésion.

La constatation, d'une part, de l'atteinte transmodale ainsi que de dissociations, et la fréquence de cette pathologie d'autre part, font de l'AVC hémisphérique le modèle idéal pour l'étude des structures cérébrales impliquées dans le modèle interne de verticalité.

2.3 Étude des réseaux en Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle

2.3.1 Étude de la connectivité cérébrale

Le but étant d'étudier les liens entre des structures cérébrales supposées clés dans le réseau soutenant la perception de verticalité et les différences qui peuvent exister dans ce réseau entre les patients et les sujets sains, nous avons donc eu besoin d'une méthode d'analyse spécifique à l'étude des réseaux. Dans l'étude d'un réseau, nous avons besoin de connaître les nœuds (régions anatomiques ou régions fonctionnelles) qui composent ce réseau et la manière dont sont reliés ces nœuds (connectivité anatomique ou fonctionnelle). Les régions cérébrales à inclure dans le réseau peuvent être définies de deux manières: soit avec des régions définies de manière expérimentale reflétant les corrélats neuronaux associés au groupe de sujets que nous étudions (régions fonctionnelles), soit sur la base d'hypothèses définies à priori via la littérature (régions fonctionnelles ou anatomiques). C'est la deuxième méthode que nous avons utilisée dans cette étude en nous basant principalement sur l'étude Piscicelli *et al.* (en préparation).

L'étude des réseaux ou des liens entre des régions cérébrales plus ou moins distantes se fait par l'étude de la connectivité cérébrale et représente un enjeu majeur pour la compréhension des fonctions cérébrales, à la fois en physiologie et en pathologie.

Actuellement il existe trois méthodes principales permettant l'étude de la connectivité cérébrale:

La connectivité structurelle repose sur la mise en évidence de connexions axonales entre deux régions distinctes, elle est étudiée en anatomie (post mortem ou chirurgie) et en tractographie obtenue par l'estimation du tenseur de diffusion (DTI).

La connectivité fonctionnelle repose sur la corrélation temporelle existant entre l'activité d'unités neuronales distinctes. Elle représente le lien dynamique existant entre les différentes régions constituant un réseau donné. En d'autres termes, le concept de connectivité fonctionnelle repose sur l'hypothèse que deux régions (ou plus) appartiennent à un même réseau si le déroulement temporel de leur activité est corrélé (56), par exemple, le déroulement temporel du signal BOLD enregistré dans ces régions en Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf).

Connectivité effective : modélise l'influence qu'un système neural exerce sur un autre système neural, apportant une notion de direction du signal et donc une information de causalité à la connectivité fonctionnelle. Elle est étudiée dans la plupart des cas au cours de tâches effectuées en IRMf.

Ainsi l'étude de la connectivité fonctionnelle, sous-tendue par la connectivité structurelle, permet la caractérisation des systèmes fonctionnels ou réseaux impliquant des structures réparties à travers l'encéphale.

2.3.2 La connectivité fonctionnelle par l'IRMf

L'étude de connectivité fonctionnelle et effective est possible par l'IRMf, une technique d'imagerie qui utilise la technologie de l'imagerie par résonance magnétique et permet d'étudier indirectement l'activité neuronale par analyse des variations hémodynamiques objectivées grâce aux propriétés paramagnétiques de l'hémoglobine après

une consommation d'oxygène locale, mesurées par le signal BOLD (57). Le signal BOLD (Blood Oxygen level dependent signal) est un traceur endogène qui est sensible aux changements locaux du ratio hémoglobine désoxygénée/ hémoglobine oxygénée.

Les avantages de l'IRM sont son innocuité, sa reproductibilité et sa résolution. En effet, avec une résolution spatiale de l'ordre de 1mm et une résolution temporelle avoisinant 1s, l'IRMf est actuellement parmi les outils les plus performants pour l'étude de la connectivité fonctionnelle en neurosciences. D'autant plus que la superposition aisée des images anatomiques et fonctionnelles lui confère une bonne capacité localisatrice des régions activées.

L'étude de la connectivité fonctionnelle en IRMf peut se faire au repos (Resting State) ou en IRMf d'activation lors d'une tâche cognitive ou sensori-motrice. Actuellement les protocoles standard d'IRMf d'activation ne permettent pas d'étudier la perception de verticalité lors d'une tâche. En effet, la nécessité d'être allongé et d'avoir la tête immobilisée en IRM empêche d'une part l'étude de la perception posturale de verticalité qui implique une position debout ou assise du sujet et nécessite un matériel souvent incompatible avec l'IRM du fait de ses propriétés ferromagnétiques. D'autre part, l'étude de la perception de la verticale visuelle nécessite au moins la position verticale de la tête puisque cette position représente la situation de la graviception naturelle.

Nous avons donc choisi d'étudier la connectivité fonctionnelle par l'IRMf de repos. Par ailleurs l'IRMf de repos paraît particulièrement adaptée chez le patient AVC dont les fonctions motrices et/ou de compréhension des tâches complexes peuvent être perturbées.

2.3.3 Protocole expérimental et principe de la connectivité fonctionnelle au repos

L'IRMf repos permet d'étudier des interactions fonctionnelles entre des régions cérébrales alors que le sujet n'effectue aucune tâche en particulier, en mesurant des

fluctuations lentes ($<0.1\text{Hz}$) du signal BOLD (58). Au cours de l'acquisition il est simplement demandé au sujet de rester immobile, sans s'endormir et de ne se focaliser sur aucune pensée en particulier. L'analyse des données visera alors à identifier les régions cérébrales au sein desquelles le signal BOLD fluctue spontanément de façon synchrone. Biswal et al. (1995) (59) furent les premiers à montrer que les fluctuations spontanées du signal BOLD étaient corrélées et cohérentes au sein de systèmes neuro-anatomiques avec l'exemple du système somato-moteur. La Figure 6 illustre cet exemple et représente la corrélation entre l'activité spontanée des cortex somato-moteurs droit et gauche alors que le sujet ne faisait aucun mouvement réel ou imaginé. Ceci implique que les fluctuations de l'activité cérébrale au repos ne sont donc pas un bruit aléatoire mais une activité organisée et stable.

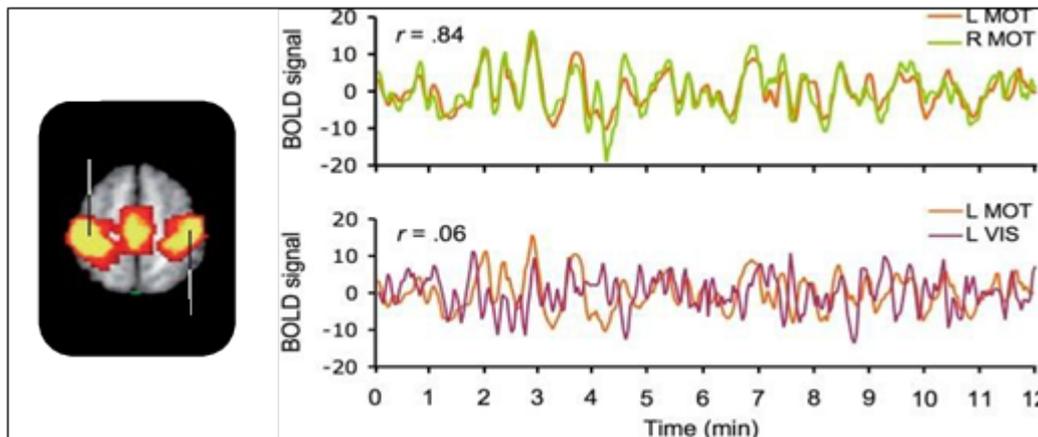


Figure 6. D'après VanDijk *et al.*, 2010 : le réseau moteur au repos

Les fluctuations du signal BOLD sont corrélées dans le temps entre les régions appartenant à un même réseau fonctionnel. A gauche : carte de connectivité du réseau moteur. A droite : exemple de tracés pour un sujet sain au repos mettant en évidence la corrélation du signal BOLD entre les cortex moteurs primaires droit et gauche mais pas entre le cortex moteur et le cortex visuel. Le coefficient de corrélation r permet une évaluation quantitative de cette connectivité fonctionnelle (L, left; R, right; MOT, motor cortex; VIS, visual cortex).

Cette méthode confirme l'idée d'une architecture complexe du cerveau humain, non-aléatoire, organisée en réseaux distribués de connexions inter-neuronales. En effet, il a été démontré que les fluctuations du signal BOLD au repos présentent un haut niveau de

cohérence spatiale avec une architecture en réseaux superposable aux systèmes neuronaux connus, antérieurement définis anatomiquement et fonctionnellement (60).

2.3.4 Méthode d'analyse des données de Resting State

Il existe deux méthodes principales d'analyse de la connectivité fonctionnelle au repos. L'utilisation de corrélations linéaires à partir des variations de signal au sein des régions d'intérêt (seed based connectivity) (57) et l'analyse en composantes indépendantes (Independent Component Analysis) (61). La première étant la plus adaptée lorsqu'on veut étudier une hypothèse préétablie, ce qui est le cas dans notre étude, c'est donc celle que nous avons choisie. Cette approche basée sur la corrélation linéaire, peut être réalisée entre une région d'intérêt (region of interest, ROI) source, et des régions cibles (d'autres ROIs) pour caractériser un réseau prédéfini avec les paramètres de corrélation, ou alors avec tous les voxels du cerveau (analyses ROI-to-voxels) pour définir le réseau relié à la région source. Comme nous voulons étudier les interactions éventuelles entre trois régions prédéfinies, nous utiliserons une analyse ROI-to-ROI pour étudier tous les liens entre ces régions.

2.4 L'hypothèse principale et les objectifs de l'étude

2.4.1 L'hypothèse de l'étude

Notre hypothèse est que l'opercule pariétal, l'insula postérieure et le thalamus postéro-latéral constituent un même réseau, déterminant pour le sens de verticalité. Fortement connectées entre elles chez le sujet sain, ces trois régions seraient moins connectées chez les patients présentant un trouble de perception de la verticalité.

2.4.2 Les objectifs de l'étude

- I. Sélectionner les ROIs représentatives des trois régions supposées nodales du modèle interne de verticalité (l'opercule pariétal, l'insula postérieure et le thalamus postéro-

latéral) comme ROIs sources et tester, dans une population de participants sains, la connectivité fonctionnelle de ces régions entre elles ainsi qu'avec des ROIs cibles représentant des régions décrites dans la littérature comme pouvant être impliquées dans le réseau de la perception de verticalité.

- II. Faire une étude pilote de faisabilité de l'évaluation de l'intégrité de la connectivité fonctionnelle entre l'opercule pariétal, l'insula postérieur et le thalamus postéro-latéral dans un groupe de 5 patients AVC avec un biais contralésionnel de verticalité visuelle. Pour cela, nous comparerons la connectivité du groupe des patients et d'un groupe de participants sains apparié à l'âge et au sexe, puis nous analyserons les corrélations entre les « métriques de connectivité » des trois régions entre elles avec les scores de perception de verticalité (VV) obtenus pour les patients.

3 ÉTUDE 1

3.1 Matériel et méthodes

3.1.1 Participants

Nous avons analysé une base de données de 74 participants sains droitiers issus de quatre études de connectivité fonctionnelle utilisant toutes le même protocole d'IRMf de repos (25 participants issus de l'étude HERMES, 12 de l'étude SEMVIE, 14 de l'étude ADV et 23 de l'étude PLASTICITÉ). Tous les sujets avaient donné leur consentement éclairé, signé par écrit, pour participer à ces études, et les quatre études avaient obtenu l'accord du Comité de Protection des Personnes (CPP) local de Grenoble.

Les critères d'inclusion étaient l'absence d'antécédents médicaux particuliers, notamment d'antécédents neurologiques et vestibulaires, un âge supérieur à 18 ans et l'absence de contre-indication à l'IRM. L'âge n'était limité que dans une seule étude, l'étude

HERMES et la limite était de 70 ans. La préférence manuelle a été évaluée avec le questionnaire de latéralité d'Edinburgh. Au total, la moyenne d'âge était de 37 ± 18 [20-80] ans, 55% étaient des femmes.

3.1.2 L'IRMf de repos

3.1.2.1 L'acquisition des images

L'acquisition des images d'IRMf a été réalisée entre 2010 et 2015 au centre IRMaGE du CHU de Grenoble-Alpes avec un imageur corps entier Philips 3T ACHIEVA Système IRM équipé d'une antenne à 32 canaux. L'acquisition des images fonctionnelles, faite avec une séquence Echo Planar Images (EPI) en écho de gradient pondérée en T2 (T2*), présentait les paramètres suivants : 400 volumes; TR 2s, 36 coupes par volume, axiales, adjacentes et parallèles au plan bi-commissural, acquises en mode séquentiel ascendant, FOV : 192*192*138,5; taille des voxels : 3*3*3.5mm, durée totale 13 min 40 secondes. Tous les sujets avaient pour consigne de ne pas bouger, de garder les yeux fermés ou ouverts, de ne pas penser à quelque chose en particulier et de ne pas s'endormir. Une séquence anatomique tridimensionnelle pondérées en T1 a été acquise à haute résolution (voxel à 1mm³ ; TR 9.9 ms, TE 4.6 ms ; FOV : 256*256*160).

3.1.2.2 Prétraitement

Avant de pouvoir étudier la connectivité fonctionnelle à partir des images acquises, plusieurs étapes de prétraitement de ces images s'imposent pour pouvoir analyser les données (Figure 7).

Pour chaque participant, les acquisitions fonctionnelles obtenues ont été prétraitées selon six étapes à l'aide du logiciel "open-source" SPM12 (Statistical Parametric Mapping, version 12, Wellcome Department of Imaging Neuroscience, University College, London, UK, <http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm>) dans l'environnement MATLAB 9.0 (2016a)

(MATLAB and Statistics Toolbox, The MathWorks, Inc., Natick, Massachusetts, United States.)

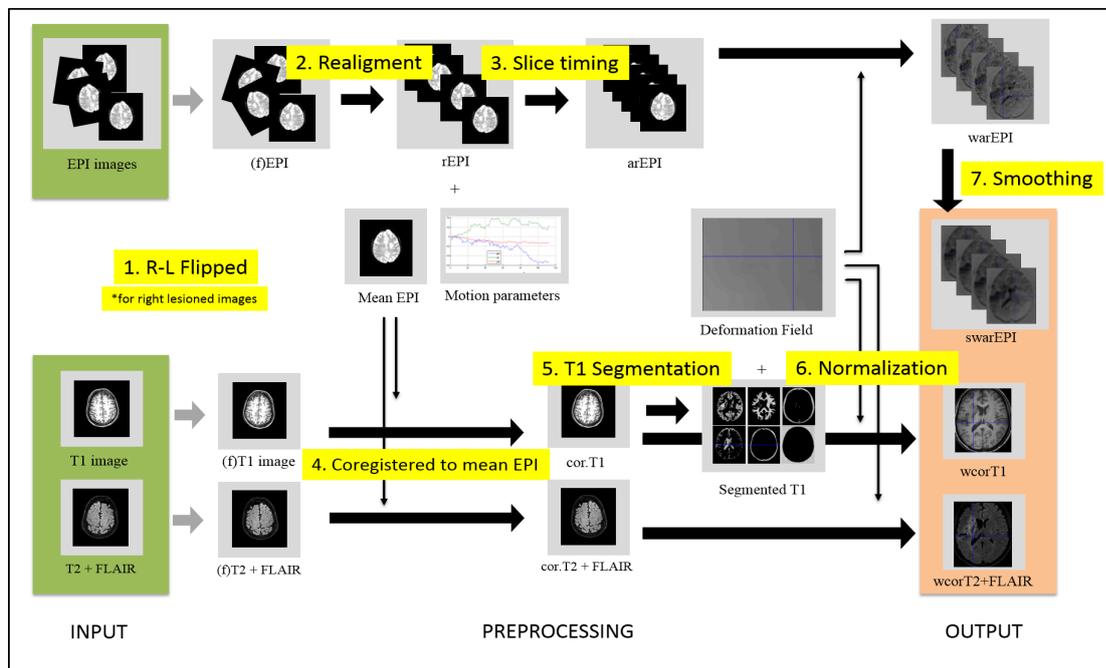


Figure 7. Illustration des étapes du prétraitement.

Le réalignement procède à un alignement spatial des volumes fonctionnels visant à corriger les artéfacts liés aux mouvements translationnels et rotationnels de la tête, inévitables durant la séance d'acquisition des images fonctionnelles. Tous les volumes ont été réalignés sur la première image, choisie comme image de référence.

Le slice timing consiste à corriger la différence temporelle entre toutes les coupes d'un même volume (= acquisition de l'ensemble de l'encéphale) lors d'une acquisition fonctionnelle, les coupes étant acquises successivement tout au long du temps de répétition (TR), le temps d'acquisition d'un volume entier. L'instant d'acquisition de toutes les coupes a été ramené, par interpolation temporelle, à un temps commun (appelé « coupe de référence »), dans cette étude, la coupe du milieu (18) a servi de référence. En conséquence, nous

pouvions considérer ensuite, lors des analyses statistiques, que toutes les coupes du volume ont été acquises simultanément.

La co-registration permet de recalibrer, par une transformation affine, l'image anatomique sur l'orientation de l'image fonctionnelle moyenne. Cette étape est nécessaire lorsqu'on veut utiliser l'image anatomique pour calculer les paramètres de l'étape de normalisation.

La segmentation procède à la séparation du cerveau en plusieurs types de tissus : matière blanche, matière grise, liquide céphalo-rachidien (principalement) et ensuite recalcule les cartes des différents tissus sur des *templates* (modèles) de SPM. Ces *templates*, appelés TPM pour « *Tissue probability maps* », représentent des cartes de probabilité d'appartenance aux types de tissus. Il y a 6 cartes TPM pour 6 types de structure (substance blanche, substance grise, liquide céphalo-rachidien, os, tissus mous, et tête). Cette étape permettait d'obtenir un champ de déformation utilisé dans l'étape de la normalisation.

La normalisation vise à minimiser les problèmes posés par la variabilité anatomo-fonctionnelle inter-individuelle dans le traitement des données. Elle consiste à transformer les volumes de l'image anatomique et des images fonctionnelles des sujets en un volume de référence, commun et connu, dans ce cas l'espace MNI (Montreal Neurological Institute) utilisé par SPM. Cette étape permet l'accès à l'analyse de groupe et l'identification des activations au moyen de coordonnées communes. L'utilisation d'un système de coordonnées de référence permet également de comparer des données entre différentes études. La procédure de normalisation est effectuée à partir de l'image anatomique T1 dans l'espace natif pour avoir une précision accrue dans le recalage par rapport à une image fonctionnelle. La normalisation était réalisée à 2*2*2mm en utilisant le champ de déformation obtenu lors

de la segmentation afin de ramener les images anatomiques et fonctionnelles dans le même espace standardisé MNI.

Le lissage spatial ou le smoothing, est utilisé pour corriger la variabilité anatomo-fonctionnelle restante entre les sujets et améliorer le ratio signal sur bruit. Le smoothing est réalisé par un moyennage de chaque voxel avec la somme pondérée de ses voisins via l'application d'un filtre spatial gaussien passe-bas. En pratique un filtre de 2 à 3 fois la taille du voxel fonctionnel est utilisé. Nous avons utilisé un filtre d'une taille de « 8*8*8 » mm.

3.1.2.3 *Contrôle de qualité et détection des 'outliers'*

Avant l'analyse de la connectivité fonctionnelle nous avons procédé à un contrôle de qualité des images et du contrôle des mouvements de la tête grâce au logiciel *Artifact detection Tool* (ART) (Gabrieli Lab, MIT) utilisé dans MATLAB. ART permet l'identification des valeurs éloignées de la moyenne de l'intensité du signal global et des paramètres de mouvements dans les séries temporelles d'IRMf, générant les artéfacts. Les résultats obtenus permettent la régression des paramètres de mouvement dans l'analyse fonctionnelle. Les sujets ayant plus de 15% de volumes correspondant aux paramètres de mouvement aberrants ou 'outliers' dépassant les seuils fixés (1mm, 3SD) ont été exclus de l'étude pour une meilleure qualité du signal.

3.1.2.4 *Le choix des régions d'intérêt (ROIs)*

Les ROIs utilisées pour l'étude de la connectivité fonctionnelle ont été sélectionnées dans le Juelich Atlas disponible dans *SPM Anatomy Toolbox* (62) et définies dans l'espace MNI.

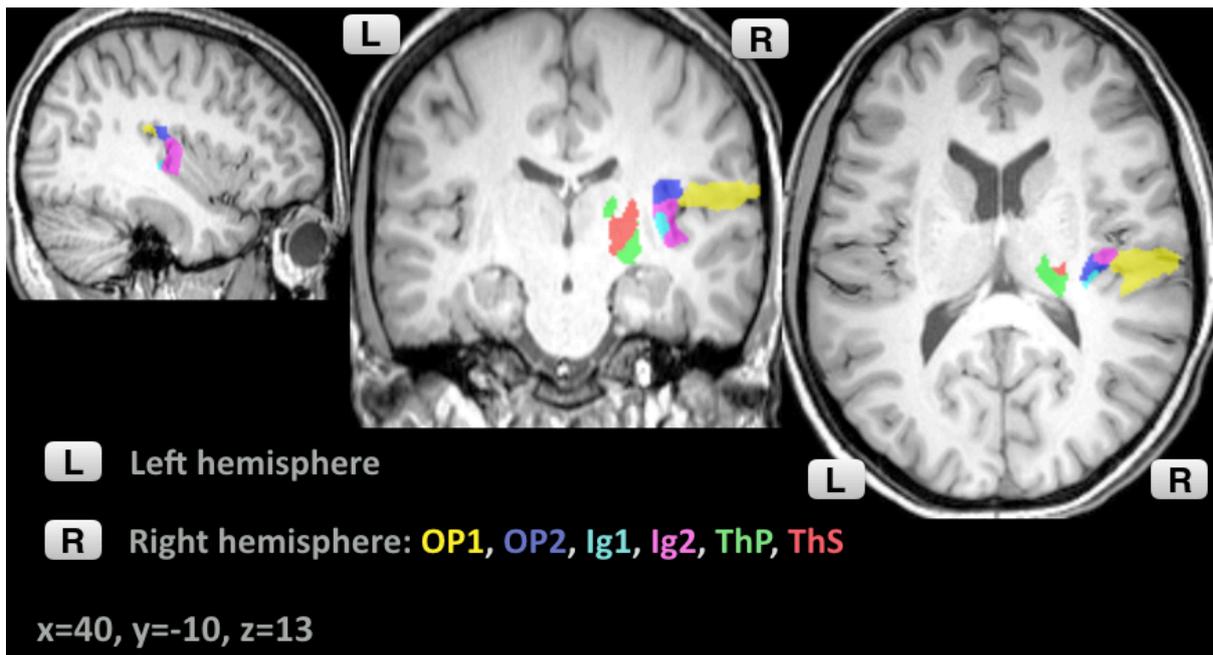


Figure 8 : Représentation des ROIs étudiées dans l'espace MNI

L'opercule pariétal et l'insula postérieure comprennent des entités anatomiques différentes sur le plan architectonique et fonctionnel (37,63), nous avons sélectionné les deux sous-régions canoniques du système de perception de verticalité. Au sein de l'opercule pariétal, nous avons choisi l'OP1 pour son rôle dans l'intégration somesthésique de haut niveau et l'OP2 pour son rôle vestibulaire, ces deux régions correspondant également aux coordonnées des principaux résultats de l'étude de Piscicelli *et al.* Le choix de l'Ig1 et de l'Ig2, les deux régions de l'insula postérieure granulaire, concordait également avec les résultats de l'étude de Piscicelli *et al.*

OP1R et OP1L : respectivement régions cytoarchitectoniques OP1 droit et gauche de l'opercule pariétal (39).

OP2R et OP2L : respectivement régions cytoarchitectoniques OP2 droit et gauche de l'opercule pariétal (39).

Ig1R et Ig1L : régions cytoarchitectoniques Ig1 droit et gauche de l'insula postérieure granulaire (37).

Ig2R et Ig2L : régions cytoarchitectoniques Ig2 droit et gauche de l'insula postérieure granulaire (37).

En ce qui concerne le choix des ROIs thalamiques, nous nous sommes référés aux coordonnées des régions thalamiques mises en évidence dans l'étude de Piscicelli et al. et qui correspondaient au thalamus somesthésique et au thalamus pariétal, d'après la segmentation thalamique proposée par le Juelich Atlas. Cette segmentation se base sur une étude de connectivité structurelle réalisée par Behrens et al., 2003 (Thalamic Connectivity atlas by Behrens (64)).

ThPR et ThPL : Thalamus pariétal droit et gauche d'après l'atlas de connectivité thalamique (64).

ThSR et ThSL : Thalamus somesthésique droit et gauche d'après l'atlas de connectivité thalamique (64).

Nous nous sommes intéressés également aux interactions dans l'hémisphère droit des trois régions étudiées avec les ROIs représentatives des régions fréquemment impliquées dans la perception de verticalité, d'après la littérature : le gyrus temporal transverse, le lobe pariétal inférieur, le gyrus frontal inférieur les gyri pré et post central (27,29,31,34).

Les ROIs correspondant à ces régions ont été également extraites de SPM Anatomy Toolbox.

* Gyrus temporal transverse : Te1R (Te10 + Te11+ Te12) et Te3R (65).

* Lobe pariétal inférieur : IPL-PFopR, IPL-PftR, IPL-PFR, PFmR, PFcmR, PGaR, PGpR (66).

* Gyrus frontal inférieur : Broca44R et Broca45R (67).

* Gyrus précentral : cortex moteur primaire BA 4ap (4a +4p) (68).

* Gyrus postcentral : cortex somesthésique primaire SC-3aR, PSC-3bR, PSC-1R (69), et cortex somesthésique primaire PSC-2R (70).

3.1.2.5 L'analyse des données

3.1.2.5.1 Traitement et analyse en IRMf de repos à l'aide de CONN Functional connectivity toolbox

L'analyse de la connectivité fonctionnelle a été étudiée en utilisant le logiciel CONN (<http://www.nitrc.org/projects/conn>, Whitfield-Gabrieli, S., et Nieto-Castanon, A., 2012), une toolbox fonctionnant sous MATLAB. Dans cette étude, nous voulions auparavant examiner la connectivité entre toutes les ROIs prédéfinies. Pour ce faire, nous avons effectué une analyse ROI-to-ROI (matrice de connectivité entre les ROIs).

Les mesures de connectivité correspondent aux coefficients de corrélation entre les décours temporels des différentes ROIs. Une réduction du bruit a été effectuée en utilisant la méthode aCompCor implantée dans CONN pour supprimer le bruit physiologique du signal BOLD en estimant notamment les composantes principales liées à la matière blanche et au liquide céphalo-rachidien afin d'augmenter la spécificité et la sensibilité des corrélations positives et d'éviter des anticorrélations artéfactuelles sans supprimer le signal global (71,72).

De plus, nous avons filtré les décours temporels avec un filtre passe bande situé entre 0.008 Hz et 0.09 Hz, pour isoler les oscillations caractéristiques du signal BOLD au repos (58).

3.1.2.5.1.1 Analyse de 1^{er} niveau

Une régression linéaire était alors appliquée sur les décours temporels des ROIs en intégrant comme covariable les composantes principales des signaux de la substance blanche et du LCR (aCompCor) ainsi que les paramètres de mouvements et les volumes 'outliers' identifiés par la toolbox ART afin de minimiser les effets du mouvement. Des matrices de corrélation ont été calculées pour chaque sujet par extraction du signal moyen temporel de chaque région source puis application de corrélation de Pearson entre toutes les autres régions. Les coefficients de corrélation étaient convertis en score Z par la transformation de Fisher qui vise à normaliser les données pour rendre la distribution des valeurs normale et permettre l'analyse de second niveau. Chez les participants sains, nous avons examiné la connectivité entre les ROIs sources : l'OP1 droit (OP1R), l'OP2 droit (OP2R), l'insula

postérieur granulaire droit (Ig1R et Ig2R) et le thalamus postéro-latéral droit (ThPR et ThSR). Nous avons également examiné la connectivité des ROIs sources avec leurs ROIs homologues controlatérales (OP1L, OP2L, Ig1L, Ig2L, ThPL et ThSL). Pour étudier les connexions des régions sources avec l'ensemble des régions impliquées dans le sens de verticalité, nous avons analysé dans l'hémisphère droit la connectivité des ROIs sources avec les ROIs représentatives du gyrus temporal transverse (Te1R et Te3R), du lobe pariétal inférieur (IPL-PFopR, IPL-PftR, IPL-PFR, IPL-PFmR, IPL-PFcmR, IPL-PGaR, IPL-PGpR), du gyrus frontal inférieur (Broca44R et Broca45R), du cortex moteur primaire (BA4apR), et du cortex somesthésique primaire (PSC-1R, PSC-2R, PSC-3aR, PSC-3bR).

A noter qu'une valeur positive signifiait une covariation de même sens, une valeur négative indiquait une covariation de sens opposé

3.1.2.5.1.2 Analyse de 2^d niveau

L'analyse statistique de la connectivité fonctionnelle est représentée par les valeurs beta correspondant aux résultats de l'analyse de 2^d niveau (*second level analysis*) dans CONN (valeurs normalisées par transformation de Fischer).

Toutes les valeurs beta représentées dans le groupe de 64 participants sains sont significatives à un seuil corrigé de $p\text{-FDR} < 0,05$. Plus la beta value est élevée, plus la connectivité entre deux régions est forte.

3.2 Résultats

Sur les 74 sujets sains initialement retenus, 10 (13,5%) ont été exclus car ils présentaient plus de 15% de volumes avec des paramètres de mouvement importants ou 'outliers' en prenant comme limites 1mm de mouvements et 3SD de signal BOLD. Le groupe de 64 participants sains présentait un âge moyen de $36,3 \pm 16,2$ [20-78] et 53% (34) étaient des femmes.

Nous avons d'abord étudié la connectivité entre les ROIs sources (OP1R, OP2R, Ig1R, Ig2R, ThPR et ThSR) entre elles (Tableau 2), puis avec leurs ROIs homologues controlatérales (OP1L, OP2L, Ig1L, Ig2L, ThPL, ThSL) (Tableau 3). Afin d'avoir une vision des rapports entre les ROIs sources au sein d'un réseau vraisemblablement plus large, nous avons étudié la connectivité des ROIs sources avec les ROIs impliquées dans la perception de verticalité d'après la revue de la littérature (Te1R, Te3R, BA4ap, PSC-1R, PSC-2R, PSC-3aR, PSC-3bR, IPL-PFopR, IPL-PftR, IPL-PFR, IPL-PFmR, IPL-PFcmR, IPL-PGaR, IPL-PGpR, Broca44R, Broca45R) et nous avons observé les dix régions les plus connectées avec les ROIs sources, représentées dans le Tableau 2. Nous avons également observé la connectivité au sein du réseau OP1, OP2, Ig1, Ig2, ThS et ThP dans l'hémisphère gauche, représentée dans le Tableau 4.

ROI	OP1R	OP2R	Ig1R	Ig2R	ThPR	ThSR	
OP1R		0.52	0.41	0.55	0.12	0.09	
OP2R	0.52		0.43	0.42	0.15	0.13	
Ig1R	0.41	0.43		0.62	0.22	0.18	≥0.6
Ig2R	0.55	0.42	0.62		0.22	0.20	≥0.4
Te1R	0.64	0.46	0.71	0.72	0.20	0.17	≥0.2
PSC-3aR	0.28	0.24	0.25	0.25	0.11	0.10	≥0.1
PSC-3bR	0.43	0.27	0.27	0.31	0.10	0.09	> 0
BA4apR	0.25	0.28	0.28	0.23	0.11	0.09	> 0
IPL-PFop-R	0.68	0.20	0.20	0.30	0.06	NS	NS=Not significant
IPL-PFcm-R	0.74	0.30	0.31	0.33	0.08	NS	NS=Not significant
ThPR	0.12	0.15	0.22	0.22		0.55	
ThSR	0.09	0.13	0.18	0.20	0.55		

Tableau 1. Matrice de connectivité du groupe de 64 sujets sains avec ROIs sources OP1, OP2, Ig1, Ig2, ThP et ThS de l'hémisphère droit et ROIs cibles correspondant aux dix premières ROIs les plus connectées parmi les ROIs étudiées ainsi que les régions thalamiques sources. Les valeurs correspondent aux valeurs beta significatives ($p\text{-FDR} < 0.05$) extraites de CONN et représentent la connectivité fonctionnelle entre deux régions cérébrales.

Les ROIs sources dans l'hémisphère droit étaient toutes significativement corrélées entre elles ($p\text{-FDR}<0,05$). Les dix premières régions corticales les plus connectées aux ROIs sources incluait les ROIs sources ainsi que Te1R, PSC-3aR, PSC-3bR, BA4apR, IPL-PFopR et IPL-PFcmR. Il apparaît que les ROIs sources (OP1R, OP2R, Ig1R, Ig2R, ThPR et ThSP) présentent une connectivité privilégiée entre elles dans ce réseau. Cependant, il est à noter que parmi les autres régions, Te1R présentait une connectivité assez forte avec OP1R, Ig1R et Ig2R.

ROI	OP1R	OP2R	Ig1R	Ig2R	ThPR	ThSR	
OP1L	0.68	0.28	0.33	0.37	0.08	0.06	≥0.6
OP2L	0.25	0.28	0.23	0.18	0.09	0.05	≥0.4
Ig1L	0.33	0.28	0.40	0.33	0.12	0.11	≥0.2
Ig2L	0.44	0.31	0.39	0.46	0.10	0.10	≥0.1
ThPL	0.08	0.07	0.09	0.09	0.25	0.17	> 0
ThSL	0.06	NS	0.03	0.05	0.12	0.11	NS=Not significant

Tableau 2. Matrice de connectivité du groupe de 64 sujets sains avec les ROIs sources OP1, OP2, Ig1, Ig2, ThP et ThS de l'hémisphère droit et les ROIs cibles correspondant à leurs ROIs homologues de l'hémisphère gauche. Les valeurs correspondent aux valeurs beta significatives ($p\text{-FDR}<0.05$) extraites de CONN et représentent la connectivité fonctionnelle entre deux régions cérébrales.

ROI	OP1L	OP2L	Ig1L	Ig2L	ThPL	ThSL	
OP1L		0.51	0.47	0.58	0.13	0.06	≥0.6
OP2L	0.51		0.39	0.36	0.13	0.04	≥0.4
Ig1L	0.47	0.39		0.69	0.22	0.13	≥0.2
Ig2L	0.58	0.36	0.69		0.18	0.13	≥0.1
ThPL	0.13	0.13	0.22	0.18		0.39	> 0
ThSL	0.06	0.04	0.13	0.13	0.39		NS=Not significant

Tableau 3. Matrice de connectivité du groupe de 64 sujets sains des ROIs OP1, OP2, Ig1, Ig2, ThP et ThS de l'hémisphère gauche entre elles. Les valeurs correspondent aux valeurs beta significatives ($p\text{-FDR} < 0.05$) extraites de CONN et représentent la connectivité fonctionnelle entre deux régions cérébrales.

Les ROIs sources présentaient une connectivité significative avec leurs ROIs homonymes gauches ($p\text{-FDR} < 0,05$), sauf OP2R avec ThSL.

Au sein de l'hémisphère gauche, les ROIs homonymes formaient également un réseau avec une matrice de connectivité similaire à celle des ROIs droites.

3.3 Discussion

Nous avons utilisé la méthode ROI-to-ROI dans un groupe de 64 participants sains afin d'explorer la connectivité fonctionnelle entre l'opercule pariétal, l'insula postérieure et le thalamus postéro-latéral. Des corrélations positives significatives ($p\text{-FDR} < 0.05$) ont été mises en évidence entre ces trois régions au sein de chaque hémisphère. Chaque région avait une connectivité positive significative avec sa région homologue controlatérale ainsi qu'avec les autres régions de l'hémisphère controlatéral, à l'exception de l'opercule pariétal droit OP2R avec le thalamus somesthésique gauche (ThSL) dont la connexion n'était pas significative au

seuil $p < 0.05$ corrigé pour comparaisons multiples. Aucune connexion négative n'a été mise en évidence entre les ROIs étudiées. Ces résultats suggèrent que les ROIs étudiées (l'opercule pariétal, l'insula granulaire et le thalamus postéro-latéral) appartiennent au même réseau fonctionnel, au niveau de l'hémisphère droit comme nous en avons fait l'hypothèse ainsi qu'au niveau de l'hémisphère gauche (73). En outre, à l'exception de la connectivité non significative entre OP2R et ThSL, l'ensemble des ROIs étudiées appartient au même réseau fonctionnel, qui est bilatéral et relativement symétrique.

L'étude des corrélations entre les régions sources et les autres régions impliquées dans la perception de verticalité issues de la littérature, mettait en évidence, dans l'ensemble, une connectivité plus importante des régions sources entre elles qu'avec les autres régions du réseau, ce qui renforce d'autant plus l'idée que ces régions seraient clés au sein d'un réseau de perception de verticalité. Il est à noter que les régions de l'insula postérieure droite Ig1 et Ig2, ainsi que la région de l'opercule pariétal droit OP1R, avaient une connectivité très forte avec la région du cortex auditif primaire Te1 (Te1.0 + Te1.1 + Te1.2).

Globalement, dans le réseau limité aux régions operculaires, insulaires et thalamiques, les corrélations au sein des régions corticales étaient plus fortes qu'entre les régions corticales et les régions thalamiques. Comme l'avaient déjà souligné Conrad *et al.* (49), le thalamus étant une structure sous-corticale dont les noyaux représentent des ROIs de petite taille, il requiert une meilleure résolution spatiale que le cortex pour obtenir un signal BOLD suffisant pour l'analyse de la connectivité fonctionnelle. Par conséquent, les faibles corrélations de connectivité du thalamus avec d'autres régions anatomiques peuvent être attribuées, au moins partiellement, à un manque de puissance statistique. Cela expliquerait la faible connectivité entre les noyaux thalamiques homologues, qui pourrait cependant appuyer l'hypothèse d'une absence d'échanges de fibres nerveuses entre les deux thalamus (74,75).

Nous avons fait le choix d'étudier la connectivité au sein des régions canoniques de l'opercule pariétal, de l'insula postérieure et du thalamus postéro-latéral, dans un but de précision. Au sein de l'opercule pariétal, le choix s'est porté sur la région OP1 et OP2. L'OP1 a été choisi pour son rôle prédominant dans l'intégration somesthésique d'ordre supérieur (41), alors que l'OP2 a été choisi pour son rôle central au sein du cortex vestibulaire (40,42). Les afférences somesthésiques et vestibulaires quant à elles, sont les principales contributrices au sens de verticalité. Cette approche n'exclut pas un rôle potentiel pour les deux autres ROIs de l'opercule pariétal (l'OP3 et l'OP4) dans le réseau de la perception de la verticalité, un rôle qui reste à étudier.

D'après la segmentation thalamique utilisée dans notre étude, le thalamus somesthésique contiendrait les noyaux VPL et VPM, alors que le thalamus pariétal contiendrait, entre autres, le noyau LP (64). L'implication des lésions de VPL, de VPM ainsi que de LP a pu être observée dans les biais contralésionnels de VV (22,33). En outre, les noyaux VPL et VPM, qui sont les principales régions thalamiques dévolues au traitement somesthésique, principalement pour la proprioception et le toucher, feraient également partie du cortex vestibulaire chez l'animal. Ainsi, il paraît fortement probable que ces noyaux soient impliqués dans le réseau de la verticalité.

La mise en évidence dans notre étude de l'appartenance au même réseau fonctionnel entre l'opercule pariétal, l'insula postérieure et le thalamus postéro-latéral (représenté par VPL, VPM et LP) dans chaque hémisphère vient renforcer la proposition de Piscicelli *et al.* selon laquelle ces régions interviennent dans la même fonction. Afin d'explorer le rôle de ce réseau dans la perception de la verticalité, une confrontation du modèle proposé par Piscicelli *et al.* avec les résultats d'un groupe représentatif de patients présentant une atteinte de la perception de la verticalité était nécessaire.

4 ÉTUDE 2

4.1 Matériel et méthodes

4.1.1 Les patients

Les cinq patients sélectionnés faisaient partie de l'étude ISIS-HERMES, une étude clinique monocentrique de phase II. La partie ISIS (Intravenous Stem cells after Ischemic Stroke) évaluait la faisabilité et la tolérance clinique à l'injection intraveineuse de cellules souches autologues mésenchymateuses chez des patients avec un AVC ischémique carotidien. L'inclusion avait eu lieu dans les 15 premiers jours après la survenue de la lésion. La partie HERMES (HEuristic value of multimodal MRI to assess MEsenchymal stem cell therapy in Stroke) était une étude de neuroimagerie qui avait pour objectif l'identification de biomarqueurs en IRM de la récupération après AVC. Les principaux critères d'inclusion de cette étude étaient la survenue d'un AVC dans le territoire carotidien droit ou gauche, un âge compris entre 18 et 70 ans, l'absence de contre-indication à l'IRM, etc. La liste détaillée des critères d'inclusion et d'exclusion est disponible sur <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00875654>.

Tous les patients avaient signé un consentement éclairé de participation à cette étude. Le protocole de l'étude avait obtenu l'approbation par le CPP du CHU de Grenoble. La préférence manuelle a été évaluée avec le questionnaire de latéralité d'Edinburgh, les cinq participants inclus dans notre étude étaient tous droitiers (indice de latéralité (IL) >0,6). Tous les patients présentaient une atteinte hémisphérique dans le territoire de l'artère cérébrale moyenne et aucun ne présentait une atteinte thalamique. La sélection des patients a été basée sur leur score de verticalité. Les caractéristiques cliniques des patients sont présentées dans le Tableau 4. La moyenne d'âge était de $48,6 \pm 6$ [42-57], 2 étaient des femmes et 3 présentaient une lésion de l'hémisphère droit. L'acquisition des images en IRMf et l'évaluation de verticale visuelle ont eu lieu à 2 semaines d'intervalle maximum. Le délai

d'évaluation après la survenue de l'AVC correspondait à 4 semaines pour 3 patients et à 8 semaines pour 2 patients (cf. Tableau 4).

Patients	Âge (années)	Sexe	Côté Lésionnel	Période d'évaluation post-AVC (semaines)	VV Score (degrés)	Incertitude VV (degrés)
1	45	M	Droit	4	-4,0	1,2
2	52	M	Droit	8	-10,0	2,0
3	42	F	Droit	4	-6,4	1,2
4	47	F	Gauche	8	-4,2	,9
5	57	M	Gauche	4	-2,4	,6

Tableau 4. Caractéristiques cliniques des 5 patients

Des images FLAIR illustrant l'étendue de la lésion pour chaque patient sont disponibles dans la figure 9 a). La superposition des lésions des 5 patients réalisée avec le logiciel MRIcron (76) est disponible dans la figure 9 b).

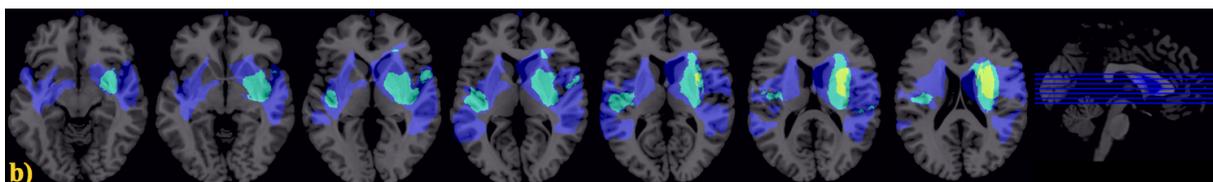
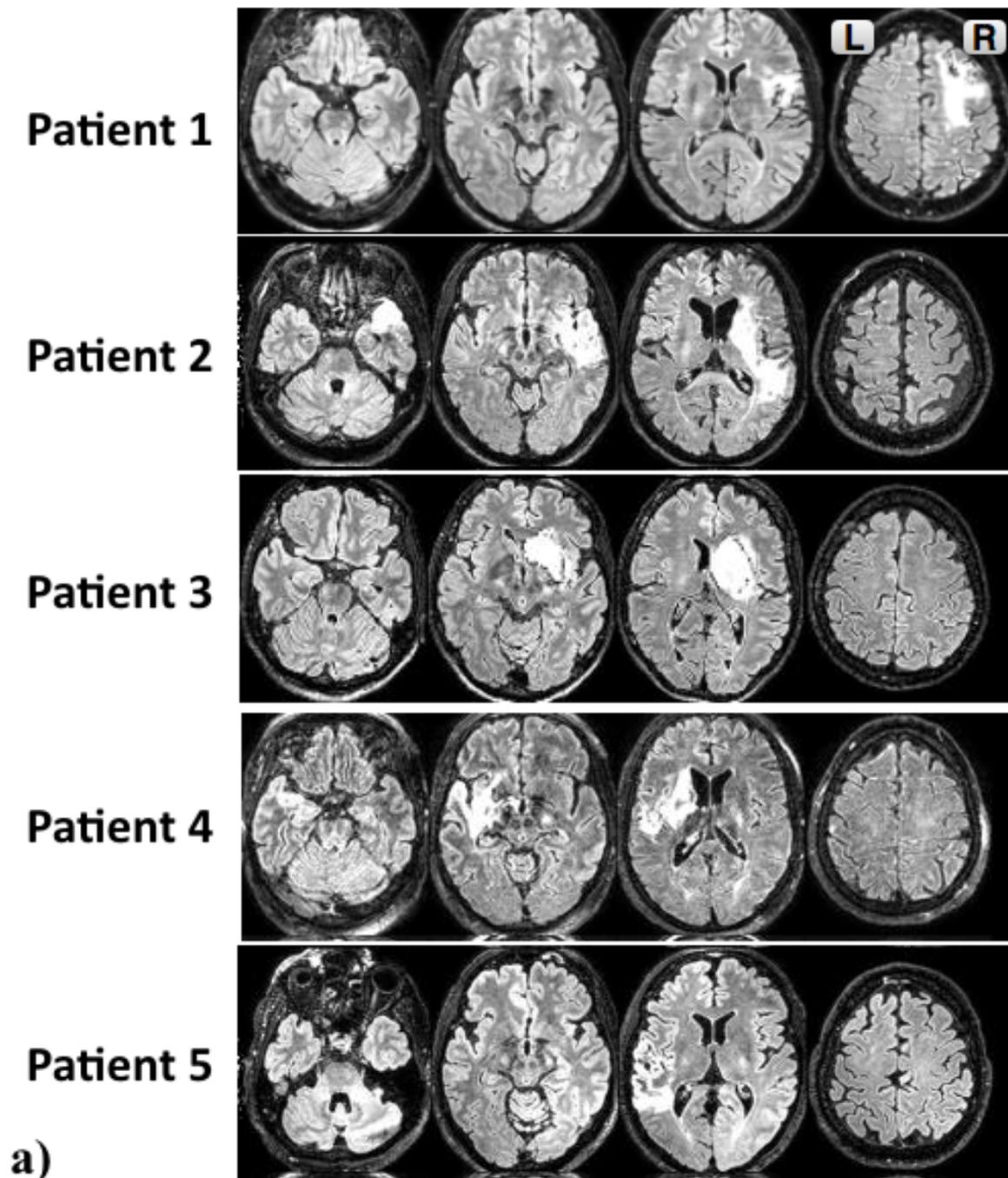
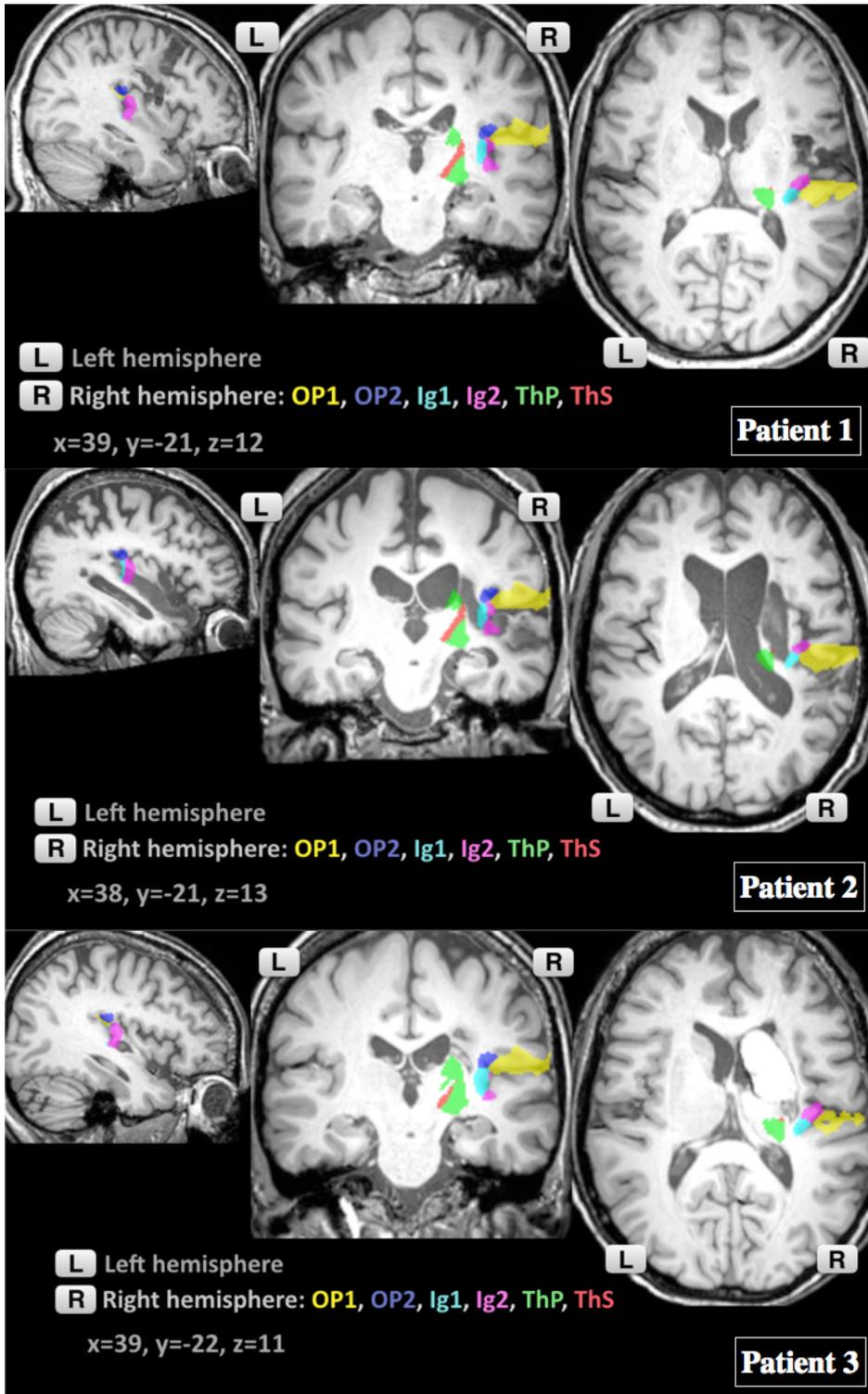


Figure 9 : a) Représentation des lésions des 5 patients sur les séquences FLAIR, 'R' indique l'hémisphère droit et 'L' indique l'hémisphère gauche
b) Superposition des lésions des 5 patients



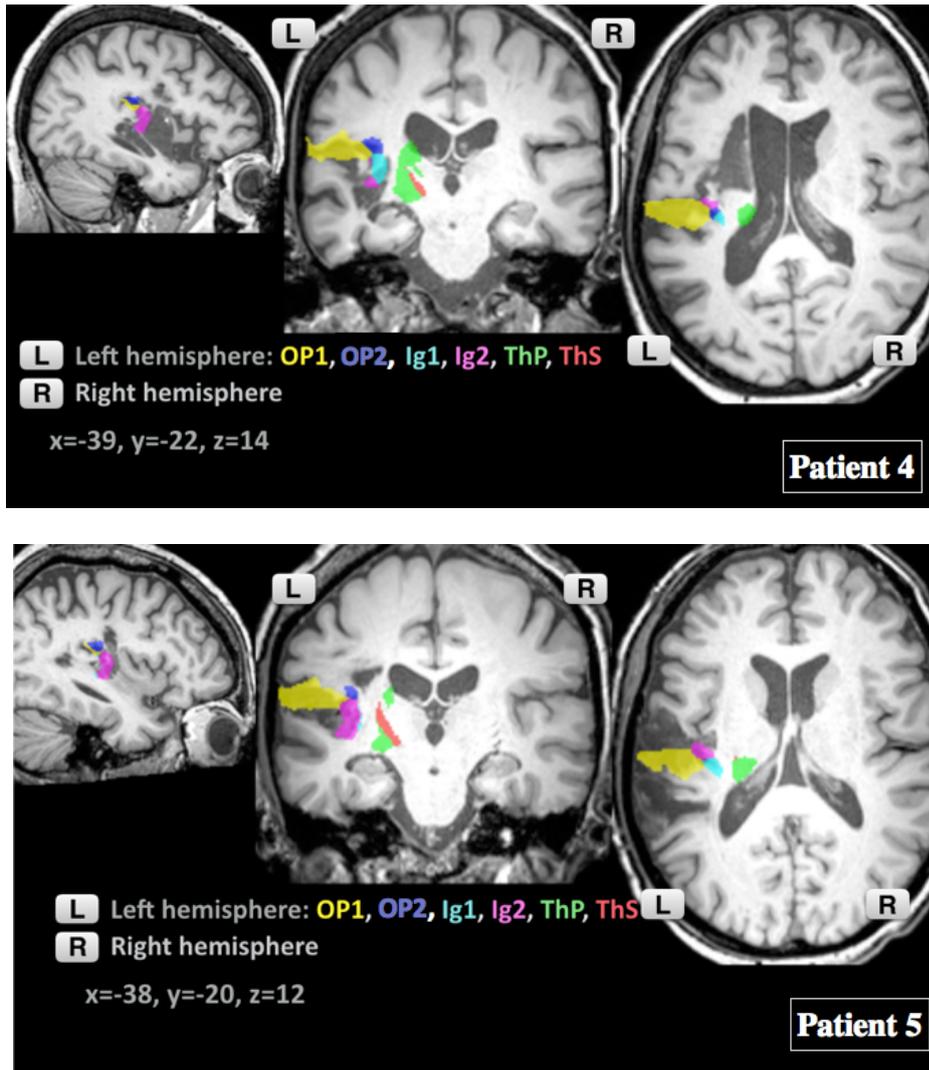


Figure 10 : Superposition des principales ROIs étudiées sur les séquences T1 des 5 patients

4.1.2 Les mesures de verticalité

Les mesures de verticalité ont été effectuées dans la modalité visuelle par un examinateur expérimenté dans l'évaluation de la verticale visuelle. Le protocole d'acquisition des mesures correspondait au protocole utilisé dans l'étude de Pérennou *et al.*, 2008. Pendant les mesures, le patient était assis dans l'obscurité complète dans un dispositif assurant la position verticale du patient, contrôlé par un inclinomètre électronique à 0°. Le maintien vertical de la tête et du tronc était assuré par des cales bilatérales. Préalablement à la prise des

mesures, le sujet devait rester deux minutes dans l'obscurité afin de ne plus avoir de repères visuels en mémoire.

La consigne était d'ajuster verbalement, selon la direction jugée verticale, une flèche lumineuse de 15 cm présentée sur un écran, en face du patient à la hauteur des yeux à la distance de 1,2 m. La flèche lumineuse était présentée avec une inclinaison initiale droite ou gauche (entre 5 et 45°) au cours de 10 essais, le degré et l'ordre étant aléatoires. Après chaque essai il était demandé au sujet de fermer les yeux.

L'indice d'orientation (en degrés) a permis de définir le score de verticalité (3,5,24,53). Cet indice exprime le biais de perception de la verticale, c'est-à-dire l'inclinaison de la verticale perçue par rapport à la verticale gravitaire. Le score de verticalité correspondait à la moyenne des inclinaisons de la verticale indiquées par le patient au cours des 10 essais. Par convention, en pathologie, une valeur positive indique un biais ipsilésionnel et une valeur négative un biais contralésionnel. Pour ce test, les limites de normalité sont comprises entre $-2,5^\circ$ et $2,5^\circ$, valeurs établies par des études précédentes (5,24). L'indice d'incertitude est estimé par la dispersion entre les différents essais, dans cette étude il correspondait à l'écart-type des 10 mesures effectuées dans chacune des modalités, la valeur seuil utilisée était de 3° .

Sur 5 patients, 4 présentaient un biais de VV contralésionnel pathologique (inférieur à $-2,5^\circ$), moyenne $-6^\circ \pm 2,8^\circ$ [$-10,0^\circ$ à $-4,0^\circ$]. Chez tous les patients l'incertitude ne dépassait pas les 3° , l'incertitude moyenne du groupe était de $1,2^\circ \pm 0,5^\circ$ [$0,6^\circ$ à $2,0^\circ$]. Seul le patient n°5 présentait une verticale visuelle dans les limites de la normalité.

4.1.3 L'IRMf de repos

4.1.3.1 L'acquisition des images

Nous avons utilisé la même séquence effectuée sur le même aimant que dans l'Étude 1. Les mêmes paramètres d'acquisition ont été utilisés, il faut cependant préciser que les patients étaient autorisés à fermer les yeux. Dans l'optique de diminuer les artéfacts liés aux mouvements de la tête, la séquence de repos était effectuée au début de l'examen après l'acquisition anatomique T1 et avant les autres séquences fonctionnelles.

4.1.3.2 Prétraitement

Préalablement à l'étape de prétraitement, il a été nécessaire chez les patients de délimiter le volume lésionnel à l'aide du logiciel MRIcron (76) permettant de créer un « masque » lésionnel, qui était utilisé dans l'étape de segmentation. Par ailleurs, afin de faciliter l'analyse en groupe et du fait d'un effectif faible (N=5), les lésions hémisphériques droites ont subi une transformation selon l'axe de symétrie x, de telle façon que toutes les lésions soient situées dans l'hémisphère gauche. Ainsi, chez tous les patients, l'hémisphère gauche correspond à l'hémisphère lésé et l'hémisphère droit à l'hémisphère sain.

Le même prétraitement a été appliqué que celui détaillé dans l'Étude 1. La seule différence concernait l'étape de la segmentation qui a été réalisée à l'aide des T1 « masqués » (le volume lésionnel représenté par le masque était soustrait de l'image) qui servaient d'image anatomique de référence, les séquences FLAIR ou T2 étant comme canaux secondaires.

4.1.3.3 Contrôle de qualité et détection des 'outliers'

Même principe que celui appliqué dans l'Étude 1, cependant le seuil utilisé pour la détermination des 'outliers' était plus élevé afin de préserver la même proportion de volumes cérébraux (85%).

4.1.3.4 Le choix des ROIs

L'étude a porté sur les principales ROIs étudiées dans l'Étude 1 (OP1, OP2, Ig1, Ig2, ThP, ThS) dans l'hémisphère sain et lésé. Cependant, il faut rappeler que les lésions hémisphériques droites ont subi une transformation selon l'axe de symétrie x, de telle façon que toutes les lésions soient situées dans l'hémisphère gauche. Ainsi le côté gauche, marqué par la lettre 'L' devient le côté lésionnel, comme 'Lesion' et la lettre 'R' renvoie à l'hémisphère sain.

La superposition des ROIs étudiées sur les images T1 des 5 patients est représentée dans figure 10.

4.1.3.5 L'analyse des données

4.1.3.5.1 Traitement et analyse en IRMf de repos à l'aide de CONN Functional connectivity toolbox

Globalement le même protocole que celui présenté dans l'Étude 1 a été utilisé. La seule différence concernait l'analyse de second niveau où des comparaisons de connectivité, entre le groupe des 10 témoins et celui des 5 patients, ont été réalisées à l'aide d'un test T unilatéral à deux échantillons. Plus la valeur de « t » est élevée plus il y a une différence entre les 2 groupes. Compte tenu du faible effectif, nous avons également utilisé un seuil statistique à $p < 0.05$ non corrigé. En effet, l'étude sur les 5 patients étant une étude pilote nous voulions potentialiser les résultats.

4.1.3.5.2 Autres analyses statistiques

Afin d'étudier les corrélations entre les valeurs de connectivité avec les scores VV chez les patients, nous avons testé les corrélations entre valeurs beta extraites de l'analyse de

premier niveau et les valeurs VV par le test non paramétrique de Spearman, en raison de la petite taille de notre échantillon de 5 patients. Le logiciel SPSS 20.0 a été utilisé pour l'analyse statistique.

4.2 Résultats

4.2.1 Comparaison connectivité fonctionnelle de repos entre les témoins sains et les patients

Le groupe contrôle comportait 10 témoins sains issus du groupe de 64 participants sains. L'appariement avec le groupe de 5 patients était fait avec deux témoins pour un patient selon le sexe et l'âge. L'âge moyen était de $50,3 \pm 9,2$ [37-60], l'écart maximum entre l'âge de chaque patient et l'âge de chacun des 2 témoins appariés était maximum de 7 ans, sur les 10 témoins, 4 étaient des femmes.

Dans le groupe de dix témoins, les corrélations significatives étaient dans l'ensemble similaires à celles constatées dans le groupe des 64 participants sains en conservant la même hiérarchie. Cependant, la connectivité n'était plus significative entre OP1R et ThPR, OP1L/OP2L et ThPL, OP1L/OP2L et ThSL, entre toutes les ROIs corticales de l'hémisphère sain et les ROIs thalamiques de l'hémisphère lésé ainsi que entre toutes les ROIs corticales de l'hémisphère lésé avec les régions thalamiques de l'hémisphère sain. A noter que la connectivité entre les régions insulaires homolatérales ainsi qu'entre les régions thalamiques homolatérales était plus élevée dans le groupe des 10 participants sains que dans celui des 64. La matrice de connectivité entre OP1, OP2, Ig1, Ig2, ThS, ThP de l'hémisphère droit est présentée dans le Tableau 5, celle de l'hémisphère gauche dans le Tableau 7 et la connectivité inter-hémisphérique dans le Tableau 9.

Globalement ce réseau reste bilatéral, surtout en ce qui concerne les corrélations entre les ROIs corticales.

ROI	OP1R	OP2R	Ig1R	Ig2R	ThPR	ThSR	
OP1R		0.54	0.39	0.64	NS	0.14	≥0.9
OP2R	0.54		0.56	0.52	0.19*	0.20	≥0.6
Ig1R	0.39	0.56		0.94	0.36	0.33	≥0.4
Ig2R	0.64	0.52	0.94		0.27	0.31	≥0.2
ThPR	NS	0.19*	0.36	0.27		1.18	≥0.1
ThSR	0.14	0.20	0.33	0.31	1.18		> 0

* p-unc<0.05
NS=Non significatif

Tableau 5. Matrice de connectivité du groupe de 10 sujets sains des ROIs OP1, OP2, Ig1, Ig2, ThP et ThS de l'hémisphère droit entre elles. Les valeurs correspondent aux valeurs beta significatives (p-FDR< 0.05) extraites de CONN et représentent la connectivité fonctionnelle entre deux régions cérébrales. Les bêta significatives au seuil p<0.05 non corrigé pour comparaisons multiples sont marqués par une *.

ROI	OP1R	OP2R	Ig1R	Ig2R	ThPR	ThSR	
OP1R		0.57	0.63	0.58	NS	0.23	≥0.9
OP2R	0.57		0.66	NS	NS	0.18	≥0.6
Ig1R	0.63	0.66		0.66*	0.21*	0.29	≥0.4
Ig2R	0.58	NS	0.66*		NS	0.21*	≥0.2
ThPR	NS	NS	0.21*	NS		0.65	≥0.1
ThSR	0.23	0.18	0.29	0.21*	0.65		> 0

* p-unc<0.05
NS=Non significatif

Tableau 6. Matrice de connectivité du groupe des 5 patients des ROIs OP1, OP2, Ig1, Ig2, ThP et ThS de l'hémisphère droit entre elles. Les valeurs correspondent aux valeurs beta significatives (p-FDR< 0.05) extraites de CONN et représentent la connectivité fonctionnelle entre deux régions cérébrales. Les bêta significatives au seuil p<0.05 non corrigé pour comparaisons multiples sont marqués par une *.

ROI	OP1L	OP2L	Ig1L	Ig2L	ThPL	ThSL	
OP1L		0.65	0.50	0.63	NS	NS	≥0.9
OP2L	0.65		0.57	0.49	NS	NS	≥0.6
Ig1L	0.50	0.57		1.12	0.34	0.30	≥0.4
Ig2L	0.63	0.49	1.12		0.23	0.24	≥0.2
ThPL	NS	NS	0.34	0.23		0.96	≥0.1
ThSL	NS	NS	0.30	0.24	0.96		> 0
							NS=Not significant

Tableau 7. Matrice de connectivité du groupe des 10 sujets sains des ROIs OP1, OP2, Ig1, Ig2, ThP et ThS de l'hémisphère gauche entre elles. Les valeurs correspondent aux valeurs beta significatives (p-FDR < 0.05) extraites de CONN et représentent la connectivité fonctionnelle entre deux régions cérébrales.

ROI	OP1L	OP2L	Ig1L	Ig2L	ThPL	ThSL	
OP1L		0.80*	0.46*	0.48*	0.12*	NS	≥0.9
OP2L	0.80*		NS	0.36*	NS	NS	≥0.6
Ig1L	0.46*	NS		0.61*	NS	NS	≥0.4
Ig2L	0.48*	0.36*	0.61*		NS	NS	≥0.2
ThPL	0.12*	NS	NS	NS		0.32*	≥0.1
ThSL	NS	NS	NS	NS	0.32*		> 0
							* p-unc<0.05
							NS=Non significatif

Tableau 8. Matrice de connectivité du groupe des 5 patients des ROIs OP1, OP2, Ig1, Ig2, ThP et ThS de l'hémisphère gauche entre elles. Les valeurs correspondent aux valeurs beta significatives (p-FDR < 0.05) extraites de CONN et représentent la connectivité fonctionnelle entre deux régions cérébrales. Les béta significatives au seuil p < 0.05 non corrigé pour comparaisons multiples sont marqués par une *.

ROI	OP1R	OP2R	Ig1R	Ig2R	ThPR	ThSR	
OP1L	0.76	0.34	0.28	0.39	NS	NS	≥0.9
OP2L	0.32	0.28	0.17	0.18	NS	NS	≥0.6
Ig1L	0.29	0.28	0.30	0.29	0.12*	NS	≥0.4
Ig2L	0.39	0.29	0.32	0.42	NS	NS	≥0.2
ThPL	NS	NS	NS	NS	0.28	0.20	≥0.1
ThSL	NS	NS	NS	NS	0.17*	0.16*	> 0

* p-unc<0.05
NS=Non significatif

Tableau 9. Matrice de connectivité du groupe de 10 sujets sains avec les ROIs sources OP1, OP2, Ig1, Ig2, ThP et ThS de l'hémisphère droit et gauche entre elles. Les valeurs correspondent aux valeurs beta significatives (p-FDR< 0.05) extraites de CONN et représentent la connectivité fonctionnelle entre deux régions cérébrales. Les béta significatives au seuil p<0.05 non corrigé pour comparaisons multiples sont marqués par une *.

ROI	OP1R	OP2R	Ig1R	Ig2R	ThPR	ThSR	
OP1L	NS	NS	NS	NS	NS	NS	≥0.9
OP2L	NS	NS	NS	NS	NS	NS	≥0.6
Ig1L	NS	NS	NS	NS	NS	NS	≥0.4
Ig2L	NS	NS	NS	0.17*	NS	NS	≥0.2
ThPL	NS	NS	NS	NS	NS	NS	≥0.1
ThSL	NS	NS	NS	NS	NS	NS	> 0

* p-unc<0.05
NS=Non significatif

Tableau 10. Matrice de connectivité du groupe des 5 patients des ROIs OP1, OP2, Ig1, Ig2, ThP et ThS de l'hémisphère droit et gauche entre elles. Les valeurs correspondent aux valeurs beta significatives (p-FDR< 0.05) extraites de CONN et représentent la connectivité fonctionnelle entre deux régions cérébrales. Les béta significatives au seuil p<0.05 non corrigé pour comparaisons multiples sont marqués par une *.

Dans le groupe des 5 patients, l'étude des corrélations entre toutes les ROIs montre globalement que les seules connexions significatives à $p\text{-FDR}<0,05$ étaient situées dans l'hémisphère sain, entre les ROIs operculaires et insulaires sauf entre OP2 et Ig2, entre les régions operculaires et ThS, entre Ig1 et ThS, ainsi qu'entre les deux ROIs thalamiques homolatérales (Tableau 6). En revanche, les corrélations entre Ig1 et Ig2, entre Ig2 et ThS et entre Ig1 et ThP devenaient significatives. Dans l'hémisphère lésé, au seuil $p<0.05$ corrigé pour comparaisons multiples, on ne constatait plus de corrélations significatives entre les ROIs (Tableau 8). Au seuil $p<0.05$ non corrigé, il existait des corrélations significatives entre OP1 et OP2/Ig1/Ig2/ThP, entre Ig1 et Ig2, entre OP2 et Ig2 et entre ThP et ThS. Par contre, l'étude de la connectivité inter-hémisphérique entre les deux réseaux ne montrait qu'un résultat faiblement significatif au seuil $p<0.05$ non corrigé, entre les deux régions Ig2 (Tableau 10).

En comparant les connectivités du groupe des 5 patients avec celles du groupe des 10 participants sains, une différence significative au seuil à $p\text{-FDR}<0,05$ était observée dans les connectivités entre ThPR et ThSR ($t_{(13)}=4.56$, $p\text{-FDR}<0,05$) et ThPL et ThSL ($t_{(13)}=6.53$, $p\text{-FDR}<0,05$). Au seuil de $p<0.05$ non corrigé, nous observons une différence en faveur du groupe des sujets sains pour les connexions suivantes, OP1L-Ig2R, OP2R-Ig2L, Ig1L-Ig2L, Ig1L-ThSL, Ig1L-ThPL, Ig2L-OP2R. En revanche, la connectivité entre OP1R et Ig1R était plus forte dans le groupe des patients seuil de $p<0.05$ non corrigé.

4.2.2 Corrélations entre les valeurs de connectivité fonctionnelle et les valeurs de la verticalité visuelle (VV) chez les patients

La recherche de corrélations entre les valeurs beta issues de l'analyse de premier niveau des 5 patients avec les scores de VV respectifs (en valeur absolue), a révélé des corrélations négatives significatives pour les connexions OP2R-Ig1L, OP2R-Ig2L, ThSL-Ig2L, ThPR-

ThPL et ThPR-Ig1L. Pour une meilleure visualisation nous avons représentés ces relations dans la Figure 11.

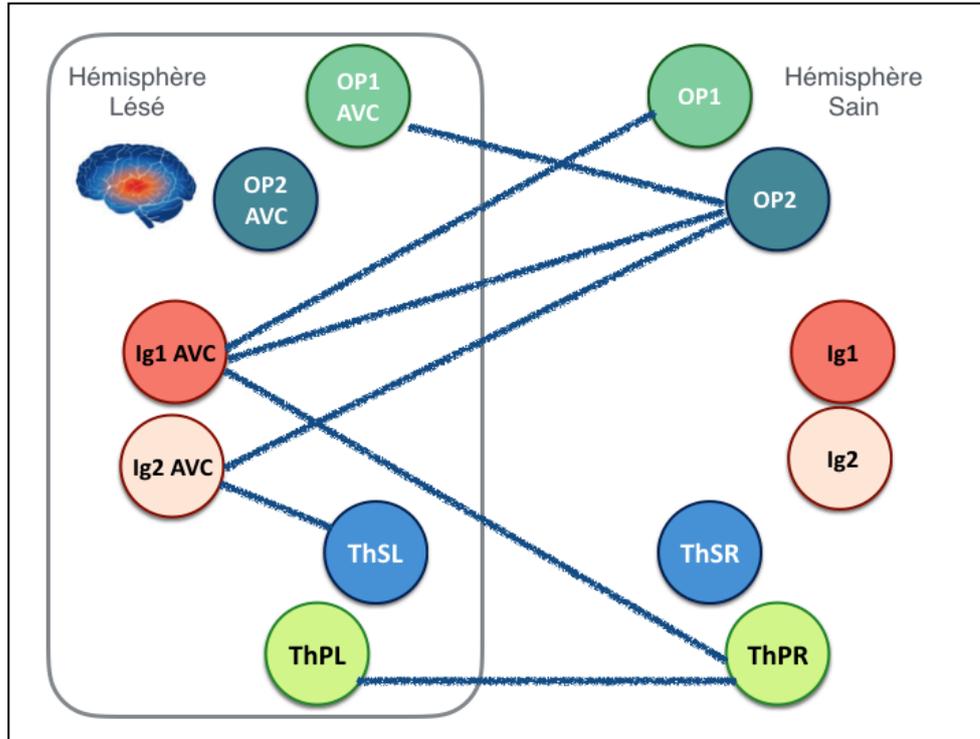


Figure 11. Représentation des connectivités (valeurs beta) corrélées aux scores de VV par l'analyse de Spearman ($p < 0.05$), observées dans cette étude. Plus le score de VV était pathologique, plus les connexions représentées en bleu étaient faibles.

4.3 Discussion

L'analyse de la connectivité du groupe de 10 témoins sains, a confirmé la bilatéralité du réseau identifié chez les 64 participants sains au sein des ROIs corticales. Toutefois, les connexions entre les ROIs corticales et les ROIs thalamiques controlatérales ainsi que OP1R-ThPR, OP1L/OP2L-ThPL, OP1L/OP2L-ThSL n'étaient plus significatives, illustrant que les corrélations significatives les plus faibles disparaissent quand la taille de l'échantillon diminue. Certaines corrélations, comme celles entre les ROIs insulaires homolatérales et les ROIs thalamiques homolatérales étaient au contraire plus fortes que celles dans le groupe des

64 sujets. Une explication possible à ce résultat pourrait être en lien avec le fait que le groupe des 10 sujets était issu de la même étude et que bien que le même protocole d'acquisition des images ait été appliqué dans les quatre études, des variables opérateur-dépendantes dans les consignes ont pu influencer sur le résultat final.

Dans le cadre d'une étude pilote, nous avons exploré la connectivité au sein de ce réseau thalamo-parieto-insulaire chez 5 patients présentant un biais contralésionnel de la verticale visuelle. Chez les 5 patients, la connectivité significative ($p\text{-FDR}<0,05$) dans l'hémisphère sain étaient entre OP1 et OP2/Ig1/Ig2/ThS, entre OP2 et Ig2/ThS, entre Ig1 et ThS ainsi qu'entre ThS et ThP. Par contre au seuil $p<0.05$ non corrigé, il persistait une corrélation significative entre Ig1-Ig2, Ig1-ThP et Ig2-ThS. Ainsi, malgré le faible effectif, on retrouvait la structure de réseau mise en évidence dans l'Étude 1 dans l'hémisphère sain des patients. Dans l'hémisphère lésé, cette activité était diminuée car les corrélations n'étaient significatives qu'au seuil $p<0.05$ non corrigé entre les ROIs corticales et entre les ROIs thalamiques homolatérales, ce qui correspondait aux corrélations les plus fortes retrouvées au sein du réseau de l'hémisphère sain en faveur d'un maintien relatif de la connectivité au sein de ce réseau dans l'hémisphère lésé. Les résultats de l'étude de la connectivité inter-hémisphérique permettent de faire l'hypothèse d'une rupture de communication au sein du réseau bilatéral mis en évidence chez le sujet sain dans (Étude 1). Cette hypothèse est étayée par l'étude comparant le groupe des 5 patients et celui des 10 témoins sains, montrant une différence au niveau de la connectivité inter-hémisphérique. Le nombre de participants dans notre étude étant trop petit pour une analyse avec un seuil corrigé, ces résultats sont à interpréter avec précaution.

L'étude des corrélations entre les connexions fonctionnelles étudiées (représentées par les valeurs beta extraites de l'analyse de premier niveau pour chaque patient) avec les scores de la verticale visuelle, a permis de mettre en évidence des fortes corrélations négatives selon

une relation monotonique entre les connexions et les scores VV (en valeur absolue). Les corrélations négatives concernaient principalement des connexions inter-hémisphériques au sein du réseau bilatéral. Il apparaît alors que la « déconnexion » entre les régions corticales des deux hémisphères, particulièrement entre l'OP2 de l'hémisphère sain et l'insula postérieure de l'hémisphère atteint, mais également entre les deux régions thalamiques ThP traduisent un score de verticalité visuelle pathologique. Cela conforte l'idée de la nécessité d'une communication inter-hémisphérique au sein d'un réseau bilatéral (77) pour aboutir à une perception unique de la verticale et qu'un transfert d'information entre l'OP et l'insula controlatérale peut jouer un rôle particulièrement important. Cette déconnexion pourrait être favorisée par la perte de l'inhibition inter-hémisphérique, l'hémisphère sain exerçant une inhibition prédominante sur l'hémisphère lésé. Cependant, la méthodologie de notre étude ne nous permettait pas de tester ce rapport.

Par ailleurs, on observait également des scores VV d'autant plus pathologiques que les connexions entre Ig1L et ThPR et Ig2L et ThSL étaient faibles. Ces résultats peuvent être mis en parallèle avec la mise en évidence récente des voies vestibulaires thalamo-insulaires directes, ipsilatérale et controlatérale, impliquées dans la perception de la verticale visuelle. Kirsch *et al.* (75) se sont basés sur la tractographie en tenseur de diffusion pour explorer les voies vestibulaires allant des noyaux vestibulaires au cortex. Ils ont mis en évidence un réseau structural impliquant une voie ipsilatérale reliant le thalamus postéro-latéral et la région pariéto-insulaire postérieure (ou PIVC qu'ils avaient défini comme l'ensemble Ig1 + OP2) et deux voies allant du thalamus postéro-latéral au PIVC controlatéral. La voie ipsilatérale relie des structures thalamiques incluant les noyaux LP et VPL. La voie controlatérale inclue les noyaux VPL et VPM.

Cependant des résultats issus d'une étude sur cinq patients ne peuvent qu'aider à élaborer de nouvelles hypothèses ou à renforcer des hypothèses préexistantes. Dans le cadre

de notre étude, la prudence s'impose d'autant plus que les lésions droites et gauches ont été combinées. Or la question de la dominance hémisphérique est encore un sujet débattu et sera étudiée dans la discussion générale.

5 DISCUSSION GÉNÉRALE

5.1 Analyse globale des résultats

Globalement, la mise en évidence de l'appartenance de l'opercule pariétal, l'insula postérieure et le thalamus postéro-latéral au même réseau fonctionnel bilatéral ainsi que les corrélations constatées entre les scores de verticalité et la connectivité fonctionnelle inter-hémisphérique entre ces régions plaident en faveur de l'existence d'un réseau bilatéral. Dieterich *et al.* (77) avaient déjà évoqué l'importance de la communication inter-hémisphérique comme condition nécessaire pour une perception unique de la position ou du mouvement dans l'espace. En effet, contrairement au système somesthésique primaire dans lequel les deux hémisphères peuvent percevoir simultanément des stimuli différents, les afférences vestibulaires conflictuelles doivent être intégrées dans une perception globale et unique de l'orientation corporelle. Nous avons vu qu'une perception unique de la verticalité est indispensable pour une appréciation cohérente de l'espace et la préservation de l'équilibre. L'importance du corps calleux dans l'intégration des perceptions vestibulaires avait déjà été soulignée (78). Dans ce sens, le lien structural retrouvé entre le PIVC (Ig1 + OP2) droit et gauche dans le corps calleux pourrait être à l'origine de la communication inter-hémisphérique dans le réseau thalamo-operculo-insulaire que nous avons étudié. La mise en évidence des voies anatomiques reliant chaque thalamus aux régions pariéto-insulaires droite et gauche renforce également cette idée (77).

5.2 Aspects méthodologiques et limites de l'étude

La méthode de ROI-to-ROI était particulièrement adaptée à notre premier objectif qui était d'étudier les liens fonctionnels entre l'opercule pariétal, l'insula postérieure et le thalamus postéro-latéral dans un groupe de participants sains et nous avons pu mettre en évidence le lien fonctionnel qui unit ces trois régions au sein d'un réseau. La force de cette étude était un grand nombre de participants sains ainsi que la longueur de l'acquisition des images fonctionnelles, permettant d'obtention de résultats fiables (79). La résolution spatiale des images nous permettait également de nous intéresser à des régions précises en respectant leurs différences cytoarchitectoniques.

Le deuxième objectif de ce travail, était de vérifier la faisabilité d'une étude sur l'intégrité des liens entre ces trois régions dans un groupe de patients AVC présentant un biais de la perception de la verticale. L'idée était d'explorer la connectivité fonctionnelle résiduelle au sein d'un réseau endommagé anatomiquement. Malgré le faible effectif, nous avons mis en évidence le réseau thalamo-operculo-insulaire dans l'hémisphère sain. Alors qu'une connectivité fonctionnelle résiduelle persistait au sein de ce réseau dans l'hémisphère lésé, la connectivité inter-hémisphérique était indétectable. En outre, nous avons montré que la perte de la connectivité fonctionnelle inter-hémisphérique était corrélée à la perturbation du sens de verticalité dans la modalité visuelle, la méthodologie de l'étude ne permettant pas d'explorer une éventuelle relation de causalité. Il est intéressant à noter que le déséquilibre inter-hémisphérique en faveur de l'hémisphère sain a déjà observé pour d'autres phénomènes, telle que l'héminégligence spatiale (80).

Nous illustrons dans ce travail la faisabilité d'une étude de connectivité fonctionnelle chez des patients AVC.

Plusieurs considérations paraissent importantes en vue d'une étude sur un effectif plus grand. Premièrement, dans la mesure du possible, une homogénéisation des localisations

lésionnelles permettrait une exploration plus fine de l'implication des régions sources dans le sens de verticalité. Dans notre étude, les lésions des cinq patients étaient relativement peu étendues mais concernaient à différents degrés les régions sources chez chacun des patients.

Deuxièmement, afin d'adresser plus précisément le rôle du réseau thalamo-operculo-insulaire dans le modèle interne de verticalité, il faudrait inclure des patients présentant un biais transmodal (atteinte de la perception de la verticale visuelle et posturale), et par conséquent, présentant uniquement des lésions droites (24). En effet, la dominance droite a été démontrée pour la modalité posturale et les atteintes transmodales de la perception de la verticale (24), alors que les altérations de la perception de la VV ne semblent pas être un phénomène latéralisé (3,5,24,27,48).

Enfin, dans cette étude nous n'avons pas exploré l'implication de la totalité des noyaux du thalamus postéro-latéral. En outre, comme dans la littérature, le concept du thalamus postéro-latéral ne paraît pas consensuel, l'utilisation de plusieurs nomenclatures dans les études sur le thalamus rend la compréhension des interactions complexes du traitement thalamique et leur localisation anatomique particulièrement complexe (48).

5.3 Perspectives

Nous avons montré que les trois régions que nous avons étudiées (l'opercule pariétal, l'insula postérieure et le thalamus postéro-latéral) font partie d'un même réseau fonctionnel bilatéral dont l'intégrité semble être nécessaire au maintien d'une perception de la verticale fiable. Cependant, au regard des multiples régions impliquées dans le sens de verticalité d'après la littérature et dans le réseau étudié chez les sujets sains de l'étude 1, il est probable que d'autres régions interviennent dans la compensation du sens de verticalité perturbé après une lésion vasculaire. Le rôle des multiples régions impliquées dans la perception de la verticalité n'est pas encore clairement élucidé. Comme l'avaient souligné Yau *et al.* (81), la

question de l'intérêt des multiples régions d'intégration sensorielle avec des propriétés similaires n'a pas encore de réponse bien définie, bien que nous puissions spéculer sur l'utilité d'un tel système dans les mécanismes de compensation.

6 CONCLUSION

Chez l'Homme, la perception et l'utilisation de la verticale physique sont essentielles dans le maintien de l'équilibre. Cette capacité résulte d'une intégration multisensorielle complexe, ce qui suggère l'existence d'un modèle interne de verticalité. Des études lésionnelles, notamment dans le cadre de l'AVC, et chez le sujet sain ont permis d'établir un réseau étendu de régions corticales et sous-corticales impliquées dans la perception de verticalité, dont le schéma fonctionnel n'est pas encore élucidé.

D'après les données actuelles, l'opercule pariétal, l'insula postérieure et le thalamus postéro-latéral constitueraient les trois régions clés du réseau du modèle interne de verticalité. Cependant, l'étude d'un réseau de verticalité n'a pas encore été spécifiquement étudiée chez le sujet sain.

Nous avons étudié en Imagerie Magnétique Fonctionnelle (IRMf) de repos, la connectivité fonctionnelle du réseau de verticalité chez des participants sains et chez des patients présentant une altération du sens de verticalité, en utilisant une méthodologie basée sur les régions sources à l'aide de *Connectivity Toolbox*.

Les résultats chez les participants sains ont permis de confirmer l'appartenance des trois régions (représentées par OP1, OP2, Ig1, Ig2, ThP et ThS) à un même réseau dans les deux hémisphères. Les résultats chez des patients AVC, ont montré que ce réseau était globalement conservé dans l'hémisphère sain et perturbé dans l'hémisphère lésé. On observait également une perte de la connectivité inter-hémisphérique en lien avec la perturbation de la perception de verticalité.

THÈSE SOUTENUE PAR: IRINA GORNUSHKINA

**CONNECTIVITÉ FONCTIONNELLE DU MODÈLE INTERNE DE VERTICALITÉ:
ÉTUDE CHEZ DES PARTICIPANTS SAINS ET DES PATIENTS AVC**

CONCLUSION

Chez l'Homme, la perception et l'utilisation de la verticale physique sont essentielles dans le maintien de l'équilibre. Cette capacité résulte d'une intégration multisensorielle complexe, ce qui suggère l'existence d'un modèle interne de verticalité. Des études lésionnelles, notamment dans le cadre de l'AVC, et chez le sujet sain ont permis d'établir un réseau étendu de régions corticales et sous-corticales impliquées dans la perception de verticalité, dont le schéma fonctionnel n'est pas encore élucidé.

D'après les données actuelles, l'opercule pariétal, l'insula postérieure et le thalamus postéro-latéral constitueraient les trois régions clés du réseau du modèle interne de verticalité. Cependant, l'étude d'un réseau de verticalité n'a pas encore été spécifiquement étudiée chez le sujet sain.

Nous avons étudié en Imagerie Magnétique Fonctionnelle (IRMf) de repos, la connectivité fonctionnelle du réseau de verticalité chez des participants sains et chez des patients présentant une altération du sens de verticalité, en utilisant une méthodologie basée sur les régions sources à l'aide de *Connectivity Toolbox*.

Les résultats chez les participants sains ont permis de confirmer l'appartenance des trois régions (représentées par OP1, OP2, Ig1, Ig2, ThP et ThS) à un même réseau dans les deux hémisphères. Les résultats chez des patients AVC, ont montré que ce réseau était globalement conservé dans l'hémisphère sain et perturbé dans l'hémisphère lésé. On observait également une perte de la connectivité inter-hémisphérique en lien avec la perturbation de la perception de verticalité.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le : 19/10/2017

**LE DOYEN
DE L'UFR DE MÉDECINE**


Pr. Jean-Paul ROMANET
Présidente
et par délégation
Le Doyen de Médecine
Pr. Jean-Paul ROMANET

**LE PRÉSIDENT DE LA THÈSE
JURY DE MÉDECINE**


Pr. Dominique PERENNOU

7 ANNEXE

Annexe I. Comparaison des différentes nomenclatures des noyaux thalamiques, *tirée de Conrad et al., 2014 (49).*

Hassler et al.	Hirai and Jones
Ncl. dorsomedialis / medialis dorsalis (M)	mediodorsal nucleus (MD)
fibrosus (M. fi.)	magnocellular (mc)
fasciculosus (M. fa.)	lateral
caudalis (M. c. i. and M. c. e.)	ventral
paralamellaris (M. pL.)	central lateral (CL)
Ncl. intralamellares (iLa, La M)	central lateral (CL) and paracentral nucleus (Pc)
oralis (iLa. o.)	anterior CL and paracentral nucleus (Pc)
ventralis (iLa v.)	mid. CL
interpolaris (iLa. p.)	mid. CL
caudalis (iLa. c.)	post. CL
Ncl. centralis thalami (Ce)	centre Médian (CM)
parvocellularis and magno-cellularis	
Ncl. parafascicularis (Pf)	Ncl. parafascicularis (Pf)
Ncl. ventrocaudalis posterior externus (V. c. p. e. / Vce)	ventral posterior lateral, posterior part (VPLp)
Ncl. ventrocaudalis anterior externus (V. c. a. e. / Vce)	ventral posterior lateral, anterior part (VPLa)
Ncl. ventrocaudalis anterior internus (V. c. a. i. / Vci)	ventral posterior medial (VPM)
Ncl. ventrointermedii (Vim)	
externus (V. i. m. e.)	
internus (V. i. m. i.)	ventral lateral posterior (VLp (ventral))
Ncl. ventrooralis internus (Voi)	ventral lateral posterior (VLp (anteromedial))
Ncl. dorsocaudalis (Dc)	lateral posterior (LP)
Ncl. posterior thalami (Pu)	
Ncl. pulvinaris lateralis (Pu. l.)	lateral pulvinar nucleus (PlI)
Ncl. pulvinaris medialis (Pu. m.)	medial pulvinar nucleus (Plm)
internus (Pu. m. i.)	
dorsalis (Pu. m. d.)	
zentralis (Pu. m. z.)	
ventralis (Pu. m. v.)	
Ncl. pulvinaris ventralis (Pu. v.)	inferior pulvinar nucleus (PlI)
Ncl. pulvinaris intergeniculatus (Pu. ig.)	inferior pulvinar nucleus (PlI)
Ncl. pulvinaris suprabrachialis (Pu. sb.)	inferior pulvinar nucleus (PlI)
Ncl. pulvinaris oralis (Pu. o.)	lateral posterior (LP) and dorsal parts of Pla (anterior Pulvinar ncl.)
orolateralis (Pu. o. e.)	
oromedialis (Pu. o. m.)	
oroventralis (Pu. o. v.)	anterior pulvinar nucleus, (Pla), dorsal part

8 BIBLIOGRAPHIE

1. Ohlmann, T. et Luayat, M. Ohlmann, T. and Luyat, M. (2001). La posture référencée et la posture source de références. In M. Lacour (Ed.), *Posture et équilibre*. (pp. 15-37) Montpellier : Sauramps Médical.
2. Barra J, Pérennou D. [Is the sense of verticality vestibular?]. *Neurophysiol Clin Clin Neurophysiol*. 2013; 43:197–204.
3. Barra J, Marquer A, Joassin R, Reymond C, Metge L, Chauvineau V, et al. Humans use internal models to construct and update a sense of verticality. *Brain* 2010; 133:3552–63.
4. Brandt T, Dieterich M. Cyclorotation of the eyes and subjective visual vertical in vestibular brain stem lesions. *Ann N Y Acad Sci*. 1992 22;656:537–49.
5. Brandt T, Dieterich M, Danek A. Vestibular cortex lesions affect the perception of verticality. *Ann Neurol*. 1994; 35:403–12.
6. Mars F, Vercher J-L, Popov K. Dissociation between subjective vertical and subjective body orientation elicited by galvanic vestibular stimulation. *Brain Res Bull*. 2005 ;65:77–86.
7. Volkening K, Bergmann J, Keller I, Wuehr M, Müller F, Jahn K. Verticality perception during and after galvanic vestibular stimulation. *Neurosci Lett*. 2014;581:75–9.
8. Pérennou DA, Amblard B, Leblond C, Pélissier J. Biased postural vertical in humans with hemispheric cerebral lesions. *Neurosci Lett*. 1998;252:75–8.
9. Trousselard M, Barraud P, Nougier V, Raphel C, Cian C. Contribution of tactile and interoceptive cues to the perception of the direction of gravity. *Brain Res Cogn Brain Res*. 2004; 20:355–62.
10. Mittelstaedt H. Somatic versus vestibular gravity reception in man. *Ann N Y Acad Sci*. 1992 ; 656:124–39.
11. Barbieri G, Gissot A-S, Fouque F, Casillas J-M, Pozzo T, Pérennou D. Does proprioception contribute to the sense of verticality? *Exp Brain Res*. 2008; 185:545–52.
12. Asch SE, Witkin HA. Studies in space orientation; perception of the upright with displaced visual fields. *J Exp Psychol*. 1948; 38:325–37.
13. Guerraz M, Poquin D, Ohlmann T. The role of head-centric spatial reference with a static and kinetic visual disturbance. *Percept Psychophys*. 1998; 60:287–95.
14. Guerraz M, Yardley L, Bertholon P, Pollak L, Rudge P, Gresty MA, et al. Visual vertigo: symptom assessment, spatial orientation and postural control. *Brain J Neurol*. 2001; 124:1646–56.

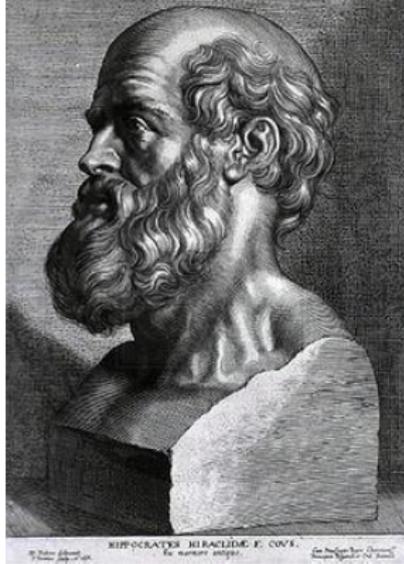
15. Tarnutzer AA, Bockisch CJ, Straumann D. Head roll dependent variability of subjective visual vertical and ocular counterroll. *Exp Brain Res.* 2009; 195:621–6.
16. Merfeld DM, Zupan L, Peterka RJ. Humans use internal models to estimate gravity and linear acceleration. *Nature.* 1999; 398:615–8.
17. Mast F, Kosslyn SM, Berthoz A. Visual mental imagery interferes with allocentric orientation judgements. *Neuroreport.* 1999; 10:3549–53.
18. Mertz S, Lepecq JC. Imagined body orientation and perception of the visual vertical. *Psychol Res.* 2001; 65:64–70.
19. Barra J, Pérennou D, Thilo KV, Gresty MA, Bronstein AM. The awareness of body orientation modulates the perception of visual vertical. *Neuropsychologia.* 2012; 50:2492–8.
20. Teuber H-L, Mishkin M. Judgment of Visual and Postural Vertical After Brain Injury. *J Psychol.* 1954; 38:161–75.
21. Friedmann G. The judgement of the visual vertical and horizontal with peripheral and central vestibular lesions. *Brain J Neurol.* 1970; 93:313–28.
22. Dieterich M, Brandt T. Thalamic infarctions: differential effects on vestibular function in the roll plane (35 patients). *Neurology.* 1993 Sep;43(9):1732–40.
23. Bonan IV, Hubeaux K, Gellez-Leman MC, Guichard JP, Vicaut E, Yelnik AP. Influence of subjective visual vertical misperception on balance recovery after stroke. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 2007; 78:49–55.
24. Pérennou DA, Mazibrada G, Chauvineau V, Greenwood R, Rothwell J, Gresty MA, et al. Lateropulsion, pushing and verticality perception in hemisphere stroke: a causal relationship? *Brain J Neurol.* 2008;131:2401–13.
25. Fiori F, Candidi M, Acciarino A, David N, Aglioti SM. The right temporoparietal junction plays a causal role in maintaining the internal representation of verticality. *J Neurophysiol.* 2015; 114:2983–90.
26. Kheradmand A, Lasker A, Zee DS. Transcranial magnetic stimulation (TMS) of the supramarginal gyrus: a window to perception of upright. *Cereb Cortex N Y N 1991.* 2015; 25:765–71.
27. Baier B, Suchan J, Karnath H-O, Dieterich M. Neural correlates of disturbed perception of verticality. *Neurology.* 2012 6;78:728–35.
28. Baier B, Zu Eulenburg P, Best C, Geber C, Müller-Forell W, Birklein F, et al. Posterior insular cortex - a site of vestibular-somatosensory interaction? *Brain Behav.* 2013; 3:519–24.
29. Rousseaux M, Braem B, Honoré J, Saj A. An anatomical and psychophysical comparison of subjective verticals in patients with right brain damage. *Cortex J Devoted Study Nerv Syst Behav.* 2015; 69:60–7.

30. Mazzola L, Lopez C, Faillenot I, Chouchou F, Mauguière F, Isnard J. Vestibular responses to direct stimulation of the human insular cortex. *Ann Neurol*. 2014; 76:609–19.
31. Baier B, Janzen J, Müller-Forell W, Fechir M, Müller N, Dieterich M. Pusher syndrome: its cortical correlate. *J Neurol*. 2012; 259:277–83.
32. Dieterich M, Bartenstein P, Spiegel S, Bense S, Schwaiger M, Brandt T. Thalamic infarctions cause side-specific suppression of vestibular cortex activations. *Brain J Neurol*. 2005; 128:2052–67.
33. Baier B, Conrad J, Stephan T, Kirsch V, Vogt T, Wilting J, et al. Vestibular thalamus: Two distinct graviceptive pathways. *Neurology*. 2016; 86:134–40.
34. Rousseaux M, Honoré J, Vuilleumier P, Saj A. Neuroanatomy of space, body, and posture perception in patients with right hemisphere stroke. *Neurology*. 2013 ;81:1291–7.
35. Lopez C, Blanke O, Mast FW. The human vestibular cortex revealed by coordinate-based activation likelihood estimation meta-analysis. *Neuroscience*. 2012; 212:159–79.
36. Rorden C, Karnath H-O. Using human brain lesions to infer function: a relic from a past era in the fMRI age? *Nat Rev Neurosci*. 2004; 5:813–9.
37. Kurth F, Eickhoff SB, Schleicher A, Hoemke L, Zilles K, Amunts K. Cytoarchitecture and probabilistic maps of the human posterior insular cortex. *Cereb Cortex N Y N 1991*. 2010; 20:1448–61.
38. Eickhoff SB, Amunts K, Mohlberg H, Zilles K. The human parietal operculum. II. Stereotaxic maps and correlation with functional imaging results. *Cereb Cortex N Y N 1991*. 2006; 16:268–79.
39. Eickhoff SB, Schleicher A, Zilles K, Amunts K. The human parietal operculum. I. Cytoarchitectonic mapping of subdivisions. *Cereb Cortex N Y N 1991*. 2006; 16:254–67.
40. Eickhoff SB, Weiss PH, Amunts K, Fink GR, Zilles K. Identifying human parieto-insular vestibular cortex using fMRI and cytoarchitectonic mapping. *Hum Brain Mapp*. 2006; 27:611–21.
41. Eickhoff SB, Jbabdi S, Caspers S, Laird AR, Fox PT, Zilles K, et al. Anatomical and functional connectivity of cytoarchitectonic areas within the human parietal operculum. *J Neurosci Off J Soc Neurosci*. 2010; 30:6409–21.
42. zu Eulenburg P, Caspers S, Roski C, Eickhoff SB. Meta-analytical definition and functional connectivity of the human vestibular cortex. *NeuroImage*. 2012; 60:162–9.

43. Akbarian S, Berndl K, Grüsser OJ, Guldin W, Pause M, Schreiter U. Responses of single neurons in the parietoinsular vestibular cortex of primates. *Ann N Y Acad Sci.* 1988; 545:187–202.
44. Grüsser OJ, Pause M, Schreiter U. Localization and responses of neurones in the parieto-insular vestibular cortex of awake monkeys (*Macaca fascicularis*). *J Physiol.* 1990;430:537–57.
45. Grüsser OJ, Pause M, Schreiter U. Vestibular neurones in the parieto-insular cortex of monkeys (*Macaca fascicularis*): visual and neck receptor responses. *J Physiol.* 1990; 430:559–83.
46. Guldin WO, Grüsser OJ. Is there a vestibular cortex? *Trends Neurosci.* 1998; 21:254–9.
47. Hirai T, Jones EG. A new parcellation of the human thalamus on the basis of histochemical staining. *Brain Res Brain Res Rev.* 1989 ;14:1–34.
48. Lopez C, Blanke O. The thalamocortical vestibular system in animals and humans. *Brain Res Rev.* 2011 ;67:119–46.
49. Conrad J, Baier B, Dieterich M. The role of the thalamus in the human subcortical vestibular system. *J Vestib Res Equilib Orientat.* 2014; 24:375–85.
50. Yelnik AP, Lebreton FO, Bonan IV, Colle FMC, Meurin FA, Guichard JP, et al. Perception of verticality after recent cerebral hemispheric stroke. *Stroke.* 2002; 33:2247–53.
51. Anastasopoulos D, Bronstein A, Haslwanter T, Fetter M, Dichgans J. The role of somatosensory input for the perception of verticality. *Ann N Y Acad Sci.* 1999 ;871:379–83.
52. Bisdorff AR, Wolsley CJ, Anastasopoulos D, Bronstein AM, Gresty MA. The perception of body verticality (subjective postural vertical) in peripheral and central vestibular disorders. *Brain J Neurol.* 1996; 119:1523–34.
53. Karnath HO, Ferber S, Dichgans J. The neural representation of postural control in humans. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000 5;97:13931–6.
54. Pedersen PM, Wandel A, Jørgensen HS, Nakayama H, Raaschou HO, Olsen TS. Ipsilateral pushing in stroke: incidence, relation to neuropsychological symptoms, and impact on rehabilitation. The Copenhagen Stroke Study. *Arch Phys Med Rehabil.* 1996; 77:25–8.
55. Krewer C, Luther M, Müller F, Koenig E. Time course and influence of pusher behavior on outcome in a rehabilitation setting: a prospective cohort study. *Top Stroke Rehabil.* 2013; 20:331–9.
56. Friston KJ, Frith CD, Liddle PF, Frackowiak RS. Functional connectivity: the principal-component analysis of large (PET) data sets. *J Cereb Blood Flow Metab Off J Int Soc Cereb Blood Flow Metab.* 1993; 13:5–14.

57. Fox MD, Raichle ME. Spontaneous fluctuations in brain activity observed with functional magnetic resonance imaging. *Nat Rev Neurosci.* 2007;8:700–11.
58. Cordes D, Haughton VM, Arfanakis K, Carew JD, Turski PA, Moritz CH, et al. Frequencies contributing to functional connectivity in the cerebral cortex in 'resting-state' data. *AJNR Am J Neuroradiol.* 2001;22:1326–33.
59. Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, Hyde JS. Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med.* 1995;34:537–41.
60. Damoiseaux JS, Greicius MD. Greater than the sum of its parts: a review of studies combining structural connectivity and resting-state functional connectivity. *Brain Struct Funct.* 2009;213:525–33.
61. McKeown MJ, Hansen LK, Sejnowsk TJ. Independent component analysis of functional MRI: what is signal and what is noise? *Curr Opin Neurobiol.* 2003 ;13:620–9.
62. Eickhoff SB, Stephan KE, Mohlberg H, Grefkes C, Fink GR, Amunts K, et al. A new SPM toolbox for combining probabilistic cytoarchitectonic maps and functional imaging data. *NeuroImage.* 2005;25(4):1325–35.
63. Eickhoff SB, Grefkes C, Zilles K, Fink GR. The somatotopic organization of cytoarchitectonic areas on the human parietal operculum. *Cereb Cortex N Y N 1991.* 2007;17:1800–11.
64. Behrens TEJ, Johansen-Berg H, Woolrich MW, Smith SM, Wheeler-Kingshott C a. M, Boulby PA, et al. Non-invasive mapping of connections between human thalamus and cortex using diffusion imaging. *Nat Neurosci.* 2003;6:750–7.
65. Morosan P, Rademacher J, Schleicher A, Amunts K, Schormann T, Zilles K. Human Primary Auditory Cortex: Cytoarchitectonic Subdivisions and Mapping into a Spatial Reference System. *NeuroImage.* 2001;13:684–701.
66. Caspers S, Geyer S, Schleicher A, Mohlberg H, Amunts K, Zilles K. The human inferior parietal cortex: cytoarchitectonic parcellation and interindividual variability. *NeuroImage.* 2006 ;33:430–48.
67. Amunts K, Schleicher A, Bürgel U, Mohlberg H, Uylings HB, Zilles K. Broca's region revisited: cytoarchitecture and intersubject variability. *J Comp Neurol.* 1999 ;412:319–41.
68. Geyer S, Ledberg A, Schleicher A, Kinomura S, Schormann T, Bürgel U, et al. Two different areas within the primary motor cortex of man. *Nature.* 1996 ;382(6594):805–7.
69. Geyer S, Schleicher A, Schormann T, Mohlberg H, Bodegård A, Roland PE, et al. Integration of microstructural and functional aspects of human somatosensory areas 3a, 3b, and 1 on the basis of a computerized brain atlas. *Anat Embryol (Berl).* 2001;204:351–66.

70. Grefkes C, Geyer S, Schormann T, Roland P, Zilles K. Human somatosensory area 2: observer-independent cytoarchitectonic mapping, interindividual variability, and population map. *NeuroImage*. 2001;14:617–31.
71. Behzadi Y, Restom K, Liu J, Liu TT. A component based noise correction method (CompCor) for BOLD and perfusion based fMRI. *NeuroImage*. 2007 ;37:90–101.
72. Chai XJ, Castañón AN, Ongür D, Whitfield-Gabrieli S. Anticorrelations in resting state networks without global signal regression. *NeuroImage*. 2012;59:1420–8.
73. Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Corbetta M, Van Essen DC, Raichle ME. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2005 5;102:9673–8.
74. Jones EG. *The thalamus*. 2nd ed. Cambridge ; New York: Cambridge University Press; 2007. 2 p.
75. Kirsch V, Keiser D, Hergentroeder T, Erat O, Ertl-Wagner B, Brandt T, et al. Structural and functional connectivity mapping of the vestibular circuitry from human brainstem to cortex. *Brain Struct Funct*. 2016;221:1291–308.
76. Rorden C, Karnath H-O, Bonilha L. Improving lesion-symptom mapping. *J Cogn Neurosci*. 2007;19:1081–8.
77. Dieterich M, Brandt T. The bilateral central vestibular system: its pathways, functions, and disorders. *Ann N Y Acad Sci*. 2015;1343:10–26.
78. Schulte T, Müller-Oehring EM. Contribution of callosal connections to the interhemispheric integration of visuomotor and cognitive processes. *Neuropsychol Rev*. 2010;20:174–90.
79. Birn RM, Molloy EK, Patriat R, Parker T, Meier TB, Kirk GR, et al. The effect of scan length on the reliability of resting-state fMRI connectivity estimates. *NeuroImage*. 2013;83:550–8.
80. Jacquin-Courtois S. Hemi-spatial neglect rehabilitation using non-invasive brain stimulation: or how to modulate the disconnection syndrome? *Ann Phys Rehabil Med*. 2015 ;58:251–8.
81. Yau JM, DeAngelis GC, Angelaki DE. Dissecting neural circuits for multisensory integration and crossmodal processing. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*. 2015;370:20140203.



SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerais mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.