



HAL
open science

Etude de l'implication de la fonction vestibulaire dans la rythmicité biologique chez l'Homme

Florane Pasquier

► **To cite this version:**

Florane Pasquier. Etude de l'implication de la fonction vestibulaire dans la rythmicité biologique chez l'Homme. Education. Normandie Université, 2020. Français. NNT : 2020NORMC201 . tel-02921377

HAL Id: tel-02921377

<https://theses.hal.science/tel-02921377>

Submitted on 25 Aug 2020

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.



Normandie Université

THÈSE

Pour obtenir le diplôme de doctorat

Spécialité SCIENCES ET TECHNIQUES DES ACTIVITES PHYSIQUES ET SPORTIVES

Préparée au sein de l'Université de Caen Normandie

Etude de l'implication de la fonction vestibulaire dans la rythmicité biologique chez l'Homme

**Présentée et soutenue par
Florane PASQUIER**

**Thèse soutenue publiquement le 23/01/2020
devant le jury composé de**

M. LIONEL BRINGOUX	Maître de conférences HDR, Aix-Marseille Université	Rapporteur du jury
M. CLAUDE GRONFIER	Chargé de recherche HDR, Université Lyon 1 Claude Bernard	Rapporteur du jury
M. ANTOINE GAUTHIER	Professeur des universités, Université Caen Normandie	Membre du jury
M. HERVE NORMAND	Professeur des universités PraticienHosp, Université Caen Normandie	Membre du jury
M. PHILIPPE PERRIN	Professeur des universités PraticienHosp, Université de Lorraine	Président du jury
Mme VERONIQUE THOMAS-OLLIVIER	Maître de conférences, Université de Nantes	Membre du jury
Mme GAELLE QUARCK	Maître de conférences HDR, Université Caen Normandie	Directeur de thèse
M. PIERRE DENISE	Professeur des universités PraticienHosp, Université Caen Normandie	Co-directeur de thèse

Thèse dirigée par GAELLE QUARCK et PIERRE DENISE, Mobilités : vieillissement, pathologie, santé - COMETE



UNIVERSITÉ
CAEN
NORMANDIE



Normandie de Biologie Intégrative,
Santé, Environnement



COMETE
UMR 1075 UNICAEN / INSERM

Remerciements

Je tiens à remercier le Dr Claude Gronfier, le Dr Lionel Bringoux, le Dr Véronique Thomas-Ollivier ainsi que le Professeur Philippe Perrin pour le temps consacré à l'expertise de ce travail de thèse.

Je ne regrette pas du tout ce changement de décor pour le paysage normand qui m'a permis de rencontrer des personnes formidables, qui ont su me faire confiance. Je souhaiterais tout d'abord remercier mes directeurs de thèse. Gaëlle, je te remercie pour tous tes conseils et ton soutien qui m'ont permis d'évoluer et de mener à bien ce projet. Ta façon toujours positive de voir les choses et ton côté « maman » sont des atouts qui m'ont été bien utiles au quotidien. Au-delà de l'aspect professionnel, j'ai aussi découvert une personne avec qui j'ai beaucoup d'affinités et de points communs.

Pierre, vous avez toujours su être là et de bon conseil dans les moments importants malgré un emploi du temps bien chargé. Je vous remercie pour votre soutien dans ce projet de thèse.

Ce projet aura permis de créer de nouveaux statuts dans l'encadrement d'une thèse : la co-co direction. Je tiens à remercier Antoine et Nicolas pour tout le temps et l'énergie consacrés à ce travail. Cette thèse aura bénéficié d'une véritable quadruple direction dans laquelle chacun avait un rôle à jouer.

Je tiens à remercier les membres de l'U1075 COMETE : Eve (pour ta bonne humeur et ton aide au quotidien), Daniel (pour toutes tes pauses dans notre bureau), Yannick (pour tes supers cannelés), Olivier (pour la grande découverte de l'EEG), Jan (pour avoir percé quelques mystères en statistiques) et Leslie (pour m'avoir soutenue dans ma recherche de thèse). Je remercie également Damien et Thomas pour leur accueil au sein du laboratoire.

Merci à tous les copains doctorants, anciens doctorants et post-doc Houda, Emma, Elpidio, Eva, Solenn, Olga, Candice, Gilles, Valentin, Claire, Lucile, Tristan et Marion pour leur bonne humeur et tous les bons moments de convivialité ! Marion et Olga, vous êtes au top, ne changez rien ! Je suis très heureuse d'avoir pu travailler en binôme avec vous.

Trois ans de thèse c'est surtout trois ans d'une quête personnelle et il est plus qu'essentiel dans les moments de doute de pouvoir compter sur ses proches. Je remercie mes vieux copains du lycée : Joss, Charline, Théo, Laura, Camille, Clément, Corentin, Caroline, Edwige, Morgane et Ariane. Cette belle amitié est une force sur laquelle je peux m'appuyer, je vous remercie pour votre soutien infailible depuis toutes ces années ! Ariane, cette belle et folle aventure de la thèse nous aura fait connaître de nombreuses émotions, que je suis heureuse d'avoir partagées avec toi. La prochaine longue conversation par téléphone ou autour d'un café chez toi jusqu'à 3h du matin portera sur l'après thèse, à coup sûr.

Elise et Mariane, si on m'avait dit il y a 14 ans (oui ça fiche un petit coup de vieux) qu'on se lancerait dans cette aventure...eh bien je ne l'aurai jamais cru. Comme quoi, la vie nous réserve plein de surprises et tant mieux. Je vous remercie pour votre soutien et toutes ces soirées et week-end passés ensemble. Ces moments avec Raphaël et Maxence ont su me donner de l'énergie pendant ces années (et un peu de fatigue le lundi matin parfois).

Après huit ans d'études en STAPS, j'ai une pensée pour tous les copains de Nantes avec qui j'ai commencé mes études : Léa, Ines, Blandine, Pierre, Virginie, Cédric, Antoine, Lolo, Nico, Johanna, Mazurki. Je garde d'excellents souvenirs de ces années de fac ! Léa, mon binôme, je te suis plus que reconnaissante. Je me souviens de ces soirées croque-monsieur et dossier de TP en L2, que de bons souvenirs.

Cette intégration dans le paysage normand a été facilitée par un voisinage des plus chaleureux merci à vous deux, Antoine et Charlotte. Merci aux copines de la synchro : Margaux, Julie, Aude, Estelle, Marine, Camille, Cindy, Céline, Elodie, Pauline & Pauline. C'est toujours un plaisir de se retrouver le mercredi soir.

Je tiens à remercier tous les membres de ma famille, mes oncles, tantes, cousins, cousines, et grands-mères qui ont toujours su me soutenir dans tous mes projets.

Je ne peux pas oublier une autre partie de ma famille localisée dans le pays basque sur qui je peux toujours compter. Merci à vous Julie, Camille, Eliane et Jean-Pierre pour votre soutien depuis ... très très très longtemps.

Papa, maman, à 26 ans ça y est, j'ai enfin terminé l'école...enfin on ne sait pas de quoi demain est fait, alors ne parlons pas trop vite. Quoi qu'il en soit je tiens à vous remercier pour tout ! Heureusement que vous avez insisté pour me faire lire ces deux lignes

quand j'avais 6 ans, sinon je n'en serais certainement pas là aujourd'hui. Je vous suis plus que reconnaissante pour tout ce que vous avez su m'apporter.

Kélian, cher petit frère. Bien que l'école ne soit pas le grand amour de ta vie, tu as toujours été là pour me soutenir dans mes projets. Merci à toi.

Pas évident de réunir le soleil et la mer, bien qu'une seule de ces conditions soit remplie, tu m'as tout de même suivi dans cette aventure normande. Maxence, c'est par toi que je souhaite terminer mes remerciements car tu as toujours été là pour m'encourager. Ton soutien sans faille et ton amour sont deux forces sans lesquelles je n'aurais pu mener à bien ce travail.

Avant-propos

Ce travail de thèse a été réalisé au sein du laboratoire COMETE, UNICAEN/INSERM dans le cadre d'une allocation de recherche allouée par le Ministère de l'Enseignement Supérieur, de la Recherche et de l'Innovation.

Ce travail a fait l'objet de communications et de publications listées ci-dessous :

Publications scientifiques

Articles

Pasquier, F., Denise, P., Gauthier, A., Bessot, N., & Quarck, G. (2019). Impact of Galvanic Vestibular Stimulation on Anxiety Level in Young Adults. *Frontiers in Systems Neuroscience*, 13: 14.

Pasquier, F., Bessot, N., Martin, T., Gauthier, A., Bulla, J., Denise, P., & Quarck, G. Effect of vestibular stimulation on a rotatory chair in rest/activity rhythm (en révision, *Chronobiology International*).

Martin, T., Zouabi, A., Pasquier, F., Denise, P., Gauthier, A., & Quarck, G. Effect of time of day on the vestibular function in young and older adults (soumis, *Chronobiology International*).

Résumé

Pasquier, F., Guillot, C., Denise, P., & Quarck, G. (2017). Impact of galvanic vestibular stimulation on mood. *Brain Stimulation*, 10(2), 474.

Communications orales

Mars 2018 : Pasquier, F., Denise, P., Gauthier, A., Bessot, N., & Quarck, G., Can galvanic vestibular stimulation improve anxiety ? *Journées de l'Ecole Doctorale NBISE* – Rouen

Vulgarisation scientifique

Juin 2018 : Pasquier, F. Le rôle du système vestibulaire dans la synchronisation des rythmes biologiques. *Emission radio la recherche montre en main* - Paris

Communications affichées

Octobre 2019 : Pasquier, F., Bessot, N., Martin, T., Gauthier, A., Bulla, J., Denise, P., Quarck, G. Effect of vestibular stimulation by rotation on motor activity rhythm. *Society for Neuroscience* – Chicago.

Octobre 2019 : Quarck, G., Pasquier, F., Bessot, N., Gauthier, A., Denise, P. Effect of galvanic vestibular stimulation on motor activity rhythm in human. *Society for Neuroscience* – Chicago.

Octobre 2018 : Pasquier, F., Denise, P., & Quarck, G. Stimulation galvanique vestibulaire : une nouvelle approche pour la resynchronisation du rythme veille-sommeil. *Groupe de Recherche – Les nouvelles méthodologies en sommeil* – Fréjus

Octobre 2017 : Pasquier, F., Denise, P., Gauthier, A., Bessot, N., & Quarck, G. Impact of galvanic vestibular stimulation on mood. *Association des Chercheurs en Activités Physiques et Sportives* - Dijon. Prix de la meilleure communication affichée en Neurosciences.

Mars 2017 : Pasquier, F., Guillot, C., Denise, P., & Quarck, G. Impact of galvanic vestibular stimulation on mood. *Brain Stimulation* - Barcelone

Mars 2017 : Pasquier, F., Guillot, C., Denise, P., & Quarck, G. Impact of galvanic vestibular stimulation on mood. *Journées de l'Ecole Doctorale NBISE* – Le Havre

Activités d'enseignement & responsabilités administratives

Activités d'enseignement

Attaché Temporaire d'Enseignement et de Recherche (96 h) Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives – Université de Caen, 2019/2020

Mission d'enseignement Chargé de Travaux Dirigés et Pratiques (64 h) - Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives – Université de Caen, 2017/2018, 2018/2019

Responsabilités administratives

Coordinatrice newsletter du laboratoire COMETE, 2017 /2019

Membre du conseil d'administration de l'ACAPS, Réseau Jeunes Chercheurs, 2017/2019

Table des matières

Remerciements	3
Avant-propos	7
Index des abréviations.....	17
Introduction générale	19
Partie I Cadre théorique	25
Chapitre 1 Le système vestibulaire	27
1.1 Description anatomique et fonctionnelle du système vestibulaire.....	28
1.1.1 Le système vestibulaire périphérique.....	28
1.1.1.1 Le labyrinthe osseux et membraneux	28
1.1.1.2 Les cellules ciliées	29
1.1.1.3 Les canaux semi-circulaires	31
1.1.1.4 Les organes otolithiques : l'utricule et le saccule.....	32
1.1.2 Le nerf vestibulocochléaire.....	35
1.1.3 Les voies vestibulaires centrales et aires de projection cérébrales	36
1.2 Fonctions sensitivo-motrices et fonctions non perceptives et non motrices du système vestibulaire.....	38
1.2.1 Les fonctions sensitivo-motrices	40
1.2.1.1 Les réflexes oculaires.....	40
1.2.1.2 Les réflexes posturaux, la motricité et la perception de la verticale subjective	41
1.2.2 Les fonctions non perceptives et non motrices	42
1.2.2.1 La rythmicité biologique.....	42
1.2.2.2 La mémoire et l'orientation spatiale	43
1.2.2.3 L'humeur et les réponses émotionnelles.....	43
1.3 Les méthodes de stimulation vestibulaire.....	47
1.3.1 Le fauteuil rotatoire	49
1.3.2 La stimulation vestibulaire galvanique	52

Chapitre 2	La rythmicité biologique	57
2.1	Organisation temporelle et modélisation des rythmes biologiques	57
2.2	Genèse et facteurs d'influence des rythmes biologiques.....	61
2.2.1	La composante endogène	62
2.2.2	La composante exogène	67
2.3	Voies afférentes.....	68
2.3.1	Le tractus rétino-hypothalamique.....	68
2.3.2	Le tractus géniculo-hypothalamique.....	68
2.3.3	Les voies sérotoninergiques du raphé médian	69
2.4	Entraînement des rythmes biologiques circadiens	70
2.4.1	Entraînement par la lumière	70
2.4.2	Entraînement par des signaux non photiques	71
2.4.2.1	Effets de l'activité physique sur les rythmes circadiens de la température et de la mélatonine.....	72
2.4.2.2	Effets de la prise de mélatonine exogène	75
2.5	Rythmes veille/sommeil.....	78
2.5.1	Anatomie	78
2.5.2	Variations au cours de la journée	79
2.5.3	Modèles de régulation du cycle veille/sommeil	82
2.5.4	Influence des rythmes biologiques sur le cycle veille/sommeil.....	84
2.5.4.1	La température	84
2.5.4.2	La mélatonine	86
2.5.4.3	Le cortisol	88
Chapitre 3	Implication de la fonction vestibulaire dans la rythmicité biologique & l'humeur.....	93
3.1	Fonction vestibulaire & rythmicité biologique.....	93
3.1.1	Liens anatomiques	94
3.1.2	Liens fonctionnels.....	97

3.1.2.1	Impact de la fonction vestibulaire sur le rythme de la température.....	98
3.1.2.2	Impact de la fonction vestibulaire sur le rythme veille/sommeil .	101
3.1.2.3	Entraînement des rythmes par la stimulation vestibulaire	103
3.1.2.4	Rythme de la fonction vestibulaire.....	104
3.2	Implication de la fonction vestibulaire dans l'humeur	106
3.2.1	Implication fonctionnelle	106
3.1.2	Impact de la stimulation vestibulaire sur l'humeur	108
Chapitre 4	Problématique	117
Partie II	Etudes expérimentales	121
Chapitre 5	Effets de la stimulation vestibulaire induite par un fauteuil rotatoire sur le rythme de l'activité motrice chez l'Homme	123
5.1	Rappels du cadre théorique.....	123
5.2	Matériel et méthode.....	125
5.2.1	Participants	125
5.2.2	Stimulation vestibulaire.....	126
5.2.3	Actimétrie.....	127
5.2.4	Variables dépendantes.....	128
5.2.4.1	Rythme de l'activité motrice.....	128
5.2.4.2	Estimation du rythme veille/sommeil par actimétrie	128
5.2.4.3	Evaluation des symptômes du mal des transports	128
5.2.5	Analyse statistique	129
5.3	Résultats	130
5.3.1	Rythme de l'activité motrice	130
5.3.2	Estimation du rythme veille/sommeil par actimétrie.....	132
5.3.3	Symptômes du mal des transports	132
5.4	Discussion	133

Chapitre 6	Etude des effets à court terme de la stimulation vestibulaire galvanique sur le rythme de l'activité motrice et la latence d'endormissement.....	137
6.1	Rappels du cadre théorique.....	137
6.2	Matériel et méthode.....	139
6.2.1	Participants	139
6.2.1.1	Recrutement	140
6.2.1.2	Visite médicale d'inclusion	140
6.2.2	Déroulement du protocole expérimental	140
6.2.3	Stimulation vestibulaire.....	141
6.2.4	Variables dépendantes.....	141
6.2.4.1	Evaluation des symptômes du mal des transports	141
6.2.4.2	Rythme de l'activité motrice.....	141
6.2.4.3	Estimation du rythme veille/sommeil par actimétrie	142
6.2.4.4	Test de latence d'endormissement	142
6.2.5	Analyse statistique	143
6.3	Résultats	144
6.3.1	Evaluation des symptômes du mal des transports.....	144
6.3.2	Rythme de l'activité motrice.....	145
6.3.3	Estimation du rythme veille/sommeil par actimétrie.....	147
6.3.4	Test de latence d'endormissement	147
6.4	Discussion	148
Chapitre 7	Impact de la stimulation vestibulaire galvanique sur le niveau d'anxiété.....	153
7.1	Rappels cadre théorique	153
7.2	Matériel et méthode.....	155
7.2.1	Participants	155
7.2.2	Procédure expérimentale.....	155
7.2.3	Paramètres de stimulation.....	156

7.2.4	Description des tests effectués.....	157
7.2.4.1	Echelle de Graybiel	157
7.2.4.2	Echelle visuelle analogique de l'anxiété	157
7.2.5	Analyse statistique	157
7.3	Résultats	158
7.3.1	Evaluation des symptômes du mal des transports.....	158
7.3.2	Evaluation du niveau d'anxiété	158
7.4	Discussion	159
Partie III	Discussion générale.....	163
	Références.....	175
	Table des illustrations.....	211
	Annexes.....	217

Index des abréviations

° : Degré	MESOR (M) : Middle Estimating
°C : Degré Celsius	Statistic Of Rhythm (niveau moyen du
°/s : Vitesse angulaire (degré par	rythme)
seconde)	M10 : Séquence des dix heures les plus
A : Amplitude du rythme	actives
AIC Akaike Information Criterion	NSC : Noyaux suprachiasmatiques
APA : Activité Physique Adaptée	RAIG : Rotation autour d'un Axe
BIC : Bayesian Information Criterion	Incliné par rapport à la Gravité
Coups/min : Coups par minute	RVO : Réflexe vestibulo-oculaire
DLMO : Dim light Melatonin Onset	S : Seconde
(seuil utilisé dans la mesure de la	SNV : Système nerveux végétatif
sécrétion de mélatonine)	SVG : Stimulation Vestibulaire
EEG : Electroencéphalographie	Galvanique
EMG : Electromyographie	tDCS : Stimulation transcrânienne à
EOG : Electro-oculographie	courant direct
EVA : Echelle Visuelle Analogique	TGH : Tractus Géniculo-
G : Gravité terrestre	Hypothalamique
h : Heure	TRH : Tractus Rétino-Hypothalamique
IGL : Feuillet intergéniculé	τ : Période endogène
L5 : Séquence des cinq heures les	T : Période d'entraînement par l'agent
moins actives	d'entraînement
LRT : Likelihood Ratio Tests	Φ : Acrophase du rythme circadien
mA : Milliampère	

Introduction générale

Le système vestibulaire est responsable de la détection des mouvements de la tête dans tous les plans de l'espace. Les travaux menés dans le domaine de la physiologie vestibulaire ont permis de mieux connaître l'implication du système vestibulaire dans différentes fonctions. Ce dernier est principalement connu pour son rôle dans des fonctions réflexes nécessaires à la vision ainsi qu'à l'équilibre postural, et dans la motricité (Angelaki, 2004; Grossman, Leigh, Bruce, Huebner, & Lanska, 1989; Peterson & Richmond, 1988; Raphan, Imai, Moore, & Cohen, 2001). Plus récemment, des travaux ont montré son implication dans la minéralisation osseuse (Vignaux et al., 2013), les fonctions végétatives (Biaggioni, Costa, & Kaufmann, 1998; Yates, 1998), la mémoire et l'orientation spatiales (Besnard et al., 2012; Cullen & Taube, 2017) ainsi que la rythmicité biologique (Fuller, Murakami, & Sulzman, 1989; Fuller & Fuller, 2006).

Chez les mammifères, la température, les sécrétions hormonales, la vigilance et la force musculaire varient au cours de la journée. Ces rythmes dont la période est proche de 24h sont appelés rythmes circadiens (Halberg & Reinberg, 1967). Ils sont sous l'influence d'une horloge biologique centrale, située dans les noyaux suprachiasmatiques (NSC), qui contrôle et régule les rythmes selon une période qui lui est propre (*i.e.* proche, mais pas exactement égale à 24h). Afin de rester en harmonie avec l'environnement, l'horloge biologique des mammifères doit être synchronisée de manière quotidienne sur une période de 24h. Cette synchronisation est possible grâce à des donneurs de temps externes. Le cycle lumière/obscurité généré par la rotation de la Terre est reconnu comme le synchroniseur le plus puissant chez les mammifères. Les travaux menés sur l'entraînement des rythmes biologiques démontrent aussi l'influence de donneurs de temps non photiques comme les activités sociales ou physiques sur la synchronisation de l'horloge centrale (Klerman et al., 1998; Mistlberger & Skene, 2004; Youngstedt, Elliott, & Kripke, 2019).

Chez les espèces diurnes comme l'Homme, la période d'activité se déroule lors de la période d'exposition lumineuse. Au cours de cette période, les nombreux mouvements de la tête sollicitent de manière quasi permanente le système vestibulaire (canaux semi-circulaires et organes otolithiques). En revanche, lors de la période de repos nocturne, ces capteurs sont moins stimulés. Cette différence de sollicitation au cours de la journée soulève la question de l'implication du système vestibulaire comme potentiel donneur de temps.

A partir des années 90, certains éléments bibliographiques vont dans ce sens : des travaux réalisés chez l'animal ont montré l'influence des informations vestibulaires et du changement de gravité dans la rythmicité biologique (Alpatov, Hoban-Higgins, Klimovitsky, Tumurova, & Fuller, 2000; Fuller, Jones, Jones, & Fuller, 2004; Fuller & Fuller, 2006; Fuller, Jones, Jones, & Fuller, 2002). L'exposition à un environnement microgravitaire comme lors de vols spatiaux induit un effet retard de phase du rythme de la température chez le primate (Alpatov et al., 2000).

Ces observations sont complétées par des travaux anatomiques et fonctionnels sur l'implication de la fonction vestibulaire dans la rythmicité biologique. Des études chez l'animal démontrent l'existence de voies anatomiques indirectes entre les noyaux vestibulaires et les NSC (Cavdar et al., 2001; Horowitz, Blanchard, & Morin, 2004, 2005). Chez le rongeur, des études en gravité modifiée rapportent une perturbation du rythme de la température. Ces perturbations sont absentes chez une population de souris het (déficience des organes otolithiques) (Fuller et al., 2002).

Ces éléments de littérature qui mêlent deux thématiques que sont la physiologie vestibulaire et la chronobiologie s'inscrivent pleinement dans les axes de recherche du laboratoire COMETE. Ainsi, le projet CHRONOVEST réalisé au sein de ce laboratoire avait pour objectif de confirmer l'influence du système vestibulaire sur la rythmicité biologique et d'envisager la stimulation vestibulaire comme un agent de réentraînement des rythmes biologiques, tant chez l'animal que chez l'Homme, lorsque les rythmes se trouvent désynchronisés.

Ce projet s'est intéressé dans un premier temps aux effets d'une lésion vestibulaire chez l'animal sur la rythmicité biologique (Martin et al., 2014). Cette étude montre une perturbation des rythmes de la température et de l'activité motrice chez les rats vestibulo-lésés par rapport à une population de rats contrôle. Dans un second temps, ce projet a testé l'impact d'une déficience du système vestibulaire chez l'Homme sur les rythmes biologiques. L'étude des rythmes de patients vestibulo-déficients révèle un décalage de phase entre celui de la température et de l'activité/repos en comparaison avec une population contrôle (Martin et al., 2016). Ces travaux montrent également une activité motrice plus importante au cours de la période nocturne chez ces patients. Ces résultats confirment l'implication de la fonction vestibulaire dans la rythmicité biologique et ouvrent des perspectives quant à l'utilisation de la stimulation vestibulaire dans la resynchronisation des rythmes biologiques. Une troisième étude a montré que la stimulation vestibulaire réalisée par une stimulation d'hyperpesanteur

(2G) pendant une heure favorise la resynchronisation des rythmes biologiques chez l'animal dans un modèle d'avance de phase (Martin et al., soumis dans la revue Scientific Reports).

Ainsi, dans la continuité de ce projet, l'objectif de ce travail de thèse était de tester si la stimulation vestibulaire a un impact sur la rythmicité biologique chez l'Homme. Cette thèse permet de renforcer les résultats obtenus chez l'animal et de confirmer la possibilité d'utiliser la stimulation vestibulaire comme synchroniseur externe de l'horloge biologique.

Pour cela, le premier objectif secondaire de cette thèse était d'évaluer les effets de plusieurs types de stimulation vestibulaires : le fauteuil rotatoire et la Stimulation Vestibulaire Galvanique (SVG). La stimulation induite par un fauteuil rotatoire permet d'activer de manière plutôt naturelle le système vestibulaire en reproduisant les accélérations linéaires et angulaires de la tête. La SVG est une technique plus artificielle, car elle stimule directement les afférences vestibulaires et les cellules ciliées grâce à l'application d'un courant continu. Cependant, cette méthode de stimulation possède de nombreux avantages techniques comme la facilité de mise en place et d'utilisation.

Le deuxième objectif secondaire de cette thèse était de déterminer le type de protocole de stimulation (*i.e.* durée, intensité). Les protocoles sélectionnés s'appuient sur la littérature déjà existante pour la technique du fauteuil rotatoire (Denise, Etard, Zupan, & Darlot, 1996; Palla & Lenggenhager, 2014), et sur les protocoles d'une technique voisine de la SVG : la tDCS utilisée dans le traitement des troubles de l'humeur (Ertl & Boegle, 2019; Utz et al., 2010). La proximité des techniques de tDCS et de SVG, ainsi que la co-implication de certaines structures recevant des afférences vestibulaires dans le sommeil et l'humeur, nous ont naturellement conduites à évaluer les effets de cette stimulation sur l'humeur, en particulier l'anxiété. Les techniques de stimulation vestibulaire sont connues pour induire des symptômes du mal des transports (Denise et al., 1996; Dilda, MacDougall, & Moore, 2011; Quinn, MacDougall, & Colagiuri, 2015), il apparaissait donc nécessaire d'évaluer la tolérabilité des protocoles appliqués.

Pour répondre à ces objectifs, deux études mesurant les effets de deux techniques différentes de stimulation vestibulaire sur le rythme veille/sommeil enregistré indirectement par actimétrie ont été mises en place. La première comportait une

stimulation induite par un fauteuil rotatoire et la deuxième portait sur les effets d'un protocole de SVG. La tolérabilité des protocoles de stimulation appliqués a été mesurée avant et après chaque stimulation. Une troisième étude a permis de tester les effets d'un protocole de SVG sur le niveau d'anxiété chez l'Homme.

De manière à répondre aux objectifs fixés dans le cadre de ce travail de thèse, le manuscrit a été organisé sous forme de sept chapitres répartis en trois grandes parties. La partie I expose le cadre théorique qui amène à la problématique et aux hypothèses de cette thèse.

Le chapitre 1 comprend une description anatomique et fonctionnelle du système vestibulaire, ce qui permet de contextualiser ce travail et de saisir le fonctionnement des techniques de stimulation vestibulaire et notamment leurs différences.

Le chapitre 2 porte sur la rythmicité biologique : définition, modélisation, genèse et entraînement des rythmes. Le rythme veille/sommeil est présenté en détail dans ce chapitre.

Le chapitre 3 fait état des liens théoriques et des travaux déjà réalisés entre fonction vestibulaire, rythmes biologiques et humeur ce qui permet de formuler la problématique et les hypothèses de ce travail.

Le chapitre 4 présente la problématique et les hypothèses de cette thèse.

La partie II expose les trois études expérimentales de ce travail de thèse

Le chapitre 5 décrit l'étude sur les effets de la stimulation vestibulaire induite par un fauteuil rotatoire sur le rythme de l'activité motrice chez l'Homme.

Le chapitre 6 présente l'étude sur les effets de la SVG sur le rythme de l'activité motrice et la transition veille/sommeil chez l'Homme.

Le chapitre 7 décrit l'étude sur les effets d'un protocole de SVG sur le niveau d'anxiété chez l'Homme.

Enfin, la partie III comprend une discussion générale des résultats obtenus lors des différentes études expérimentales menées dans ce travail et des perspectives à mettre en place dans de futurs projets.

Partie I Cadre théorique

Chapitre 1 Le système vestibulaire

Véritable système de mesure et de guidage, le système vestibulaire périphérique constitue un organe sensoriel essentiel à certains réflexes visuels et posturaux. La première description détaillée date du XVII^{ème} siècle (Casseri 1610; Desai & Dua, 2014). En 1830, Flourens montra que la destruction des canaux et des conduits semi-circulaires du système vestibulaire périphérique chez le pigeon provoquait une déviation de la tête, des yeux et du corps dans le plan du canal détruit. Suite à ces travaux, Ménière établit en 1861 une corrélation entre les vertiges présentés par ses patients et des lésions de l'oreille interne. Au cours du XX^{ème} siècle, les recherches sur cette thématique se sont intensifiées grâce à l'utilisation des méthodes de stimulation vestibulaire et plus récemment grâce au couplage de la stimulation vestibulaire et de l'imagerie fonctionnelle. Ces travaux ont permis de mettre en lumière que les afférences vestibulaires au niveau du système nerveux central sont associées à d'autres informations sensorielles et qu'elles se projettent sur plusieurs aires corticales (Sakka & Vitte, 2004). Cette multiplicité des sites de projection démontre son implication dans de nombreuses fonctions (Jamon, 2014).

Le système vestibulaire est principalement connu pour son rôle dans l'équilibre postural et la stabilisation du regard grâce à la mise en jeu des réflexes vestibulo-oculaires, vestibulo-spinal et vestibulo-cervical (Angelaki, 2004; Purves et al., 2015). Il participe à la coordination, ainsi qu'aux processus de contrôle et d'apprentissage moteurs par l'intermédiaire des voies vestibulocérébelleuses. En outre, les afférences vestibulaires contribuent au maintien de l'homéostasie par leur implication dans la régulation des fonctions végétatives (*e.g.* pression artérielle) (Doba & Reis, 1974; Normand, Etard, & Denise, 1997; Yates, 1998), la minéralisation osseuse (LeBlanc, Spector, Evans, & Sibonga, 2007; Vignaux et al., 2013) et la rythmicité biologique (Fuller, Murakami, et Sulzman 1989). Les afférences vestibulaires participent aussi aux processus de mémoire et d'orientation spatiales grâce à des projections au niveau de l'hippocampe et du cortex (Besnard et al., 2012). Enfin, elles sont impliquées dans les processus émotionnels par l'intermédiaire de projections en direction de structures impliquées dans le contrôle de l'humeur et des troubles psychiatriques comme l'hypothalamus, l'amygdale ou encore les noyaux du raphé (Lopez, 2016).

Les techniques de stimulation vestibulaire permettent de tester l'intégrité du système vestibulaire grâce à l'étude des fonctions réflexes dans lesquelles il est impliqué. Elles trouvent aussi de nouvelles applications dans les travaux de chronobiologie et de neurosciences affectives, justifiés par des liens anatomiques et fonctionnels entre le système vestibulaire et les structures impliquées dans la rythmicité biologique et/ou le contrôle des émotions et de l'humeur. Quelques récents travaux montrent les effets de la stimulation vestibulaire sur la modulation de fonctions très élaborées comme les rythmes biologiques et l'humeur (Kompotis et al., 2019; Martin et al., 2014; Preuss, Hasler, & Mast, 2014; Winter et al., 2012). Une manière d'aborder l'étude des liens entre ces différentes fonctions (*i.e.* vestibulaire, chronobiologique, humeur) est d'en connaître les supports anatomiques et physiologiques, il sera ensuite possible de faire des choix de stimulation optimale du système vestibulaire et d'en étudier l'impact sur les rythmes biologiques et l'humeur.

1.1 Description anatomique et fonctionnelle du système vestibulaire

L'anatomie du système vestibulaire est complexe car il se subdivise en cinq organes sensoriels au niveau périphérique et comprend de nombreuses voies nerveuses de projections au niveau central. Dans cette première partie nous présenterons l'ensemble de ces récepteurs, leur mode de fonctionnement ainsi que les voies nerveuses et l'intégration des informations issues des capteurs vestibulaires.

1.1.1 Le système vestibulaire périphérique

1.1.1.1 *Le labyrinthe osseux et membraneux*

Situé dans la partie pétreuse de l'os temporal, le labyrinthe osseux renferme les organes sensoriels vestibulaires. Son architecture complexe comprenant plusieurs canaux interconnectés lui vaut son nom de labyrinthe. Il se compose d'une cavité centrale appelée le vestibule, dans lequel se rejoignent trois canaux semi-circulaires qui sont antérieur (supérieur), postérieur et latéral (horizontal) (Figure 1).

Le labyrinthe osseux est rempli de périlymphe et contient le labyrinthe membraneux, lui-même rempli par un liquide appelé endolymphe. Le système vestibulaire comporte deux types de structures dont les fonctions diffèrent : les organes otolithiques répondant aux accélérations linéaires de la tête ainsi qu'à sa position statique par rapport à l'axe de la pesanteur, et les canaux semi-circulaires sensibles aux accélérations angulaires dans les trois plans de l'espace. Les organes otolithiques,

dénommés utricule et saccule, sont recouverts sur une des faces internes d'un revêtement sensoriel épithélial de 2 à 3 mm de diamètre appelé macule otolithique. Les canaux semi-circulaires (antérieur, postérieur et horizontal) présentent trois crêtes ampullaires situées chacune dans les ampoules des canaux semi-circulaires qui contiennent les organes sensoriels. Le système vestibulaire périphérique est ainsi constitué de cinq organes sensoriels (Baloh & Honrubia, 2011; Bear, Connors, & Paradiso, 2015; Purves et al., 2015).

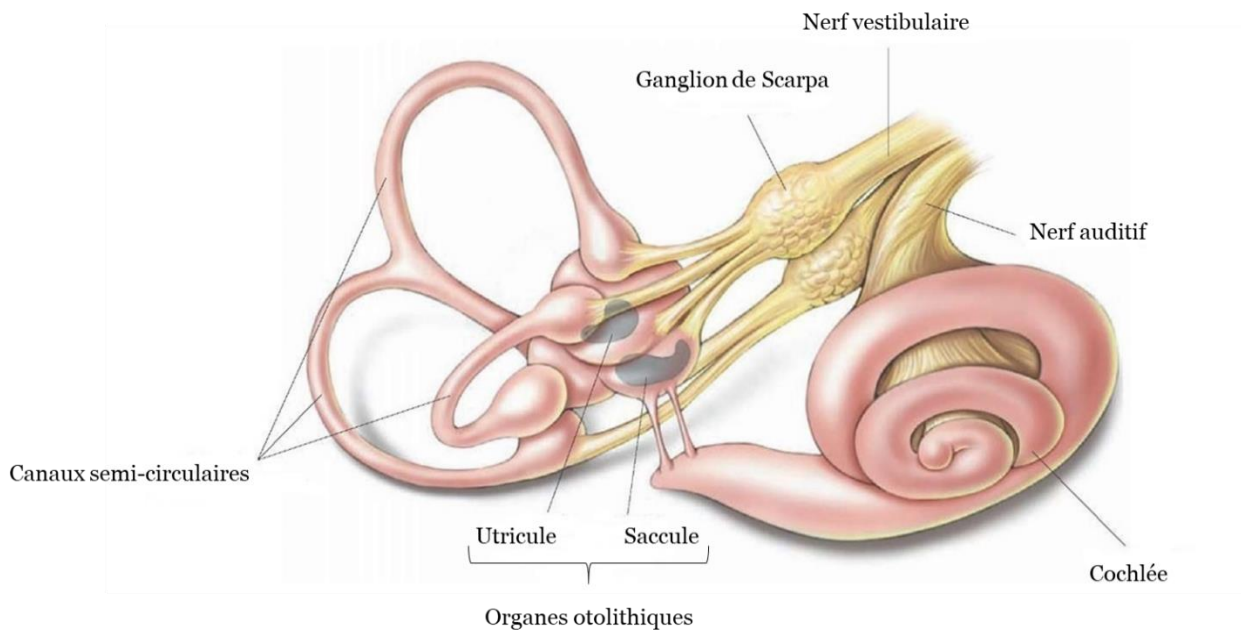


Figure 1 : Représentation de l'appareil vestibulaire et de la cochlée. D'après Bear, Connors, & Paradiso (2015).

1.1.1.2 Les cellules ciliées

Les revêtements épithéliaux des macules otolithiques ainsi que des crêtes ampullaires se composent de cellules sensorielles et de cellules de soutien. Ces cellules sensorielles sont des cellules ciliées (Figure 2 A). Les organes otolithiques et les canaux semi-circulaires ont pour rôle de transmettre les informations d'origine mécanique générées par les mouvements de la tête aux cellules ciliées. Ces cellules sont à l'origine du message nerveux qui chemine dans le nerf vestibulaire jusqu'aux noyaux vestibulaires. Les cils sont regroupés à leur extrémité apicale, et sont en contact avec l'endolymphe. Ils présentent un seul véritable cil appelé kinocil et un nombre variable de stéréocils (entre 30 et 100) rangés par longueur décroissante et reliés au kinocil (Figure 2 B).

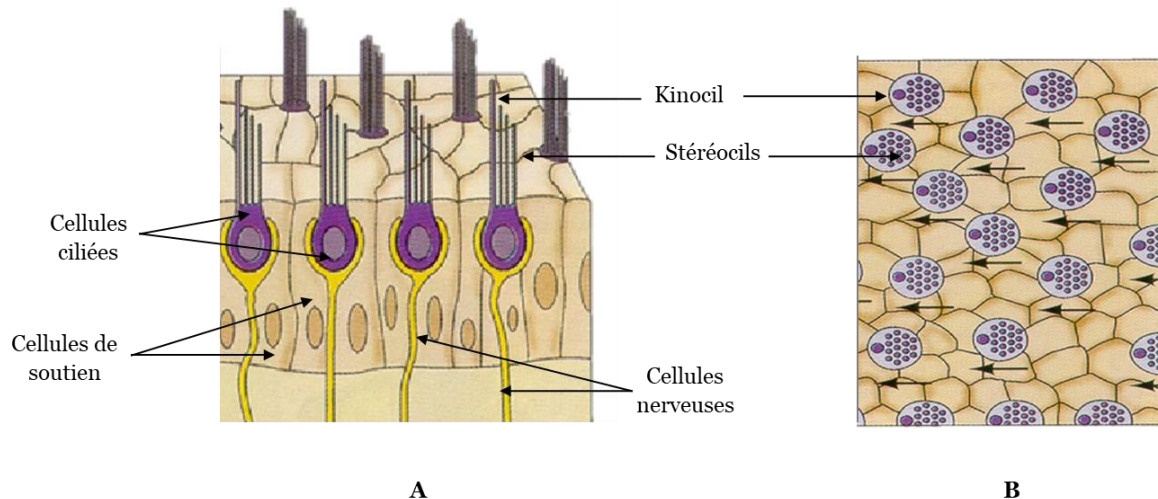


Figure 2 : Section transversale de cellules ciliées et de cellules de soutien (A). Touffes de cils vues du dessus (B). D'après Purves et al. (2015).

On distingue deux types de cellules ciliées :

- *Cellules de type I* : appelées aussi cellules piriformes, elles se situent principalement au sommet des crêtes ampullaires et au centre des macules.
- *Cellules de type II* : de forme rectangulaire, elles sont essentiellement localisées à la base des crêtes et à la périphérie des macules.

Selon leur catégorie les cellules ciliées ne sont pas reliées aux noyaux vestibulaires par les mêmes types de fibres nerveuses. Les fibres irrégulières du nerf vestibulocochléaire innervent les cellules de type II tandis que les fibres régulières sont reliées aux cellules de type I et II (Sakka & Vitte, 2004). Ces deux types de fibres nerveuses se distinguent en fonction de la régularité de leur décharge spontanée.

Les cellules ciliées présentent un potentiel de repos négatif. Selon le mouvement de la tête, il se produit un déplacement de la cupule (située dans les ampoules des canaux semi-circulaires) ou de la membrane otolithique provoquant ainsi un mouvement des stéréocils. Lorsque le déplacement des stéréocils est en direction du kinocil, il induit une dépolarisation libérant ainsi le neuromédiateur dans la fente synaptique qui génère un potentiel d'action dans la fibre afférente d'origine maculaire ou ampullaire. Au contraire, lorsque le mouvement des cils va dans la direction inverse au kinocil il se produit une hyperpolarisation.

1.1.1.3 Les canaux semi-circulaires

Situés de chaque côté de la tête, les canaux semi-circulaires sont remarquables par leur organisation tridimensionnelle (Figure 3). L'ensemble de six canaux forme un système de coordonnées physiques particulièrement adapté à la détection des rotations angulaires de la tête (Graf & Klam, 2006). On retrouve de chaque côté de la tête un canal latéral et deux canaux verticaux dont un antérieur et l'autre postérieur.

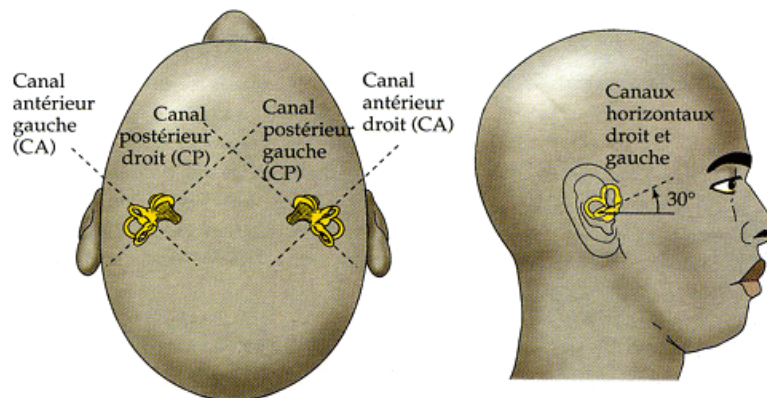


Figure 3 : Organisation fonctionnelle des canaux semi-circulaires. D'après Purves et al. (2015).

L'orientation des canaux semi-circulaires répond à trois principes fonctionnels (Graf & Klam, 2006) :

- une symétrie bilatérale, même si de nombreux travaux montrent qu'elle n'est pas parfaite (Ekdale, 2016).
- un mode opératoire réciproque. Lors d'une rotation de la tête, le canal ipsilatéral à la rotation est excité tandis que le canal controlatéral coplanaire est inhibé. Par exemple, lors d'une rotation de la tête vers la droite, les cellules ciliées du canal latéral droit seront dépolarisées tandis que celles du côté gauche seront hyperpolarisées. Ce fonctionnement en « push - pull » ou « excitation – inhibition » s'applique aux trois canaux (Baloh & Honrubia, 2011; Bear, Connors, & Paradiso, 2015; Graf & Klam, 2006; Purves et al., 2015; Sakka & Vitte, 2004).
- une orthogonalité mutuelle des canaux, angles de 90° entre les différents plans.

L'ampoule située à la base de chacun des canaux semi-circulaires contient une crête ampullaire dans laquelle se situent les cellules ciliées. Les touffes de cils qui coiffent les crêtes ampullaires sont prises dans une masse gélatineuse translucide appelée cupule.

Cette dernière s'étend de la crête ampullaire jusqu'au sommet de l'ampoule constituant ainsi une barrière flexible que ne peut franchir le liquide endolympatique (Figure 4 A).

Par son inertie, l'endolymphe tend à rester sur place lors d'un mouvement de rotation de la tête. Cette immobilité correspond à un flux de l'endolymphe en sens inverse par rapport au sens de rotation de la tête. La cupule est donc soumise à des torsions exercées par les mouvements de l'endolymphe (Figure 4 B). Cette force de cisaillement au niveau de la cupule induit un déplacement des cils qu'elle contient et entraîne une dépolarisation ou une hyperpolarisation selon le côté concerné. Chaque canal semi-circulaire forme une paire avec son homologue situé de l'autre côté de la tête et dont les cellules ciliées sont orientées en sens inverse (Baloh & Honrubia, 2011; Bear, Connors, & Paradiso, 2015; Graf & Klam, 2006; Purves et al., 2015; Sakka & Vitte, 2004).

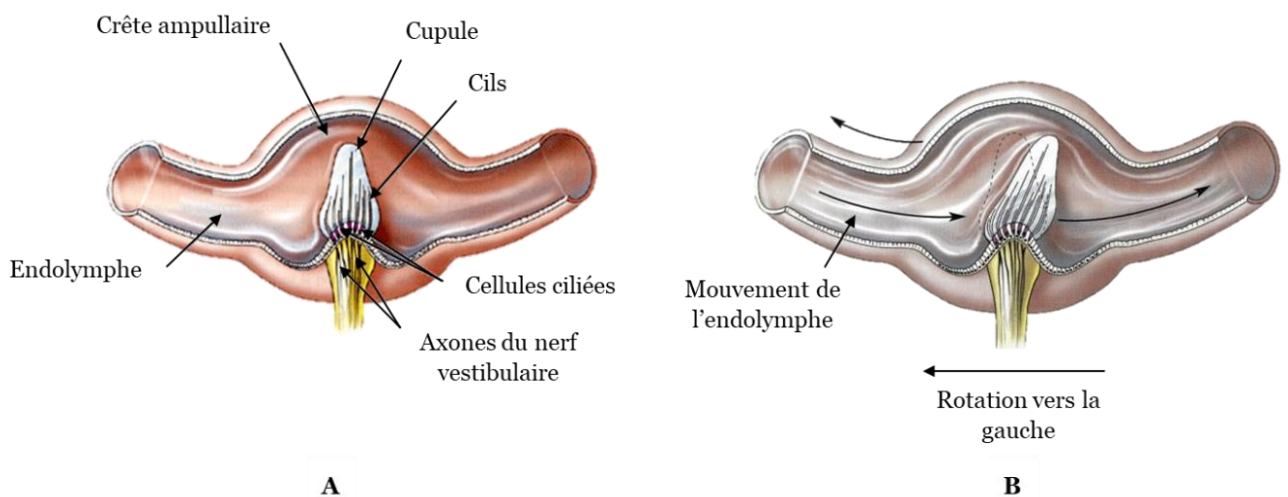


Figure 4 : Représentation de la crête ampullaire d'un canal semi-circulaire (vue en coupe. **A** : lorsque la tête est immobile, **B** : lors d'une accélération angulaire de la tête vers la gauche D'après Bear, Connors, et Paradiso (2015).

1.1.1.4 Les organes otolithiques : l'utricule et le saccule

Les organes otolithiques permettent la perception des déplacements et des accélérations linéaires de la tête. L'utricule et le saccule répondent à des accélérations linéaires de la tête s'exerçant, respectivement, dans le plan horizontal et dans le plan vertical. Comme dans les ampoules des canaux semi-circulaires, les cellules ciliées des macules otolithiques sont prises dans une épaisse membrane gélatineuse, la

membrane otolithique (Figure 5). De petits cristaux de carbonate de calcium appelés otolithes, étymologiquement « pierres d'oreille » sont enchâssés à la surface de cette membrane qu'ils alourdissent considérablement, par rapport aux structures et liquides situés autour.

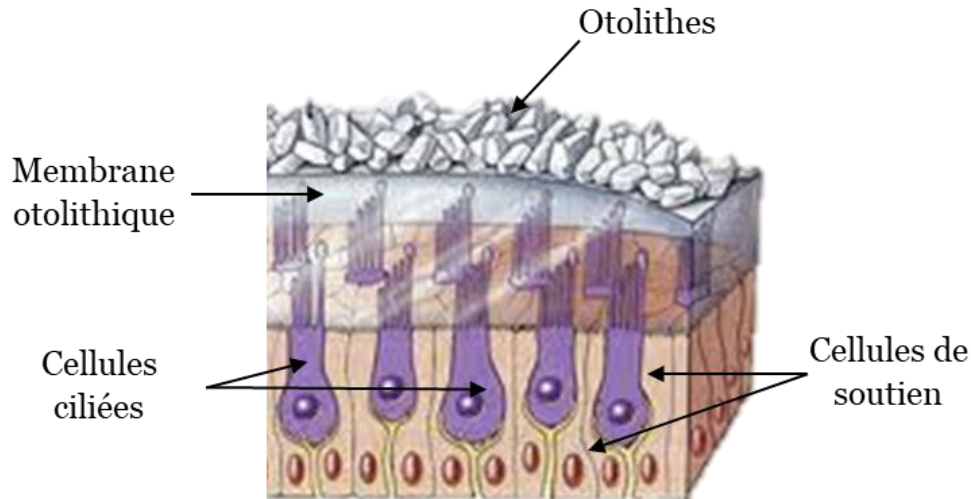


Figure 5 : Section transversale de la macula utriculaire. D'après Purves et al. (2015).

Lors d'une inclinaison de la tête, les otolithes solidaires de cette membrane entraînent son déplacement par rapport à l'épithélium sensoriel. La force de cisaillement ainsi créée entre la macula et la membrane otolithique provoque un déplacement des cils et engendre une dépolarisation ou une hyperpolarisation des cellules ciliées selon le sens de déplacement (Figure 6).

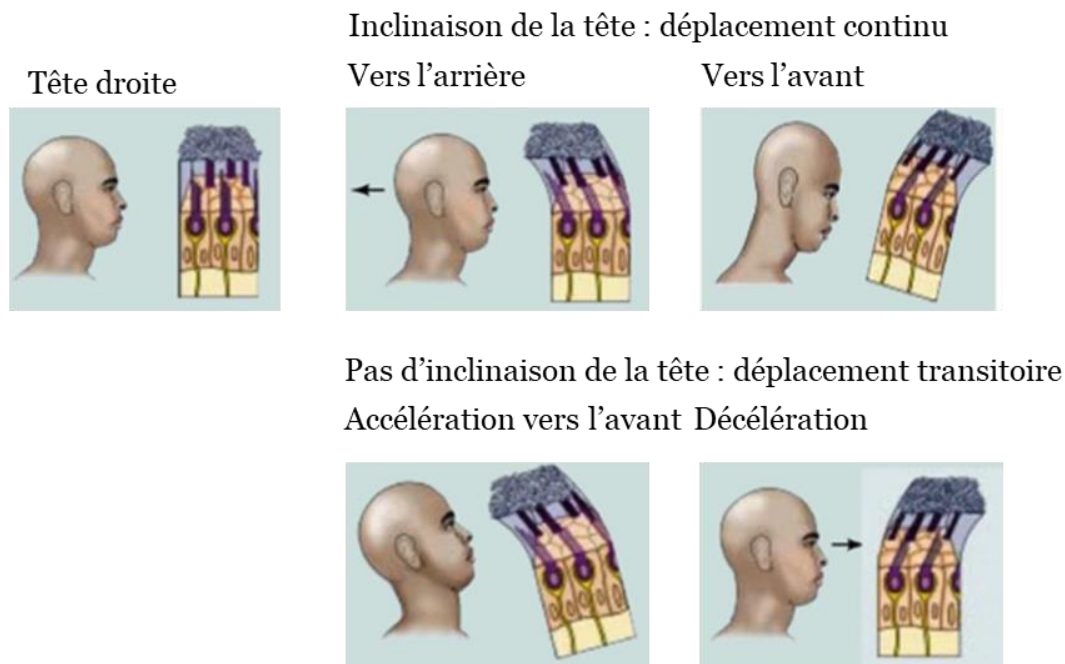


Figure 6 : Déplacements de la membrane otolithique et de la macula en fonction des forces agissant sur la tête. D'après Purves et al. (2015).

Contrairement aux cellules ciliées contenues dans les ampoules des canaux semi-circulaires, celles des macules otolithiques n'ont pas la même direction. Elles sont orientées par rapport à la striola qui divise en deux parties égales l'épithélium sensoriel (Figure 7). Ces deux surfaces présentent une polarisation inversée, l'inclinaison de la tête dans un sens va donc exciter une partie des cellules ciliées et inhiber l'autre. Ce fonctionnement permet une perception fine des mouvements d'inclinaison et de translation de la tête dans toutes les directions, même en l'absence d'informations visuelles. Bien que l'utricule soit spécialisé dans les mouvements horizontaux et le saccule dans les mouvements verticaux, la conjugaison de leurs actions permet d'avoir une perception fine des forces linéaires qui agissent sur la tête dans l'espace tridimensionnel.

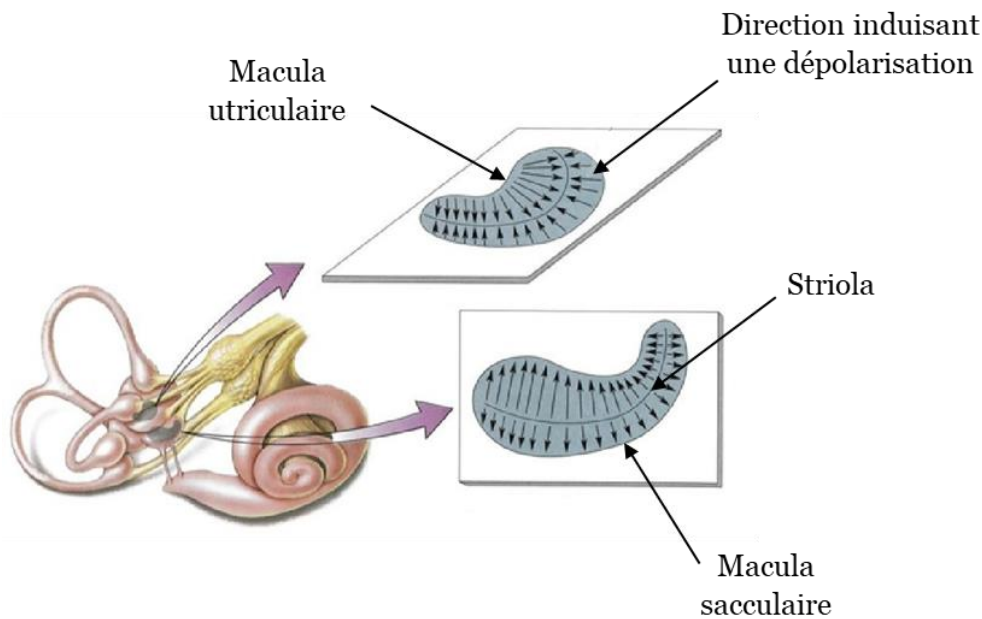


Figure 7 : Orientation de la macula au niveau de l'utricule (en haut) et du saccule (en bas). D'après Bear, Connors, et Paradiso (2015).

1.1.2 Le nerf vestibulocochléaire

Environ vingt mille neurones bipolaires constituent le nerf vestibulocochléaire ou nerf VIII. Les corps cellulaires sont localisés dans le ganglion de Scarpa situé dans le fond du méat acoustique interne. Le ganglion vestibulaire se divise en deux parties distinctes : vestibulaire supérieure ou ganglion vestibulaire et vestibulaire inférieur (de Boettcher). Les informations vestibulaires originaires des canaux semi-circulaires et des organes otolithiques empruntent le nerf VIII pour gagner directement le tronc cérébral et le cervelet qui interviennent dans le calcul de la position et du déplacement de la tête.

Le nerf vestibulocochléaire assure la transmission des informations vestibulaires en direction des noyaux vestibulaires médian et latéral du tronc cérébral (Figure 8) (Bear, Connors, et Paradiso 2015). Les noyaux vestibulaires représentent un véritable centre d'intégration sensoriel avec des afférences provenant du cervelet mais aussi des systèmes sensoriels somatique et visuel (Bear, Connors, et Paradiso 2015).

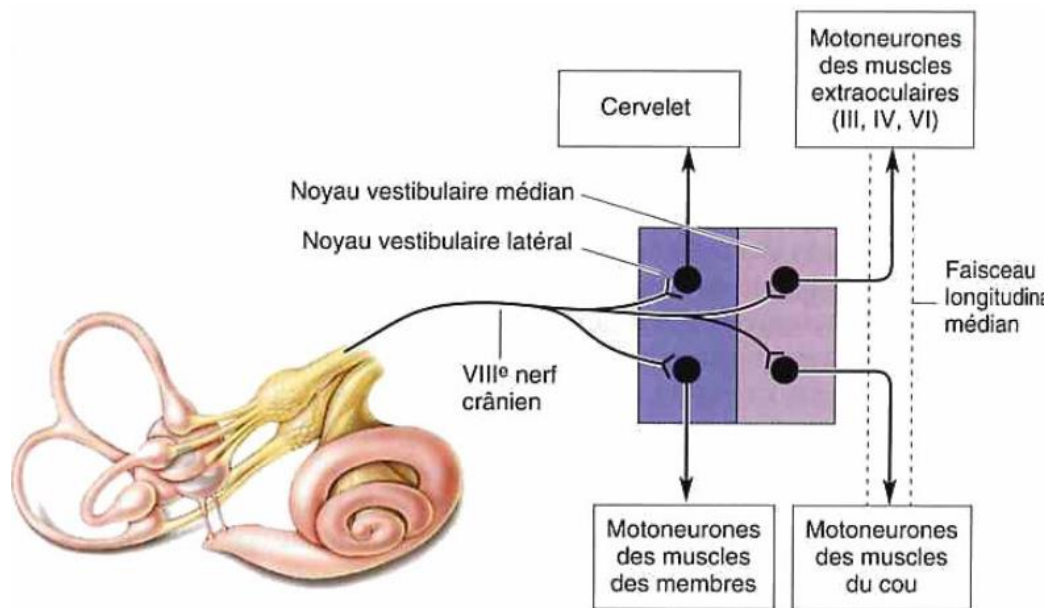


Figure 8 : Représentation des projections vestibulaires centrales des noyaux médian et latéral à partir des afférences périphériques. D'après Bear, Connors, et Paradiso (2015).

1.1.3 Les voies vestibulaires centrales et aires de projection cérébrales

Les noyaux vestibulaires sont situés dans le tronc cérébral, au niveau du plancher latéral du quatrième ventricule. Ils se divisent en quatre groupes : un noyau rostral (supérieur ou de Betcherew), un noyau inférieur ou descendant, un noyau latéral (de Deiters) et un noyau médial (de Schwalbe) (Barmack, 2003). Il a également été dénombré une dizaine de petits noyaux satellites (Sakka & Vitte, 2004). Les différents groupes de noyaux ne reçoivent pas les mêmes afférences, on distingue une certaine prédominance selon leur origine.

Le noyau rostral reçoit des informations émanant des canaux semi-circulaires. Il envoie des messages afférents en direction des noyaux moteurs des muscles extraoculaires. Il joue un rôle essentiel dans la transmission des signaux nerveux à l'origine des mouvements oculaires suite à une stimulation des canaux semi-circulaires.

Le noyau médial reçoit des afférences ampullaires provenant des canaux semi-circulaires. Il projette *via* le faisceau longitudinal médian vers les motoneurones des muscles du tronc, du cou et le nerf oculomoteur. Il intervient principalement dans des mouvements associant la tête, la nuque et les yeux.

Le noyau latéral reçoit des entrées maculaires issues des organes otolithiques. Il projette à son tour *via* le faisceau vestibulospinal vers les motoneurones des muscles des membres inférieurs intervenant dans le maintien de la posture du corps. Le noyau latéral est donc très impliqué dans le maintien de la posture érigée.

Le noyau inférieur reçoit principalement des afférences maculaires et projette au niveau du cervelet, de la formation réticulée et du faisceau vestibulospinal.

Les quatre groupes de noyaux vestibulaires sont interconnectés entre eux mais aussi avec les groupes de noyaux contralatéraux grâce à des fibres commissurales reliant les noyaux droit et gauche. (Barmack, 2003; Bear, Connors, & Paradiso, 2015; Büttner-Ennever, 1999; Kahle et al., 2002; Purves et al., 2015).

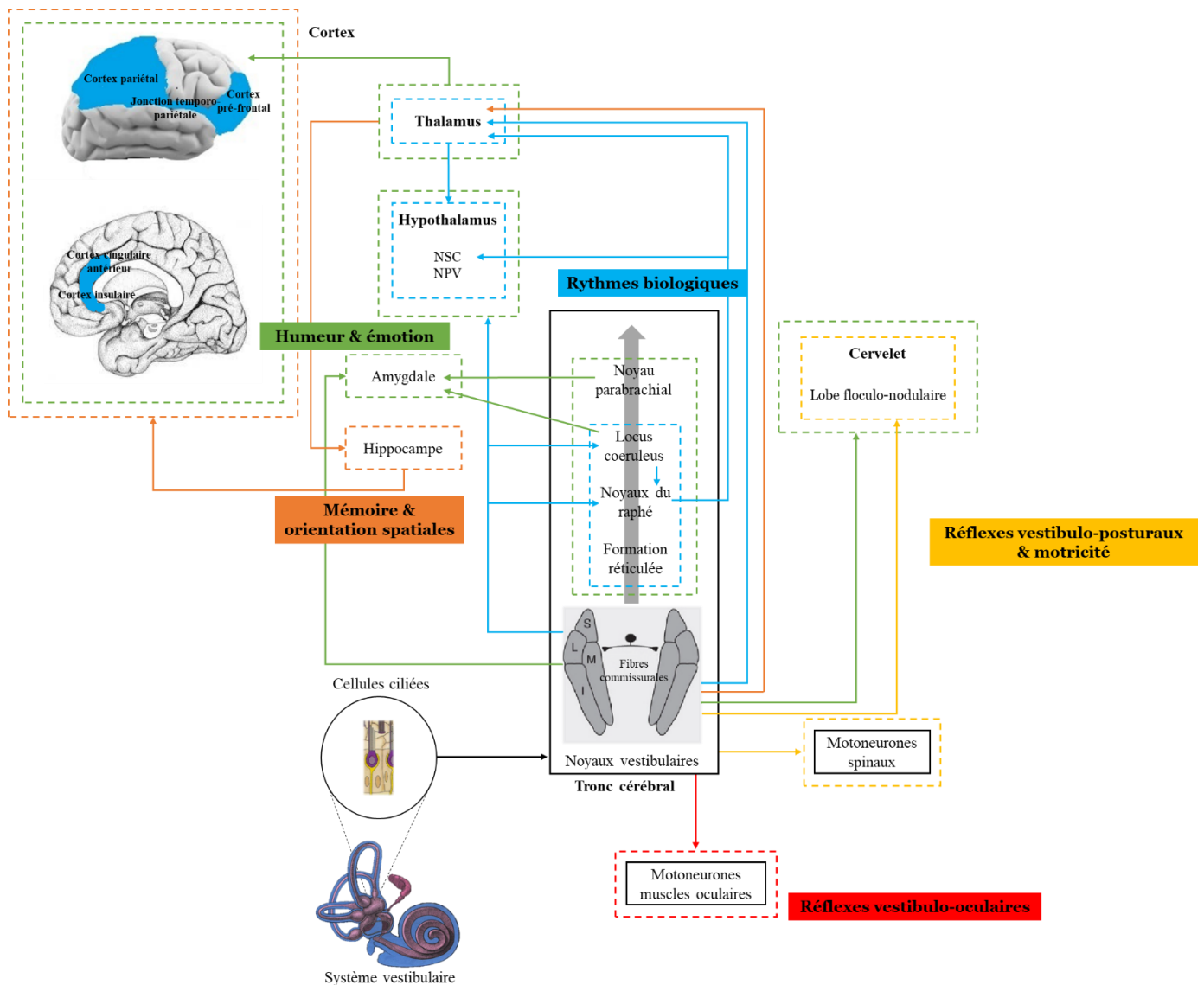
Les informations vestibulaires présentes au niveau des noyaux vestibulaires sont associées à d'autres informations sensorielles, principalement proprioceptives mais aussi visuelles. On parle alors d'informations intégrées. Ces informations convergent ensuite en direction des motoneurones des muscles oculaires et spinaux ainsi que vers le cervelet. Elles sont essentielles à la réalisation des fonctions réflexes oculaires, posturales et dans la motricité pour lesquelles le système vestibulaire est traditionnellement connu. Nous emploierons ici l'expression de fonctions « sensitivo-motrices » du système vestibulaire. Cependant, plus récemment, des études ont mis en évidence le rôle du système vestibulaire dans d'autres fonctions très différentes nommées ici « fonctions non perceptives et non motrices » (Besnard et al., 2018; Gurvich, Maller, Lithgow, Haghgooie, & Kulkarni, 2013; Lopez, 2016). En effet, les afférences vestibulaires participent à des fonctions plus complexes comme la minéralisation osseuse (Vignaux et al., 2013; Wronski, Morey-Holton, & Jee, 1981), les fonctions végétatives (Normand et al., 1997; Yates, 1998) et la rythmicité biologique (Fuller et al., 1989). Elles contribuent également aux processus de mémoire et d'orientation spatiales par des projections en direction de l'hippocampe et du cortex (Cullen & Taube, 2017). Il n'existe pas de cortex vestibulaire primaire chez l'Homme. Les afférences vestibulaires sont principalement projetées au niveau de la jonction temporo-pariétale (Dieterich & Brandt, 2008). En revanche ce terme est employé chez l'animal et désigne majoritairement le cortex vestibulaire pariéto-insulaire (Dieterich & Brandt, 2008). Les voies vestibulaires projettent aussi en direction de structures corticales impliquées dans l'humeur, le contrôle des émotions et les troubles psychiatriques (Gurvich et al., 2013; Hilber et al., 2019). Les fonctions sensitivo-

motrices du système vestibulaire ainsi que les fonctions non perceptives et non motrices dans lesquelles les afférences vestibulaires prennent part sont présentées dans la partie suivante.

1.2 Fonctions sensitivo-motrices et fonctions non perceptives et non motrices du système vestibulaire

Nous aborderons dans un premier temps les fonctions sensitivo-motrices du système vestibulaire. Ces fonctions impliquent directement et essentiellement les informations vestibulaires. Elles concernent les réflexes et la motricité. Dans un second temps nous présenterons les fonctions non perceptives et non motrices du système vestibulaire. Ces fonctions apparaissent plus tardivement dans la littérature scientifique et impliquent, dans une moindre mesure, les afférences vestibulaires. Les informations issues des noyaux vestibulaires sont projetées sur de nombreuses aires et structures au niveau central incluant ainsi, le système vestibulaire dans de nombreuses fonctions.

Nous partirons d'un modèle neuro-anatomique et fonctionnel repris de Gurvich et al. (2013) afin de présenter ces fonctions (Figure 9). Cette partie ne constitue pas une liste exhaustive des fonctions impliquant les informations vestibulaires.



Légende :

- Réflexes vestibulo-oculaires
- Mémoire & orientation spatiales
- Réflexes vestibulo-posturaux & motricité
- Humeur & émotions
- Rythmes biologiques

NSC : Noyaux suprachiasmatiques ; NPV : Noyau paraventriculaire ; S, M, L, I : Noyaux vestibulaires supérieur, médial, latéral, inférieur.

Figure 9 : Modèle neuro-anatomique et fonctionnel du système vestibulaire. Adapté de Gurvich et al. (2013).

1.2.1 Les fonctions sensitivo-motrices

1.2.1.1 Les réflexes oculaires

Le réflexe vestibulo-oculaire (RVO) favorise la conservation d'une image stable sur la rétine et la focalisation sur un point d'intérêt en dépit des mouvements de la tête. C'est une fonction primordiale du système vestibulaire, nécessaire à une vision correcte (Grossman et al., 1989; Raphan et al., 2001). Les afférences vestibulaires nécessaires à ce réflexe se projettent directement sur les motoneurones des muscles oculaires. Le RVO détecte les rotations de la tête et déclenche en réponse un mouvement compensatoire des yeux dans la direction opposée (Bear, Connors, & Paradiso, 2015). Le RVO est reconnaissable par un nystagmus physiologique, qui correspond à une succession de phases dans lesquelles l'œil se déplace lentement dans le sens contraire au mouvement de la tête et de phases rapides de recentrage de l'œil dans la direction du mouvement par une saccade oculaire (Figure 10) (Purves et al., 2015). Il existe deux composantes du RVO qui dépendent de l'origine du signal dans le labyrinthe :

- Le réflexe canaliculo-oculaire aussi appelé RVO angulaire, il est initié par les canaux semi-circulaires et répond aux accélérations angulaires de la tête.
- Le réflexe otolitho-oculaire ou RVO linéaire dont l'origine est une stimulation des organes otolithiques. Il est sensible aux accélérations linéaires comme la gravité.

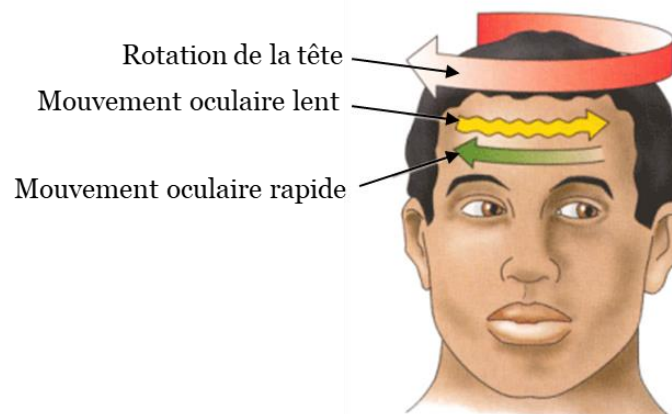


Figure 10: Schéma du nystagmus physiologique suite à une rotation de la tête.

D'après Purves et al. (2015).

1.2.1.2 *Les réflexes posturaux, la motricité et la perception de la verticale subjective*

Les projections descendantes des noyaux vestibulaires jouent un rôle essentiel dans les ajustements posturaux de la tête et du corps en réponse à des accélérations linéaires et angulaires de la tête grâce aux réflexes vestibulo-cervical et vestibulo-spinal (Peterson & Richmond, 1988). Ces réflexes sont capitaux dans le maintien de l'équilibre et de la posture verticale (Cohen & Kimball, 2008; Horak, Nashner, & Diener, 1990).

Au niveau anatomique, les fibres issues des noyaux vestibulaires médian et latéral atteignent les motoneurones des muscles de la nuque et des muscles extenseurs anti-gravitaires grâce aux faisceaux vestibulo-spinaux médian et latéral (Bear, Connors, & Paradiso, 2015; Büttner-Ennever, 1999; Purves et al., 2015).

Comme représenté dans la Figure 9, le cervelet reçoit des afférences vestibulaires, en particulier le lobe floculo-nodulaire (Jamon, 2014). Cette structure joue un rôle prépondérant dans la coordination motrice, le contrôle moteur ainsi que l'apprentissage moteur. L'implication du système vestibulaire dans ces fonctions est soutenue par des communications réciproques directes et indirectes entre les noyaux vestibulaires et le cervelet (Jamon, 2014).

La fonction vestibulaire est également impliquée dans la perception de la verticale subjective. Cette dernière se définit comme l'estimation individuelle de la verticale physique. Elle reflète indirectement la fonction otolithique bien qu'elle soit le fruit d'une intégration multisensorielle complexe (*i.e.* information visuelle, vestibulaire et somatosensorielle).

La perception de la verticale est évaluée grâce au test de la verticale visuelle subjective. Lors de ce test, le participant est placé debout, dans le noir, face à un mur sur lequel est affiché une baguette lumineuse. Cette baguette est présentée selon un angle d'inclinaison par rapport à la verticale (*e.g.* -40, 20, 30, -20, 10, le signe moins indiquant une inclinaison de la baguette vers la gauche). Le sujet reçoit pour consigne de replacer la baguette à la verticale. L'angle d'erreur par rapport à la verticale est ainsi enregistré à chaque présentation d'un stimulus.

1.2.2 Les fonctions non perceptives et non motrices

1.2.2.1 La rythmicité biologique

Avant de présenter les différentes structures impliquées dans cette fonction et leurs connexions avec le système vestibulaire, il est important de définir la notion de rythme biologique. Les rythmes biologiques sont des variations périodiques prévisibles dans le temps, de processus biologiques et physiologiques (*e.g.* température, sécrétions hormonales) (Haffen & Sechter, 2006a). Cette rythmicité est une propriété fondamentale des êtres vivants.

D'après la Figure 9 ci-dessus, il existe un certain nombre de connexions entre les voies vestibulaires et les différentes structures impliquées dans les rythmes biologiques. La première est la formation réticulée située au niveau du tronc cérébral (Brodal, 1972). Elle est principalement impliquée dans les mécanismes de veille (Moruzzi & Magoun, 1949). Cette connexion laisse supposer l'implication des afférences vestibulaires dans la rythmicité biologique en particulier le rythme veille/sommeil.

Chez les mammifères, l'horloge biologique centrale à l'origine des rythmes biologiques circadiens est située dans les NSC de l'hypothalamus (Klein, Moore, & Reppert, 1991). Ces noyaux sont en charge de la genèse et du maintien de la rythmicité biologique circadienne. Cependant, cette horloge biologique dont la période diffère légèrement de 24h a besoin d'être calibrée par des synchroniseurs externes afin de rester en harmonie avec l'environnement extérieur (Czeisler et al., 1999; Gronfier, Wright, Kronauer, & Czeisler, 2007). Chez l'Homme, le synchroniseur le plus puissant est la lumière (Duffy & Wright, 2005). Néanmoins, la littérature a également démontré l'influence de synchroniseurs non photiques comme l'activité physique, les activités sociales et récemment la stimulation vestibulaire (Buxton, Lee, L'Hermite-Baleriaux, Turek, & Van Cauter, 2003; Martin et al., 2016). L'implication du système vestibulaire est soutenue par des connexions neuro-anatomiques indirectes entre les noyaux vestibulaires et les NSC, principalement médiées par le thalamus. Certaines voies effectuent d'abord un relais au niveau des noyaux du raphé ou du locus coeruleus (Horowitz, Blanchard, & Morin, 2004).

De plus, des liens fonctionnels soutiennent l'influence des afférences vestibulaires dans la rythmicité circadienne. Suite à une lésion vestibulaire chez le rat, il a été observé une altération des rythmes de la température et de l'activité locomotrice (Martin et al., 2014). On démontre une perturbation du rythme circadien de l'activité motrice chez

une population de patients aréflexiques vestibulaires bilatéraux en comparaison à des sujets sains (Martin et al., 2016). Enfin, la stimulation vestibulaire serait capable d'influencer le cycle veille/sommeil en particulier la transition entre ces deux états ainsi que l'architecture du sommeil (Bayer et al., 2011; Kompotis et al., 2019).

Cette fonction sera abordée en détail dans le chapitre 3.

1.2.2.2 La mémoire et l'orientation spatiale

Bien que les connexions anatomiques entre les noyaux vestibulaires et l'hippocampe ne soient pas complètement connues, la littérature suppose que les afférences vestibulaires font un relais au niveau du thalamus avant de se projeter sur l'hippocampe grâce à différentes voies (Cullen & Taube, 2017). Les informations spatiales relayées par les systèmes visuel, somesthésique et vestibulaire sont capables de moduler l'activité des neurones de l'hippocampe (Horii, Russell, Smith, Darlington, & Bilkey, 2004). Ainsi, les processus d'orientation et de mémoire spatiales sont influencés par les afférences vestibulaires comme démontré chez le rongeur et l'Homme (Baek et al., 2010; Ventre-Dominey, Nighoghossian, & Denise, 2005). Des études chez le rat montrent une diminution des performances de mémoire spatiale suite à une lésion du système vestibulaire (Zheng, Goddard, Darlington, & Smith, 2009). Chez les patients aréflexiques vestibulaires, cette baisse de performance s'accompagne d'une atrophie de l'hippocampe au niveau dorsal de 16,9% (Brandt et al., 2005). Les projections vestibulaires en direction du cortex participent aussi à ces fonctions (Dieterich & Brandt, 2008).

1.2.2.3 L'humeur et les réponses émotionnelles

De nombreuses structures et aires corticales impliquées dans le contrôle de l'humeur, les réponses émotionnelles et les maladies psychiatriques ont été recensées. Nombre d'entre elles reçoivent des afférences vestibulaires comme le cervelet, le noyau parabrachial, l'amygdale, le locus coeruleus, l'hypothalamus et le cortex. Certaines de ces structures ont déjà été évoquées dans les fonctions présentées précédemment. Avant d'étudier plus en détail ces connexions anatomiques, il est important de définir les concepts d'émotion et d'humeur car ils sont parfois employés de manière interchangeable dans la littérature :

L'émotion « est une réaction violente et passagère, déclenchée par une perception inhabituelle ou par une réminiscence brutale interrompant l'action en cours. Elle s'exprime par des expressions corporelles, des manifestations végétatives ou parfois par un dérèglement intellectuel » (Corson, 2002; Serratrice, 2005).

L'humeur se définit comme un état plus durable mais moins intense que les émotions (Corson, 2002). Les exemples courant d'humeur sont la dépression, l'élation, la colère et l'anxiété (DSM V, American Psychiatric Association, 2013).

Il apparaît nécessaire de définir aussi le concept d'anxiété car il sera au cœur de l'étude 3 « Impact de la stimulation vestibulaire galvanique sur le niveau d'anxiété ». L'anxiété est « une anticipation craintive d'un danger ou d'un malheur à venir accompagnée d'un sentiment de dysphorie ou de symptômes somatiques de tension » (DSM V, American Psychiatric Association, 2013).

Comme représenté dans la Figure 9, de nombreuses structures recevant des projections vestibulaires sont impliquées dans l'humeur et les réponses émotionnelles comme le cervelet, la formation réticulée, le noyau parabrachial, l'amygdale, le locus coeruleus, les noyaux du raphé, l'hypothalamus et le cortex.

Les recherches sur le cervelet humain montrent qu'il existe une organisation topographique de cette structure avec une séparation partielle de ses fonctions selon la zone considérée (Hilber et al., 2019). Ainsi, la partie antérieure est en lien avec les fonctions sensorimotrices tandis que la partie postérieure contribue à des processus de haut niveau comme les émotions (Turner et al., 2007). Les informations vestibulaires qui parviennent au cervelet permettent une véritable coopération entre le système vestibulaire et le cervelet dans la genèse des réponses émotionnelles comme évoqué dans la revue de Hilber et al. (2018).

Au niveau du tronc cérébral plusieurs structures interviennent dans l'émotion comme la formation réticulée car un certain niveau de vigilance est nécessaire pour créer celle-ci (Serratrice, 2005). On note également la participation du noyau parabrachial qui constitue un substrat anatomique majeur dans les réponses de peur et d'anxiété. Ce noyau envoie des projections en direction d'une structure sous corticale : « l'amygdale », considérée comme le véritable siège de nos émotions. Des informations vestibulaires parviennent au locus coeruleus (Manzoni, Pompeiano, Barnes, Stampacchia, & d'Ascanio, 1989), lui aussi relié à l'amygdale et impliqué dans la réponse au stress (Besnard et al., 2018).

De plus, les afférences vestibulaires seraient impliquées dans les troubles psychiatriques comme la dépression et l'anxiété grâce à des connexions avec le système sérotoninergique. Les noyaux du raphé, en particulier le noyau dorsal, envoient des projections sérotoninergiques et non sérotoninergiques aux noyaux vestibulaires (Kalén, Karlson, & Wiklund, 1985). Ils reçoivent aussi des projections vestibulaires. L'hypothalamus est un acteur majeur des réponses émotionnelles et constitue une structure cible des afférences vestibulaires. Il est impliqué dans les réponses au stress et influe sur le système nerveux végétatif (SNV) modulant ainsi les manifestations physiques des réponses émotionnelles (*e.g.* transpiration, palpitations).

Comme évoqué précédemment, il n'existe pas de cortex vestibulaire primaire chez l'Homme (Brandt & Dieterich, 1999). Les afférences vestibulaires sont d'abord relayées au niveau du thalamus avant d'être projetées au niveau du cortex. On recense de nombreuses zones de projections des afférences vestibulaires comme la jonction temporo-pariétale, le cortex cingulaire antérieur, le cortex insulaire et le cortex préfrontal (Akbarian, Grüsser, & Guldin, 1994; Bottini et al., 1994; Bush, Luu, & Posner, 2000). Ces multiples aires de projection impliquent les afférences vestibulaires dans de nombreuses fonctions comme l'orientation et la perception (cortex pariétal), la représentation interne de la gravité (cortex temporal), l'humeur et les émotions (cortex cingulaire antérieur, cortex insulaire, cortex préfrontal).

L'implication des afférences vestibulaires dans les réponses émotionnelles est par ailleurs soutenue par des liens fonctionnels. Ainsi, une grande prévalence des troubles psychiatriques est présente chez les patients avec un dysfonctionnement vestibulaire (Best, Eckhardt-Henn, Tschan, & Dieterich, 2009; Eagger, Luxon, Davies, Coelho, & Ron, 1992; Lopez, 2016). Il apparaît que la stimulation vestibulaire serait capable de moduler l'humeur et d'impacter positivement le niveau de dépression et d'anxiété. Cette fonction sera présentée dans le chapitre 3.

Conclusion :

Le modèle neuro-anatomique et fonctionnel détaillé précédemment (Figure 9) permet de comprendre toute la complexité des fonctions sensitivo-motrices ainsi que non perceptives et non motrices du système vestibulaire. Certaines zones cibles des afférences vestibulaires peuvent être impliquées dans plusieurs fonctions à la fois comme le cervelet, l'hypothalamus ou les noyaux du raphé.

L'implication des afférences vestibulaires aux points de vue anatomique et fonctionnel dans la rythmicité biologique et dans l'humeur sera détaillée dans le chapitre 3 de ce manuscrit. Nous présenterons également les effets de la stimulation vestibulaire sur ces deux fonctions non perceptives et non motrices. Ce dernier aspect représente le cœur de cette thèse. En effet, les relations anatomiques et fonctionnelles entre le système vestibulaire et les deux fonctions citées précédemment ouvrent des perspectives quant à l'utilisation de la stimulation vestibulaire pour moduler ces fonctions. Quelques recherches se sont intéressées à l'impact de la stimulation vestibulaire sur les rythmes biologiques et sur l'humeur. Cependant, elles demeurent peu nombreuses et nécessitent d'être confirmées. Ces recherches laissent de nombreuses questions en suspens.

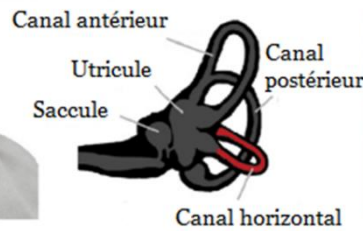
Nous allons à présent introduire les différentes techniques de stimulation vestibulaire afin de comprendre la raison de leur utilisation dans les études expérimentales, la manière dont elles stimulent le système vestibulaire et leurs avantages.

1.3 Les méthodes de stimulation vestibulaire

Dans le cadre de la recherche scientifique la stimulation vestibulaire permet de créer une stimulation artificielle du système vestibulaire afin d'évaluer certaines fonctions réflexes (*e.g.* RVO). Elle peut aussi être utilisée comme outil de stimulation dans le but de tester son effet sur les variables d'intérêt. C'est dans cette deuxième optique que nous avons mobilisé les techniques de stimulation vestibulaire dans les études présentées dans la partie II de ce manuscrit.

Plusieurs méthodes de stimulation vestibulaire existent : calorique, induite par le son, magnétique, galvanique, le fauteuil rotatoire, l'hexapode et le lit à bascule. Ces méthodes permettent d'activer le système vestibulaire périphérique en partie ou dans son ensemble, ou d'atteindre directement les afférences du nerf vestibulocochléaire. Ces différentes techniques ainsi que les composants du système vestibulaire qu'elles stimulent sont synthétisées dans la Figure 11:

Stimulation vestibulaire calorique



Stimulation vestibulaire galvanique



Stimulation vestibulaire induite par le son



Lit à bascule



Stimulation vestibulaire magnétique



Fauteuil rotatoire



Hexapode



Figure 11 : Illustration des différentes techniques de stimulation vestibulaire et des composants du système vestibulaire activés. Les stimulations principales sont représentées en rouge et les stimulations secondaires en jaune orangé. D'après Ertl et Boegle (2019).

Les méthodes de stimulation activent soit le système vestibulaire périphérique en créant des accélérations qui reproduisent les mouvements de la tête (fauteuil rotatoire, hexapode, lit à bascule), ou en mimant les mouvements du liquide endolymphatique lors d'une rotation de la tête (*i.e.* stimulations calorique et magnétique), soit le nerf vestibulocochléaire grâce à l'application d'un courant électrique (SVG) (Palla & Lenggenhager, 2014). Ces différentes techniques de stimulation peuvent être associées à des techniques d'exploration comme l'électroencéphalographie (EEG) ou l'imagerie

à résonance magnétique fonctionnelle (Ertl & Boegle, 2019). Les techniques du fauteuil rotatoire et de la SVG utilisées dans les parties expérimentales sont présentées en détail dans la partie suivante.

1.3.1 Le fauteuil_rotatoire

Historique

Les premiers outils qui permettent de stimuler de manière passive le système vestibulaire datent de l'époque des grecs anciens (Grabherr, Macaуда, & Lenggenhager, 2015). Ils s'apparentaient à des lits suspendus qui avaient pour fonction de soigner les troubles mentaux. C'est à partir du XVIII^{ème} et XIX^{ème} siècles que ces techniques vont connaître un intérêt grandissant comme l'illustre la chaise de Cox (Grabherr et al., 2015) (Figure 12).

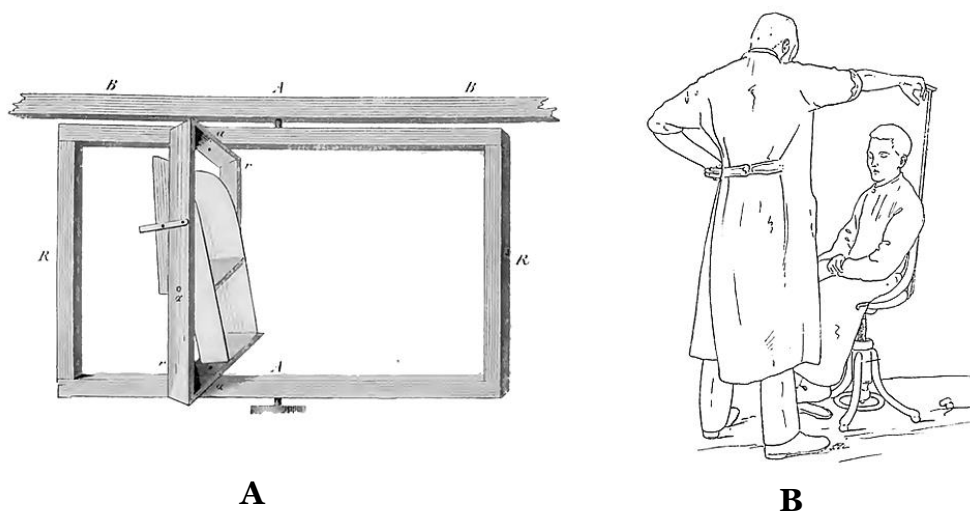


Figure 12 : Représentation de chaises rotatoires à usage thérapeutique. Dispositif mouvant développé par Ernst Mach (A), chaise rotatoire de Robert Barany (B).

D'après Grabherr et al. (2015).

Evaluation du réflexe canaliculo-oculaire

Les tests sur fauteuil rotatoire permettent d'évaluer les paramètres du réflexe canaliculo-oculaire comme l'amplitude et la vitesse des phases lentes du nystagmus, ainsi que le gain qui se définit comme le rapport entre la réponse du réflexe canaliculo-oculaire et la stimulation appliquée au système vestibulaire. Ils fournissent aussi une estimation de la constante de temps qui est un paramètre permettant d'évaluer la durée du réflexe canaliculo-oculaire (Quarck & Denise, 2005). Ces tests évaluent la réactivité

vestibulaire globale, une perte vestibulaire bilatérale, une asymétrie vestibulaire et mesurent les effets d'une habitude.

Le réflexe canaliculo-oculaire évalue indirectement et de manière non invasive l'état de fonctionnement vestibulaire (Fife et al., 2000). La Figure 13 nous montre que ce réflexe comprend seulement trois relais synaptiques, ce qui en fait un modèle simple de mesure de l'activité vestibulaire.

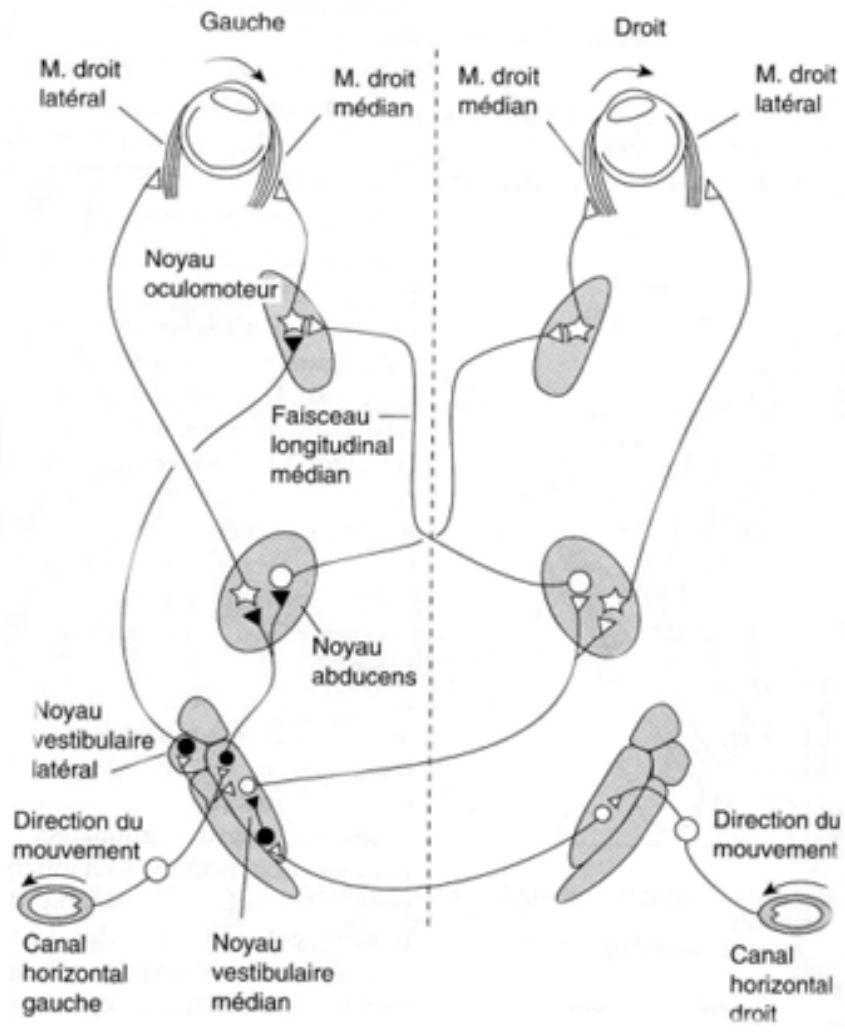


Figure 13 : Illustration du fonctionnement du réflexe canaliculo-oculaire. D'après site des ressources d'ACCES.

L'évaluation du réflexe canaliculo-oculaire peut se faire grâce à deux types de stimulations :

- Continue à vitesse constante (ou échelon de vitesse), dans laquelle le fauteuil accélère progressivement de $0^\circ/\text{s}$ jusqu'à la vitesse souhaitée (en 1 à plusieurs secondes), puis tourne à une vitesse constante pendant quelques minutes en général, et décélère progressivement.
- Oscillations pendulaires, pendant lesquelles le fauteuil effectue des changements de direction selon la fréquence paramétrée.

Les stimulations échelon de vitesse et oscillations pendulaires activent les canaux semi-circulaires horizontaux lors des phases d'accélération et de décélération qui reproduisent les accélérations angulaires naturelles de la tête. Cette stimulation se traduit par une réponse visuelle qui perdure quelques dizaines de secondes (nystagmus).

Echelon de vitesse à axe incliné ou Rotation autour d'un Axe Incliné par rapport à la Gravité (RAIG)

Certains appareils permettent d'excentrer le centre de la tête par rapport à l'axe de rotation (*i.e.* centrifugeuse) ou d'incliner l'axe de rotation du fauteuil ce qui sollicite les organes otolithiques. Ainsi, la stimulation RAIG utilisée dans la première étude « *Effets de la stimulation vestibulaire induite par un fauteuil rotatoire sur le rythme de l'activité motrice chez l'Homme* » permet de stimuler à la fois les canaux semi-circulaires et les organes otolithiques. Un autre avantage du fauteuil rotatoire par rapport aux autres techniques comme la stimulation vestibulaire calorique est qu'il permet d'avoir une information quantitative précise sur le mouvement induit (*i.e.* vitesse, accélération, durée, position, amplitude, angle d'inclinaison).

Les stimulations sur le fauteuil rotatoire induisent également des réponses perceptives complexes. Les perceptions rapportées lors d'une centrifugation combinent des sensations d'inclinaison et de translation tandis que la sensation d'une trajectoire circulaire ou conique est décrite lors d'une stimulation de type RAIG (Palla & Lenggenhager, 2014).

1.3.2 La stimulation vestibulaire galvanique

Historique

Les applications cliniques actuelles des techniques de stimulation avec courant continu comme la tDCS ou la SVG trouvent leurs origines dans les travaux sur l'électricité animale et humaine initiés par Luigi Galvani (1791) et Alessandro Volta (1792) (Utz et al., 2010; Volta, Accademia nazionale dei Lincei, & R. Istituto lombardo di scienze e lettere, 1918). Suite à l'application d'un courant électrique grâce à des électrodes positionnées au niveau des oreilles, Volta fut le premier à rapporter les effets perceptifs de la SVG (sensation de vertiges). Bien que les mécanismes sous-jacents restent inconnus à cette époque, plusieurs auteurs dont Joseph Breuer, Eduard Hitzig et Johann Purkyne rapportent des ajustements posturaux réflexes (Cunha, Labanca, Tavares, & Gonçalves, 2014), un nystagmus et une sensation illusoire de pencher du côté de l'électrode stimulatrice. Il faudra attendre la fin du XIX^{ème} siècle et les travaux de Joseph Breuer (1874) pour comprendre l'origine vestibulaire de ces phénomènes (Grabherr, Macauda, & Lenggenhager, 2015).

Fonctionnement et différents paramètres de stimulation

Deux électrodes, une cathode (-) et une anode (+) sont placées au niveau des os mastoïdes droit et gauche, derrière les oreilles (Figure 14) (Day, 1999). La première a un rôle excitateur tandis que la seconde a un rôle inhibiteur. Un courant continu est diffusé à travers ces électrodes permettant de stimuler les fibres irrégulières du nerf vestibulocochléaire (Utz et al., 2010).

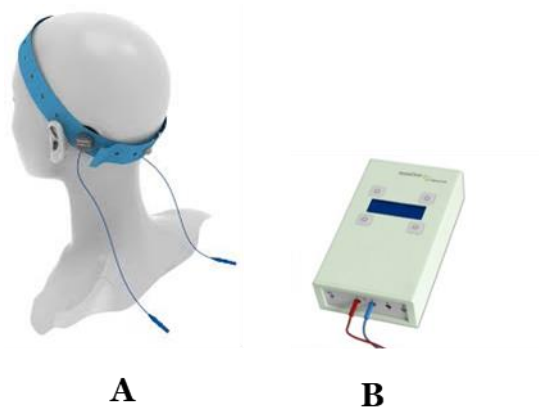


Figure 14 : Dispositif de stimulation vestibulaire galvanique. **A** : électrodes de stimulation et bandeau de fixation. **B** : boîtier de stimulation programmable.

Les électrodes sont placées dans des éponges qui ont préalablement trempé dans une solution saline ce qui favorise un meilleur contact avec la peau. Les intensités de courant les plus utilisées varient entre 1 et 2 mA (Utz et al., 2010). Des électrodes trop petites et un courant d'intensité trop importante (5 mA maximum) peuvent entraîner des brûlures et douleurs.

Différents types de stimulation existent (Fitzpatrick & Day, 2004) :

- La SVG bipolaire bilatérale avec deux électrodes de polarité différente.
- La SVG monopolaire bilatérale avec deux électrodes de même polarité et une électrode de référence distante.
- La SVG monopolaire unilatérale avec seulement une électrode de stimulation.

On distingue aussi plusieurs types de courants électriques :

- Continu : dans cette stimulation l'intensité augmente progressivement jusqu'à atteindre un plateau maintenu en général quelques minutes. Puis l'intensité diminue graduellement. Cette méthode est très proche de la tDCS utilisée pour modifier l'activité des structures et aires corticales situées en dessous.
- Sinusoïdal : cette forme de courant engendre des réponses vestibulaires (perceptives, oculaires, posturales) pendant toute la durée de la stimulation en activant de manière alternée les afférences vestibulaires droites et gauches.
- Stochastique : comprenant plusieurs fréquences présentées de manière aléatoire. Elle est utilisée lors de tâches d'équilibre postural et démontre des effets bénéfiques sur les réponses motrices de patients atteints de la maladie de Parkinson (Grabherr et al., 2015).

Mécanismes et réponses observées

Cette technique de stimulation activerait principalement les afférences irrégulières du nerf VIII (Kim & Curthoys, 2004). Cependant, le type d'afférences stimulé dépendrait de l'intensité choisie, une faible intensité stimulerait principalement les fibres irrégulières tandis qu'une stimulation de haute intensité activerait aussi les fibres régulières (Kim & Curthoys, 2004). Le courant électrique ainsi appliqué permettrait d'atteindre à la fois les afférences reliées aux canaux semi-circulaires ainsi que celles rattachées aux cellules ciliées des organes otolithiques (Curthoys & MacDougall, 2012; Kim 2013). Toutefois, les mécanismes sous-jacents ne sont pas entièrement compris.

Une étude récente menée sur le modèle animal indique que la SVG pourrait aussi agir par l'intermédiaire des cellules ciliées vestibulaires (Gensberger et al., 2016).

La SVG induit des réponses oculomotrices (*i.e.* nystagmus), posturales et perceptives (*e.g.* tête qui tourne). Toutefois les réponses observées dépendent du type de stimulation, des électrodes, des individus mais aussi du contexte. Certains individus ressentent principalement les perceptions d'origine canaliculaire (*i.e.* rotation) tandis que d'autres auront davantage de perceptions issues des afférences otolithiques (*i.e.* inclinaison). De plus, une stimulation dans une pièce éclairée permettra au sujet d'avoir un point de fixation visuel ce qui supprimera la réponse visuelle (Curthoys & MacDougall, 2012).

Bilan

La SVG est une technique très proche de la tDCS utilisée dans le traitement de la dépression (Been, Ngo, Miller, & Fitzgerald, 2007; Utz et al., 2010). Ces deux méthodes consistent à appliquer un courant continu directement sur la peau du crâne afin de modifier l'activité des structures nerveuses situées en dessous (Utz et al., 2010). Ces techniques se différencient seulement par le placement des électrodes (Ertl & Boegle, 2019). Cependant, les effets modulateurs de la SVG sur l'activité des structures qui reçoivent des afférences vestibulaires ont été très peu étudiés. De plus, les effets bénéfiques de la tDCS pourraient s'expliquer en partie par une stimulation des zones recevant des afférences vestibulaires grâce à une diffusion du courant due à la grande taille des électrodes utilisées.

La SVG est une technique facile d'utilisation, mobile, qui peut être mise en place par le participant lui-même et qui stimule l'ensemble des afférences vestibulaires. Ces avantages techniques ainsi que les nombreuses questions laissées en suspens par la littérature ont justifié le choix de cette méthode.

Synthèse du chapitre 1

Le système vestibulaire périphérique se compose de trois canaux semi-circulaires et de deux organes otolithiques responsables de la détection des accélérations angulaires et linéaires de la tête respectivement. Les afférences issues de cet organe sensoriel situé au fond de notre oreille interne sont transmises aux noyaux vestibulaires localisés dans le tronc cérébral et au cervelet grâce au nerf vestibulocochléaire.

Différentes techniques de stimulation vestibulaire ont été mises au point comme le fauteuil rotatoire ou la SVG. Ces techniques non invasives et simples d'utilisation permettent d'activer les cellules ciliées des canaux semi-circulaires et des organes otolithiques et/ou les fibres nerveuses vestibulaires.

Le système vestibulaire est principalement connu pour son implication dans des fonctions qui lui sont propres comme les réflexes vestibulo-oculaires et vestibulo-posturaux. Cependant, plus récemment, des études anatomiques ont montré que le système vestibulaire pouvait influencer d'autres fonctions comme la rythmicité biologique, l'humeur et les émotions. Des études fonctionnelles soutiennent aussi l'implication des afférences vestibulaires dans ces fonctions non perceptives et non motrices.

Quelques recherches mettent en évidence l'impact de la stimulation vestibulaire sur les rythmes biologiques ainsi que sur le niveau d'anxiété et de dépression. Ces études ouvrent des perspectives quant à l'utilisation de la stimulation vestibulaire dans un objectif de réhabilitation des rythmes biologiques et de modulation de l'humeur. De plus, la SVG est une technique très proche de la tDCS utilisée dans le traitement de la dépression.

Cependant, de nombreuses questions ne sont pas encore résolues comme la faisabilité des protocoles de stimulation, le choix des paramètres à appliquer, ou encore les mécanismes sous-jacents. De plus, les résultats observés nécessitent d'être confirmés.

Chapitre 2 La rythmicité biologique

Avant d'explorer plus en détail les liens entre la fonction vestibulaire et la rythmicité biologique, il est important de définir ce que sont les rythmes biologiques et de comprendre comment ils sont générés et entraînés. Ces différents points sont présentés dans la partie suivante.

Les premiers travaux en chronobiologie ont débuté au XVIII^{ème} siècle, grâce aux observations de Jean Jacques Dortous de Mairan à propos de la nyctinastie (*i.e.* ensemble des mouvements provoqués chez certaines plantes par l'alternance du jour et de la nuit) d'une espèce de mimosa. L'alternance du mouvement des feuilles (ouverture/fermeture) de cette plante persistait, même lorsqu'elle était placée dans une obscurité constante (De Mairan, 1729). En 1910, Auguste Forel remarqua que les abeilles, qui attirées par le petit déjeuner revenaient chaque matin indépendamment du fait que la nourriture convoitée se trouvait ou non disposée sur la table (Macar, 1980). Ces observations témoignent de la nature endogène des rythmes biologiques. Depuis ces découvertes, les travaux en chronobiologie se sont intensifiés, en particulier depuis les années 50 grâce à F. Halberg aux Etats-Unis, J. Aschoff en Allemagne et A. Reinberg en France.

Cette discipline se définit comme l'étude de l'organisation dans le temps des êtres vivants, des mécanismes qui la contrôlent et des altérations qui peuvent la perturber (Reinberg, 1993). Les rythmes biologiques sont universels et de ce fait, présents chez toutes les espèces, des organismes les plus simples unicellulaires aux plus complexes comme l'Homme (Haffen & Sechter, 2006a; Reinberg & Ashkenazi, 2003).

2.1 Organisation temporelle et modélisation des rythmes biologiques

Les rythmes biologiques présentent une organisation bien définie au cours du temps (Ticher, Ashkenazi, & Reinberg, 1995). Par exemple, la température présente une période endogène de 24,18h en moyenne (Czeisler et al., 1999). Elle admet une valeur maximum aux alentours de 16-18h et une valeur minimum vers 4-6h.

La modélisation mathématique des rythmes biologiques repose le plus souvent sur une fonction sinusoïdale ajustée de manière à passer au plus près des mesures expérimentales. Cette fonction est de type :

$$Y_t = M + A \cos (\omega t + \Phi)$$

Avec t = temps ; M = MESOR ; A = amplitude ; ω = fréquence angulaire = $2\pi / \tau$, où τ est la période du rythme à évaluer ; Φ = phase.

Ce modèle mathématique est très répandu en chronobiologie et permet d'avoir une représentation du rythme bien que celle-ci ne soit pas son reflet exact mais une approximation. Chaque rythme possède sa propre fonction sinusoïdale ce qui favorise son identification. Celle-ci nous donne plusieurs paramètres clés : période, amplitude, acrophase, batyphase, amplitude, Midline Estimating Statistic of Rhythm (MESOR) (Reinberg, 1993, 1994; Reinberg & Ashkenazi, 2003) (Figure 15). Ces paramètres peuvent être déterminés grâce à la technique du COSINOR.

- La période (τ) du rythme, correspond à la durée nécessaire à la reproduction d'un même phénomène.
- L'acrophase (Φ), se définit comme l'heure à laquelle le paramètre considéré atteint sa valeur maximale ou position pic.
- La batyphase, en opposition à l'acrophase, elle représente l'heure à laquelle le phénomène atteint sa valeur minimale. On utilise également les expressions creux ou nadir pour parler de ce paramètre. L'acrophase et la batyphase servent souvent de référence lors de l'étude d'un rythme en utilisant l'heure précise ou la période d'apparition de ces phénomènes.
- L'amplitude (A) correspond à la différence entre la valeur maximale et minimale pour la période considérée. L'amplitude calculée par la méthode du COSINOR correspond à la moitié de la variabilité totale. On parle alors de demi-amplitude.
- Le MESOR est la valeur moyenne de l'ensemble des mesures réalisées sur une période.

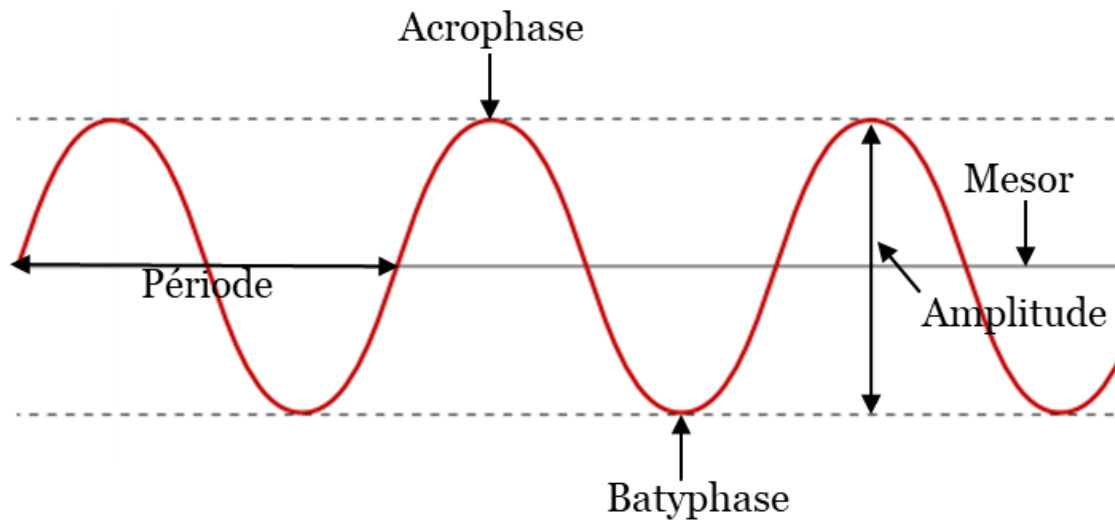


Figure 15 : Paramètres caractéristiques d'une fonction rythmique (modifié de Touitou & Haus, 2012).

Tous les rythmes biologiques n'ont pas la même période. En 1967, Halberg et Reinberg ont établi une classification des rythmes biologiques en fonction de la durée de leur période (Tableau 1). Cette classification fait apparaître trois grandes catégories de rythmes :

Les rythmes de haute fréquence avec une période inférieure à 30 minutes ($\tau < 0.5$ h).

Les rythmes de moyenne fréquence qui ont une période comprise entre 30 minutes et 2,5 jours ($0.5 \text{ h} < \tau < 2.5 \text{ j}$). A l'intérieur de cette même catégorie nous pouvons distinguer les rythmes ultradiens ($\tau < 20$ h), circadiens ($20 \text{ h} < \tau < 28 \text{ h}$) et infradiens ($\tau > 28 \text{ h}$).

Les rythmes de basse fréquence qui ont une période supérieure à 2,5 jours ($\tau > 2,5 \text{ j}$).

Tableau 1 : Classification des rythmes biologiques en fonction de leur période (issu de Halberg & Reinberg, 1967).

Période de la fonction utilisée pour l'approximation d'un rythme (h = heure ; j = jour)		
Haute fréquence	Moyenne fréquence	Basse fréquence
$\tau < 0.5 \text{ h}$	$\tau < 20 \text{ h}$ $20 \text{ h} < \tau < 28 \text{ h}$ $\tau > 28 \text{ h}$	$\tau > 2,5 \text{ j}$
Rythmes physiologiques (rythmes respiratoire, cardiaque, etc.)	Rythmes ultradiens Rythmes circadiens Rythmes infradiens	Cicaceptiens $\tau = \pm 7 \text{ jours}$ Circamentruels $\tau = \pm 1 \text{ mois}$ Circannuels $\tau = \pm 1 \text{ an}$

Une même variable peut afficher plusieurs composantes temporelles à la fois. Par exemple, la sécrétion de mélatonine évolue selon un cycle circadien avec un pic de sécrétion situé entre 3h00 et 4h00 du matin, mais elle dévoile également un rythme circannuel avec un élargissement du pic sécrétoire de mélatonine en hiver (Claustrat, 2009).

L'organisation temporelle des rythmes biologiques (*i.e.* période, acrophase, batyphase) n'est pas le fruit du hasard. Cette méticuleuse organisation a pour but de préparer le corps pour des tâches typiques qui ont lieu tout au long de la journée. Un organisme sera d'autant mieux adapté à son environnement si ses fonctions physiologiques varient de manière synchrone (Albrecht & Eichele, 2003; Haffen & Sechter, 2006a). Les rythmes biologiques les plus étudiés chez l'Homme demeurent les rythmes circadiens. Il faut néanmoins apporter quelques précisions concernant la terminologie employée. Les rythmes biologiques avec une période proche de 24h sont appelés circadiens (du latin *circa* : proche de, et *dies* : jour) (Halberg & Reinberg 1967), lorsqu'ils persistent en l'absence d'informations temporelles externes (*i.e.* lumière). Lorsqu'ils ne sont qu'une réponse à l'environnement on parle alors de rythmes diurnes ou nycthémeraux (Gronfier, 2009). Dans ce travail, nous nous sommes intéressés plus particulièrement aux rythmes circadiens.

2.2 Genèse et facteurs d'influence des rythmes biologiques

Deux composantes sont essentielles à la genèse et la régulation de nos rythmes biologiques. La composante endogène sous tendue par l'expression rythmique de plusieurs gènes horloges est à l'origine des rythmes biologiques (Herzog, Takahashi, & Block, 1998). La composante exogène favorise la synchronisation des rythmes avec notre environnement grâce à des donneurs de temps externes (Figure 16).

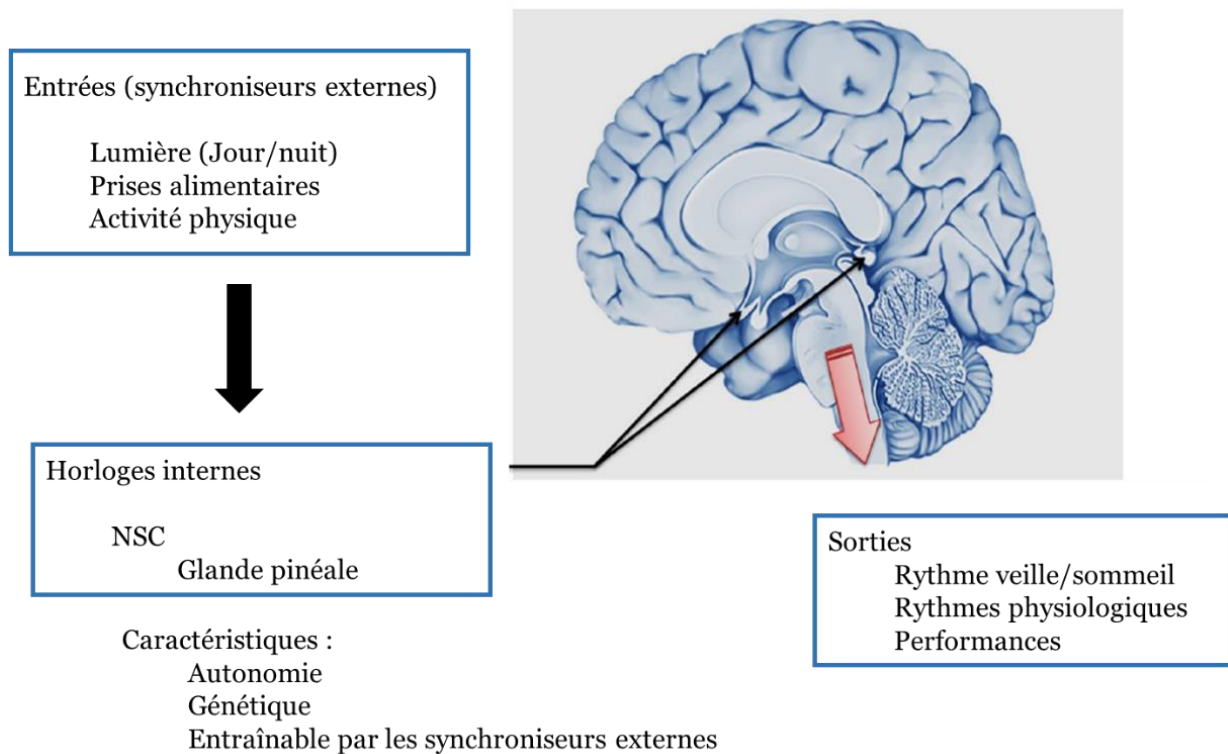


Figure 16 : Représentation des propriétés endogènes et exogènes de l'horloge biologique. Tirée de T. Martin (2016), adapté de Davenne (2004).

:

2.2.1 La composante endogène

Anatomie

Chez les mammifères la composante endogène des rythmes biologiques ou horloge biologique est située dans les NSC de l'hypothalamus (Inouye & Kawamura, 1979; Klein et al., 1991; Moore & Silver, 1998). Elle se compose d'une structure paire de noyaux, comprenant environ 50 000 neurones chez l'Homme (Morris, Aeschbach, & Scheer 2012). Ils sont localisés dans la partie antérieure de l'hypothalamus, à côté du troisième ventricule et juste au-dessus du chiasma optique (Moore & Eichler, 1972). Cette position leur donne accès aux informations lumineuses nécessaires à la synchronisation de l'horloge biologique (Morin, 2013).

Des études sur le modèle animal ont permis de montrer que chaque noyau est divisé en deux sous-parties : une partie ventrolatérale « core » et une partie dorsomédiale également appelée « shell » (Leak & Moore, 2001). Cette organisation complexe est présente chez la majorité des mammifères, bien que des différences persistent selon les espèces (Moore, 2013). La partie ventrolatérale est un centre intégrateur des informations extérieures. Elle reçoit des informations visuelles provenant de la rétine ainsi que des informations du feuillet intergénéral (IGL) et des noyaux du raphé (Moore, 2013). La partie dorsomédiale des NSC reçoit des afférences provenant des aires corticales limbiques, de l'hypothalamus, du thalamus et du tronc cérébral (Moore, 2013). Des voies de communication entre les deux sous-parties des NSC ont été identifiées. Elles assureraient la synchronisation entre les activités neuronales du « shell » et du « core » afin d'obtenir un message circadien cohérent (Moore, Speh, & Leak, 2002).

Rôle & fonctionnement

La composante endogène fonctionne de manière autonome et assure la genèse, l'entretien et le contrôle des rythmes biologiques. Plusieurs expériences chez l'animal apportent la preuve du véritable rôle de « pacemaker » des NSC dans la rythmicité circadienne (Reppert et al., 1981). Des altérations de la rythmicité des sécrétions hormonales ont été observées chez le rat suite à des lésions au niveau des NSC (Moore & Eichler, 1972). Une transplantation des NSC d'un animal donneur vers un animal avec lésion des NSC restaure les rythmes biologiques chez l'animal lésé selon les caractéristiques du donneur (Ralph, Foster, Davis, & Menaker, 1990).

Le système circadien est capable de générer un jour et une nuit biologique qui alternent de façon cyclique et dont la transition est caractérisée par des changements brutaux de sécrétions hormonales et de comportement. La nuit biologique correspond à la période d'inactivité, elle se déroule généralement au cours de la période d'obscurité pour les espèces diurnes et inversement pour les espèces nocturnes (*i.e.* actifs la nuit) (Morris, Aeschbach, & Scheer, 2012).

L'existence de cette composante endogène des rythmes biologiques a pu être mise en évidence grâce des expériences d'isolement temporel. Ces protocoles consistent à soustraire un organisme aux facteurs cycliques de l'environnement en isolant par exemple des sujets humains de manière prolongée dans des grottes, caves ou bunker (Halberg, Siffre, Engeli, Hillman, & Reinberg, 1965; Reinberg, Halberg, Ghata, & Siffre, 1966). D'autres types de protocoles très contrôlés et réalisés en laboratoire permettent de rendre compte de la période endogène des rythmes étudiés. Les expériences dites de constante routine maintiennent les organismes dans un environnement constant (*i.e.* lumière et température) et réduisent l'influence des variations périodiques comportementales (*i.e.* posture, prise alimentaire, rythme veille/sommeil) (Duffy & Dijk, 2002). Les protocoles de désynchronisation forcée créent un décalage entre la période de l'horloge circadienne et la période du cycle veille/sommeil (Czeisler et al., 1999). Cette dernière étant imposée (*e.g.* 28h). Ainsi, le suivi des rythmes circadiens comme la température permet de donner une estimation indirecte de la période de l'horloge centrale en réduisant l'influence du cycle veille/sommeil.

En condition d'isolement temporel, bien que l'on continue à observer une persistance des rythmes biologiques, on remarque une modification de la période (De Candolle, 1832). Il s'agit alors de la période endogène, propre au rythme étudié et mise en évidence en l'absence des synchroniseurs externes. On parle d'un rythme circadien oscillant en condition de libre cours ou de free-run (Touitou, 2006). Une étude réalisée par Aschoff et al. (1965) a montré que dans ces conditions la période endogène de la température est de 24,7h tandis que celle du rythme veille/sommeil est de 32,6h (Aschoff, 1965). Cette expérience révèle une désynchronisation interne du sujet visible par une courbe de la température qui n'est plus en phase avec le rythme veille/sommeil comme indiqué dans la Figure 17.

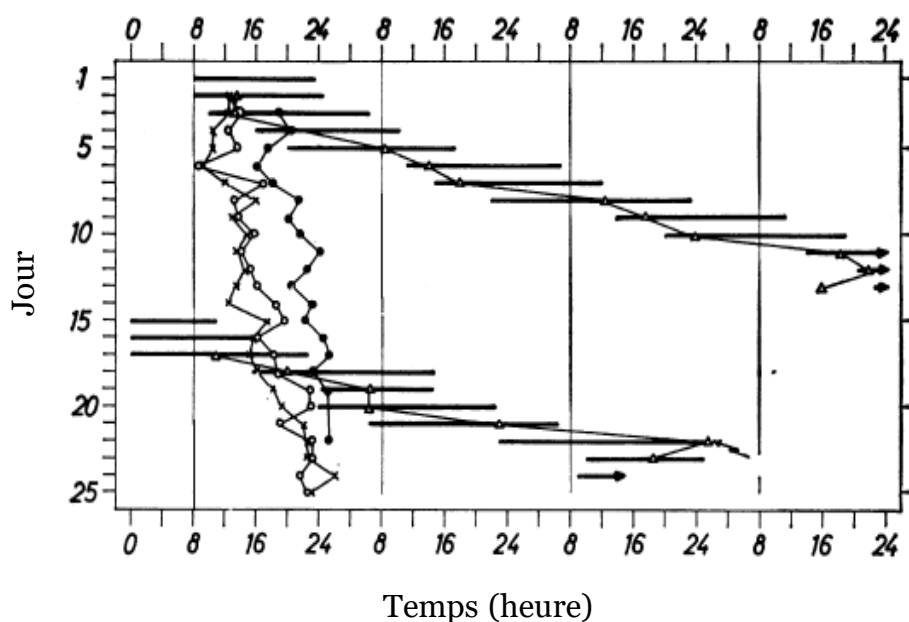


Figure 17 : Représentation des rythmes de la température (cercles noirs) et cycle veille/sommeil chez un homme placé en condition d'isolement temporel (extrait de Aschoff, 1965). Les périodes de veille sont modélisées par les barres noires.

Malgré la désynchronisation interne des rythmes, ils affichent une période relativement stable. Ces observations remettent en cause l'idée d'une horloge circadienne centrale localisée dans les NSC et soutient l'hypothèse de l'existence de plusieurs horloges biologiques. Ces horloges seraient responsables de la régulation circadienne de différentes variables physiologiques et oscilleraient en phase avec les autres sous la commande des NSC (Buijs & Kalsbeek, 2001). La littérature a apporté la preuve de l'existence d'horloges périphériques en établissant que la majorité des tissus périphériques tels que poumon, cœur, foie, intestin, glande corticosurrénale et plusieurs régions cérébrales (Reinberg, 1994) possèdent d'une part le mécanisme moléculaire (*i.e.* gènes horloges) nécessaire à l'expression d'une rythmicité et, d'autre part, une activité rythmique autonome et soutenue (Hastings, Reddy, & Maywood, 2003). Etant donné que les NSC sont l'unique horloge à recevoir l'information lumineuse et que leur rythmicité est plus robuste que celles des horloges périphériques (Mattis & Sehgal, 2016), elle est considérée comme l'horloge centrale. Son rôle est d'assurer la synchronisation avec le cycle lumière/obscurité mais aussi le maintien de l'harmonie entre les différentes horloges périphériques (Buijs & Kalsbeek, 2001). Ces dernières en retour peuvent influencer les NSC mais les mécanismes de cette communication restent encore inconnus (Buijs & Kalsbeek, 2001).

Il demeure assez difficile d'étudier l'activité des NSC lors de protocoles expérimentaux. Cette étude se fait donc de manière indirecte par la mesure de sorties physiologiques qui constituent des marqueurs de la chronobiologie (Figure 16). Parmi ces rythmes, les plus étudiés sont la température, le rythme veille/sommeil, les sécrétions sanguines ou salivaires de cortisol et de mélatonine et la force musculaire. Ces rythmes circadiens sont le reflet inexact de l'activité de notre système rythmique biologique puisque l'évolution au cours du temps et la forme des rythmes sont influencés par un effet de masque. En libre-cours notre période endogène diffère légèrement de 24h. Ce décalage est effacé par l'effet des synchroniseurs externes qui ne permettent donc plus d'observer notre rythme endogène, on dit aussi qu'ils le masquent (Touitou 2006). Ce phénomène intervient également entre deux rythmes biologiques lorsque l'un modifie la période circadienne fondamentale de l'autre. C'est le cas du rythme de l'activité sur celui de la température (Gander, Connell, & Graeber, 1986). Ces perturbations des rythmes peuvent donc être classées en deux grandes catégories (Minors & Waterhouse, 1989) :

- Type 1 : effet direct de l'environnement normal sur le rythme, comme l'alternance jour/nuit. Cette perturbation se réfère à l'effet de masque.
- Type 2 : correspond à un changement comportemental en réponse à l'environnement. Cette catégorie fait référence au masque interne et se subdivise en deux sous-parties.
 - Type 2a : changement de comportement suite à une modification normale de l'environnement.
 - Type 2b : modification anormale du comportement en réponse à un changement anormal de l'environnement. Par exemple : vivre la nuit pour l'Homme ou vivre le jour pour la chauve-souris.

Grâce à l'utilisation de protocoles expérimentaux très contrôlés (isolation temporelle complète, luminosité très faible), des chercheurs ont pu mettre en évidence que la période de l'horloge biologique chez l'Homme est en réalité très proche de 24h, en moyenne 24,2h. D'après Czeisler (1999) et Gronfier et al. (2007), 95% de la population possède une période comprise entre 23h30 et 24h30, 75% des individus possèdent une période légèrement supérieure à 24h et 25% de la population possède une période de moins de 24h (Figure 18).

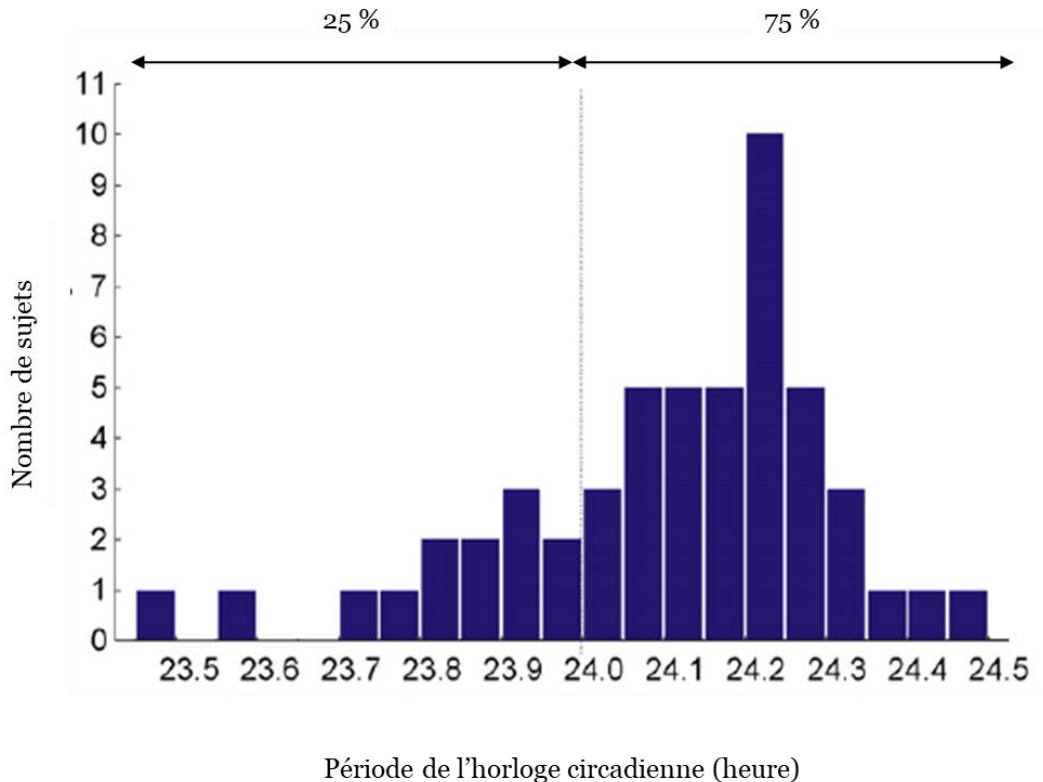


Figure 18 : Période circadienne endogène chez l'Homme. D'après Gronfier et al. (2009).

Il semblerait que ces différentes périodes soient en lien avec les chronotypes recensés dans la population (Duffy, Rimmer, & Czeisler, 2001). Un chronotype se définit comme la préférence individuelle des heures de coucher et de lever. En 1976, Horne et Ostberg ont mis en évidence cinq chronotypes : tout à fait du matin ou du soir, modérément du matin ou du soir, et intermédiaire. Il existerait une corrélation entre le score au questionnaire de Horne et Ostberg et la période circadienne du rythme de la température. Les individus présentant une période endogène courte auraient plutôt un profil du matin, tandis que ceux qui affichent une période endogène longue seraient plutôt du soir (Duffy, Rimmer, & Czeisler, 2001).

La période de notre horloge biologique va donc varier entre 23,5 et 24,5h en condition de libre-cours. Ce décalage de plus ou moins trente minutes va faire prendre à notre horloge du retard ou de l'avance par rapport à la période de référence qui est de 24h. Telle une vieille montre que l'on doit remonter régulièrement notre horloge biologique doit donc constamment être remise à zéro. Ceci nécessite de faire appel à la

composante exogène qui va permettre à notre horloge biologique d'être parfaitement en phase avec notre environnement.

2.2.2 La composante exogène

Les synchroniseurs externes, aussi appelés zeitgeber ou agents d'entraînement issus de notre environnement calibrent nos rythmes sur une période donnée. Chez l'Homme, le synchroniseur externe le plus puissant est l'alternance jour/nuit provoquée par la rotation de la Terre, mais il en existe d'autres comme les rythmes sociaux ou encore l'activité physique (Daan, 2000; Duffy & Wright, 2005; Klerman et al., 1998; Mistlberger & Skene, 2004).

Afin de montrer que la lumière est un synchroniseur très puissant et qu'elle est capable d'entraîner nos rythmes biologiques de nombreux protocoles expérimentaux ont utilisé l'exposition lumineuse ponctuelle (*i.e.* pulse) lors d'un maintien prolongé dans un environnement constant. Ces études montrent que suite à la stimulation lumineuse, on observe une courbe de réponse de phase des rythmes biologiques (Czeisler et al., 1990; Daan & Pittendrigh, 1976; Zeitzer, Friedman, & Yesavage, 2011) (Figure 19).

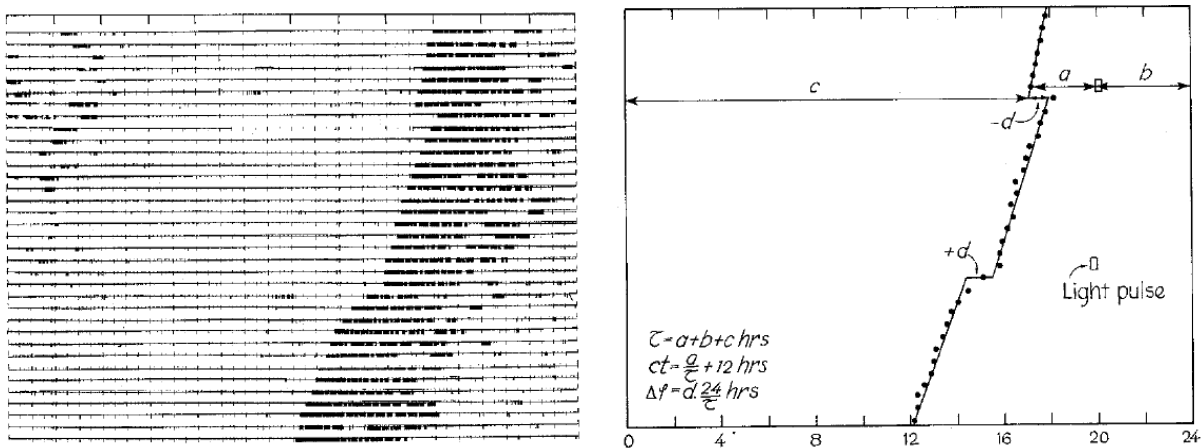


Figure 19 : Courbe de réponse de phase du rythme de l'activité suite à une exposition lumineuse de quinze minutes. D'après Dann & Pittendrigh (1976).

Ces courbes de réponse de phase ont été obtenues lors d'expériences sur le modèle animal notamment chez le rat maintenu dans une obscurité constante et exposé à des pulses lumineux très brefs (Daan & Pittendrigh, 1976). Des expériences similaires ont été réalisées chez l'Homme en combinant des périodes d'exposition avec une luminosité très faible et de luminosité intense. Une influence significative de ces

protocoles sur l'heure de coucher ou encore les sécrétions hormonales a été démontrée (Duffy & Czeisler, 2009). Selon le moment d'exposition lumineuse, la lumière aura un effet d'avance ou de retard de phase (Zeitler, Friedman, & Yesavage, 2011). Il existe d'autres agents d'entraînement non lumineux appelés signaux non photiques tels que l'activité physique ou encore la prise de mélatonine exogène (Buxton et al., 2003; Claustrat, 2009; Mauvieux, Gouthière, Sesboüé, Denise, & Davenne, 2007; Reinberg, 1994). L'entraînement des rythmes biologiques par ces synchroniseurs est présenté plus en détail dans la partie « 2.5 Entraînement des rythmes biologiques circadiens ».

2.3 Voies afférentes

Les informations d'origine photique et non photique nécessaires à la synchronisation de l'horloge biologique sont principalement transmises grâce à trois voies afférentes : le Tractus Rétino-Hypothalamique (TRH), le Tractus Géniculo-Hypothalamique (TGH) et les entrées sérotoninergiques du raphé médian (Figure 20). Ces voies projettent principalement sur la partie ventrolatérale des NSC.

2.3.1 Le tractus rétino-hypothalamique

Le TRH constitue la voie principale de synchronisation des rythmes biologiques (Duffy & Wright, 2005). Il se compose d'une voie visuelle impliquée dans la vision perceptive (*i.e.* cônes et bâtonnets) et d'une voie non visuelle impliquant des cellules ganglionnaires à la mélanopsine (*i.e.* protéine) (Hattar et al., 2003). Son rôle est de transmettre les informations relatives aux changements lumineux de l'environnement tels que l'alternance jour/nuit. Le TRH trouve son origine au niveau des cellules ganglionnaires de la rétine et se termine sur la partie ventrolatérale des NSC (Moore & Lenn, 1972).

2.3.2 Le tractus géniculo-hypothalamique

Une deuxième voie majeure de synchronisation du système circadien trouve son origine au niveau de l'IGL. Cette structure se situe entre les parties ventrale et dorsale du corps géniculé latéral du thalamus. Ce dernier reçoit des informations photiques provenant de la rétine grâce à une collatérale du TRH mais aussi non photiques (Moore, 1995; Rosenwasser, 2009). Le TGH représente une voie secondaire de transmission de l'information lumineuse.

2.3.3 Les voies sérotoninergiques du raphé médian

Les voies sérotoninergiques du raphé représentent la troisième voie afférente majeure des informations nécessaires à la synchronisation des rythmes biologiques. Une première voie prend naissance au niveau du système sérotoninergique du noyau médian et se termine sur le « core » des NSC. Une seconde projection originaire du noyau dorsal du raphé innerve l'IGL (Rosenwasser, 2009). Comme le TGH décrit précédemment, ces voies sont impliquées dans la transmission de signaux lumineux et non lumineux.

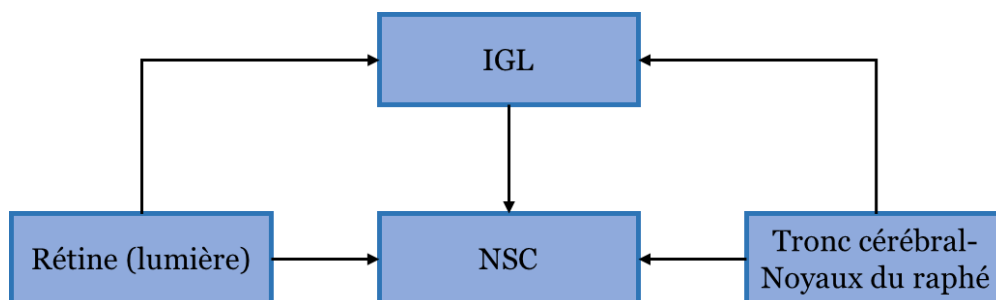


Figure 20 : Représentation des structures et des voies du système circadien. D'après Rosenwasser (2009).

2.4 Entraînement des rythmes biologiques circadiens

La période endogène de notre horloge biologique s'exprime seulement en l'absence de repères temporels stables lors d'expériences dites d'isolation temporelle ou lors de protocoles de désynchronisation forcée. Afin de calibrer cette horloge sur une période de 24h, les mammifères dont l'être humain ont besoin d'utiliser des synchroniseurs externes (*e.g.* lumière, activité physique, prise alimentaire) mais aussi internes (*e.g.* mélatonine). La période endogène de l'horloge (τ) se distingue ainsi de celle observée sous l'influence de synchroniseurs (T). On parle alors d'entraînement des rythmes biologiques.

L'entraînement de l'horloge biologique par la lumière sera abordé en premier dans la partie suivante puis nous présenterons les agents d'entraînement non lumineux.

2.4.1 Entraînement par la lumière

Le cycle lumière/obscurité lié à la rotation de la Terre sur elle-même a conduit l'ensemble des êtres vivants présents sur Terre à s'adapter. L'alternance entre un jour et une nuit biologique chez l'Homme témoigne de cette adaptation (Zordan, Rosato, Piccin, & Foster, 2001). L'information lumineuse est captée au niveau de la rétine par l'intermédiaire de photopigments (mélanopsine) puis transmise par des neurotransmetteurs de manière directe par le TRH et indirecte par le TGH (Rosenwasser, 2009) aux NSC. La lumière constitue l'agent d'entraînement majeur des rythmes biologiques (Aschoff, 1965; Haffen, 2009; Touitou, 2006) bien que jusque dans les années 80 les scientifiques estimaient que les interactions sociales prédominaient. L'effet majeur de la lumière a notamment été démontré lors de protocoles incluant une exposition lumineuse et un suivi de la concentration de mélatonine (Duffy & Wright, 2005). Une exposition brève à la lumière supprime la sécrétion de mélatonine chez l'Homme (Lewy, Wehr, Goodwin, Newsome, & Markey, 1980) démontrant ainsi l'effet immédiat et non négligeable de la lumière sur la rythmicité biologique.

L'effet de la lumière sur la phase (*i.e.* avance, retard) est sous la dépendance de plusieurs paramètres : l'intensité lumineuse, la durée, l'heure d'exposition ainsi que le spectre de la lumière (Gronfier, 2009; Duffy & Wright, 2005). Plus le stimulus lumineux est intense et/ou long plus l'effet sera important (Aschoff, 1965). En revanche l'exposition lumineuse ne doit pas être nécessairement continue pour avoir un effet sur

notre horloge circadienne. Une exposition intermittente à la lumière est capable d'induire un changement de phase robuste chez l'Homme (Pour revue, Duffy & Wright, 2005).

En 1890, Lewy et al. ont testé les effets de trois types de lumière (incandescente 2500 lux et 1500 lux, fluorescente 500 lux) sur la sécrétion de mélatonine. Cette étude montre une diminution de la sécrétion de mélatonine pour les conditions lumière incandescente 2500 lux et 1500 lux avec une diminution moindre pour la lumière incandescente 1500 lux. En revanche, la sécrétion de mélatonine n'est pas affectée par l'exposition lumineuse fluorescente à 500 lux. Il existe une relation non linéaire entre l'intensité lumineuse appliquée et le changement de phase observé. Zeitzer et al. (2000) montrent qu'une exposition à 100 lux produit un retard de phase équivalent à 50 % de la réponse maximale observée lors d'une exposition à 10 000 lux.

L'effet de la lumière dépend aussi de son spectre c'est-à-dire de sa couleur. Notre horloge biologique affiche une sensibilité maximale à une lumière de couleur comprise entre 460 et 480 nm (lumière bleue). Cette réponse se traduit par une suppression de la sécrétion de mélatonine (Brainard et al., 2001).

Enfin, l'heure d'exposition influence la réponse de l'horloge biologique humaine. Une exposition lumineuse le soir (après 18h) ou en début de nuit induira un retard de phase tandis qu'une exposition en fin de nuit ou le matin conduira à une avance de phase (Khalsa, Jewett, Cajochen, & Czeisler, 2003). Ces résultats se vérifient également chez des personnes âgées traitées pour des insomnies (Zeitzer, Friedman, & Yesavage, 2011). Une exposition à une lumière brillante le matin provoquera une avance de phase et l'effet sera inversé si l'exposition se déroule le soir. Il existe deux catégories de courbes de réponse de phase : les courbes de type 0 concernent un décalage de phase très important (supérieur à 12h), celles de type 1 se rapportent à décalage de phase moins conséquent (2-3h) (Duffy & Wright, 2005).

2.4.2 Entraînement par des signaux non photiques

Afin de répondre à des pressions économique, technologique et sociale, le monde du travail s'est adapté avec l'apparition des travailleurs de nuits et postés (3 x 8h ou 2 x 12h) (Mistlberger & Skene, 2004; Van Reeth, 1998). Ces adaptations ont été possibles avec l'apparition au XIX^{ème} siècle de la lumière artificielle qui permet de rester actif la nuit. Dans les pays industrialisés, la part des travailleurs de nuit correspond à 15-20 % de la population active. Mais cette nouvelle organisation du temps perturbe la

rythmicité biologique des personnes soumises à ces rythmes et induit des troubles biologiques et physiologiques tels que des perturbations du sommeil, du bien-être psychologique, une augmentation de la fatigue et par conséquent du risque d'accidents (Van Reeth, 1998). Les travailleurs de nuit ou travailleurs postés ne pouvant pas se synchroniser sur le cycle naturel jour/nuit doivent donc mobiliser des signaux non lumineux (Mistlberger & Skene, 2004).

2.4.2.1 Effets de l'activité physique sur les rythmes circadiens de la température et de la mélatonine

Effets de l'activité physique sur le rythme circadien de la température

Le principal effet de l'activité physique sur le rythme de la température est une augmentation de son amplitude. Comparativement à une population de travailleurs avec une condition physique moyenne, ceux qui ont une très bonne condition physique montrent une amplitude de température plus importante marquée par une différence significative entre les valeurs les plus basses (Härmä, Ilmarinen, & Yletyinen, 1982). L'heure à laquelle est pratiquée l'activité physique influence la phase de l'horloge circadienne. Edwards et al. (2002) observent un effet retard de phase lorsque l'exercice est pratiqué entre 4h avant et 1h après le nadir de température. Un effet avance de phase est obtenu lorsque l'exercice est programmé 3 à 8h après le creux de température (Edwards, Waterhouse, Atkinson, & Reilly, 2002).

Il a été montré que les perturbations des rythmes biologiques sont davantage présentes chez une population de travailleurs de nuit sédentaires (Mauvieux et al., 2007). Une désynchronisation du rythme de la température par rapport au rythme de veille/sommeil est remarquée (Figure 21). Dans cette étude, la période des travailleurs de nuit sédentaires (50 ans) était plus courte (courbe pointillée) que celle des sujets actifs (courbe continue). Les acrophases ont lieu à différentes heures au cours de la journée au cours de la semaine et notamment au cours du sommeil, ce qui pourrait expliquer la baisse de qualité de sommeil rapportée par cette population. L'amplitude du rythme de la température est également plus importante chez les personnes actives. La rythmicité biologique apparaît plus harmonieuse chez des sujets pratiquant de l'activité physique régulièrement. L'activité physique semble être un bon donneur de temps pour l'horloge centrale, ce qui permettrait de maintenir l'ensemble des rythmes biologiques en phase. Les facteurs sociaux de l'entraînement comme le regroupement

collectif, les horaires d'entraînement, l'alimentation programmée, ainsi que les adaptations physiologiques de l'entraînement régulier (sécrétions hormonales accentuées) pourraient expliquer ces effets (Mauvieux et al., 2007).

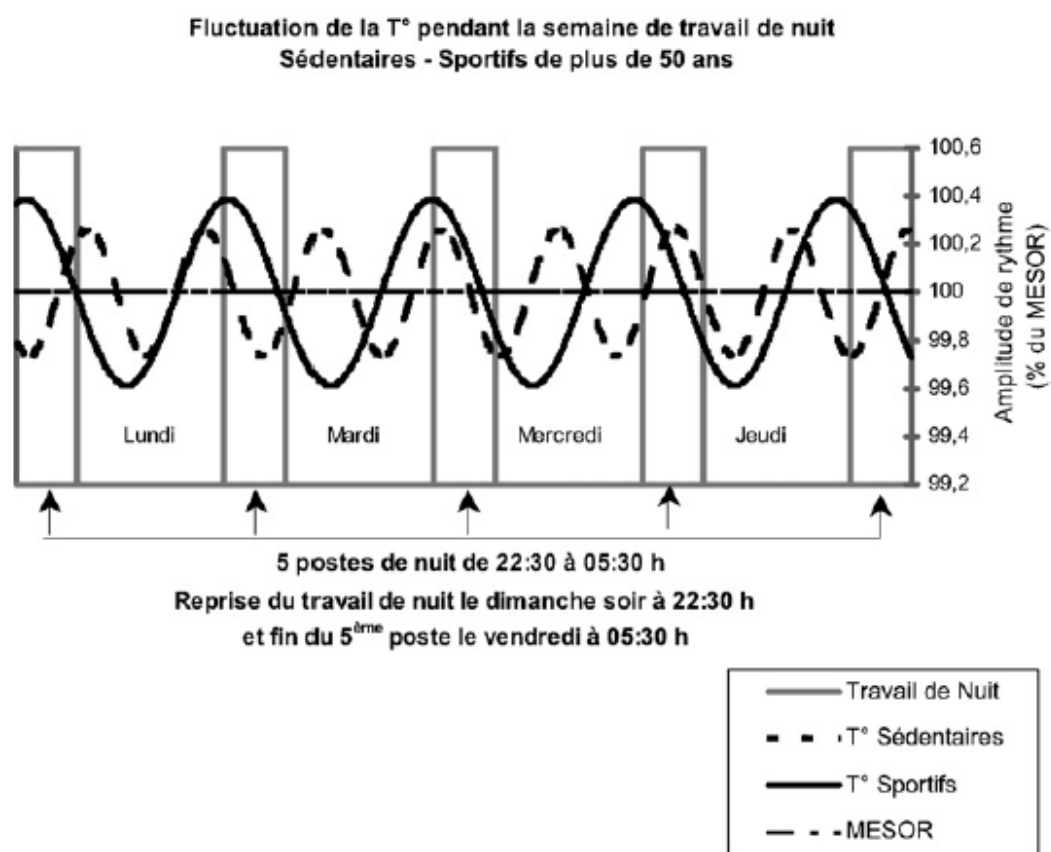


Figure 21 : Fluctuations des rythmes de la température orale de travailleurs de nuits sédentaires (ligne pointillée) et actifs (ligne continue). Extrait de Mauvieux et al. (2007).

Les bénéfices de l'activité physique sur le rythme de la température s'étendent aussi aux personnes âgées. Un programme d'activité de quatre mois comprenant trois séances d'1h par semaine induit une augmentation de l'amplitude de ce rythme ainsi qu'une amélioration de la robustesse des variations circadiennes (Mauvieux et al., 2007). Les effets observés ne seraient pas dus à un effet masque mais à des modifications de l'horloge biologique (facteurs endogènes).

Effets de l'activité physique sur le rythme circadien de la mélatonine

Il a été montré que chez des sujets aveugles pour lesquels l'entraînement de l'horloge biologique centrale *via* les informations lumineuses n'est pas possible, un exercice physique resynchronise le rythme de la mélatonine sur 24h (Klerman et al., 1998). Dans cette population, le rythme de la mélatonine était en libre cours et une exposition à la lumière ne provoquait pas d'effet inhibiteur sur la sécrétion de mélatonine. De plus, des chercheurs ont démontré que lors d'un protocole de désynchronisation forcée sur une période de 23h40 réalisé sur une population voyante, l'avance de phase de la mélatonine serait accélérée par la pratique d'une activité physique 3h et 7h après le réveil (Miyazaki, Hashimoto, Masubuchi, Honma, & Honma, 2001).

Plusieurs études montrent que les effets de l'activité physique sur le rythme de la mélatonine dépendent du moment de la journée auquel elle est pratiquée (Baehr et al., 2003; Buxton et al., 2003; Van Reeth et al., 1994). Cependant les résultats recensés dans la littérature ne sont pas homogènes. Van Reeth et al. (1994) rapportent un retard de phase de la sécrétion de mélatonine suite à un exercice physique pratiqué entre 5h avant et 4h après le creux de température. En revanche, Baehr et al. (2003) observent un retard de phase lorsque que l'exercice est pratiqué trente minutes après l'heure de coucher habituelle chez des sujets jeunes et âgés. Buxton et al. (2003) montrent que seule une activité physique pratiquée en début de soirée (18h30) montre un changement significatif sur le rythme de la mélatonine marqué par une avance de phase d'environ trente minutes (Buxton et al., 2003). Ces divergences peuvent s'expliquer par la méthodologie employée (*i.e.* faible nombre de participants, peu de points de mesure au cours de la journée).

Une étude menée en 2019 par Youngsted et al. a testé l'effet de l'activité physique pratiquée à différentes heures de la journée (1h, 4h, 7h, 10h, 13h, 16h, 19h et 22h), sur une population de 101 participants comprenant des sujets jeunes et âgés des deux sexes. Leurs résultats dévoilent pour la première fois une courbe de réponse de phase complète à l'exercice à des heures réparties de manière uniforme au cours de la journée. Cette étude révèle qu'un exercice pratiqué à 7h ou en début d'après-midi (entre 14h et 16h) induit un effet avance de phase tandis qu'un exercice programmé le soir (entre 19h et 22h) aura un effet retard de phase (Figure 22). Ces effets sont davantage visibles sur le début de sécrétion de la mélatonine que sur la phase de ce rythme (Youngstedt et al., 2019). Cette étude ne montre aucun effet de l'âge et de sexe.

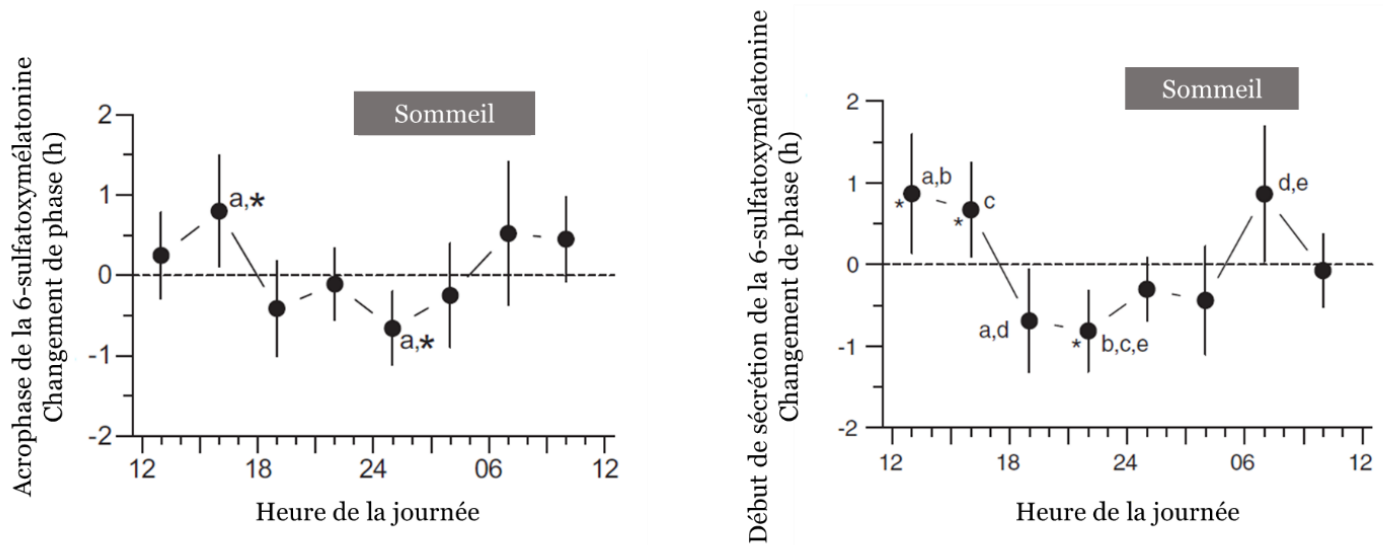


Figure 22 : Courbe de réponse de phase de l'acrophase (à gauche) et du début de sécrétion (à droite) de la 6-sulfatoxymélatonine au cours de la journée. * : changement de phase significatif par rapport à 0. Les changements de phase significatifs entre deux mesures sont symbolisés par les lettres minuscules. D'après Youngstedt et al. (2019).

2.4.2.2 Effets de la prise de mélatonine exogène

La prise de mélatonine exogène constitue un agent d'entraînement capable d'induire un retard ou une avance de phase de l'horloge circadienne selon l'heure d'administration (Lack & Wright, 2007). Il existe une courbe de réponse de phase à l'administration de mélatonine chez l'Homme (Lack & Wright, 2007). Une administration de mélatonine l'après-midi ou en début de soirée (proche du DLMO) entraîne une avance de phase de sécrétion par la glande pinéale. En revanche, une prise de mélatonine la nuit, le matin jusqu'à la mi-journée retarde le pic de sécrétion de mélatonine endogène (Claustrat, 2009). L'heure critique qui correspond au changement de sens de la modification de la phase (avance ou retard) se situe vers 15h (Claustrat, 2009) comme illustré dans la Figure 23.

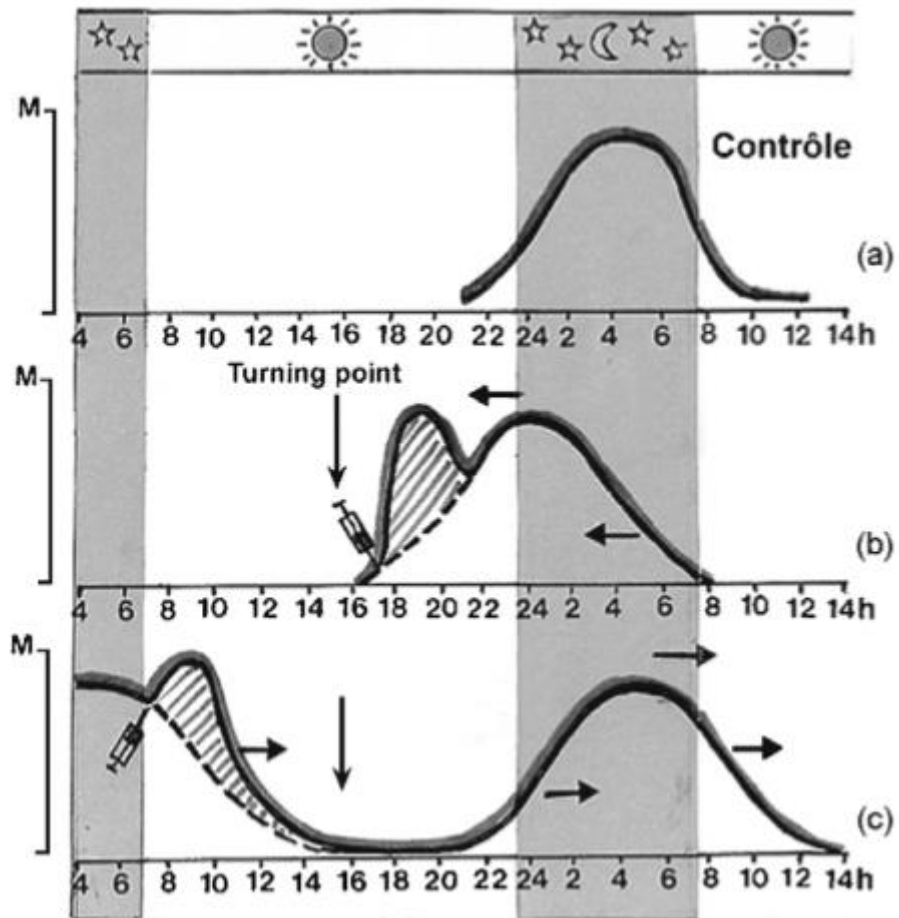


Figure 23 : Courbe de réponse de phase de la sécrétion de la mélatonine endogène suite à la prise de mélatonine. D'après Claustrat et al. (2009).

Conclusion :

La lumière est le principal agent d'entraînement des rythmes biologiques. Les effets de la lumière sur notre horloge biologique centrale dépendent de plusieurs paramètres comme la durée, l'intensité, le spectre et l'heure d'exposition. Une exposition le matin dans une fenêtre de 6h après le minimum de température corporelle induit une avance de phase tandis que si elle est réalisée en soirée dans une fenêtre de 6h avant le creux de température corporelle elle entraîne un retard de phase.

L'administration de mélatonine exogène constitue un autre agent de synchronisation des rythmes. Comme la lumière, l'heure d'administration est un facteur clé du changement de phase de l'horloge circadienne. Une prise de mélatonine en début de soirée produit une avance la phase, tandis que son administration la nuit ou très tôt le matin retarde la phase des rythmes circadiens.

Enfin, la pratique d'une activité physique est également capable d'entraîner les rythmes biologiques circadiens. Une amplitude plus importante ainsi qu'une plus grande robustesse des variations circadiennes de la température sont observées chez les populations actives par rapport aux sédentaires. La littérature révèle qu'il existerait une courbe de réponse de phase à l'exercice physique et à la prise de la mélatonine.

A l'heure actuelle, peu d'études se sont intéressées aux effets des donneurs de temps non photiques en particulier la fonction vestibulaire sur le rythme veille/sommeil chez l'Homme. Ce rythme est présenté plus en détail dans la partie suivante.

2.5 Rythmes veille/sommeil

Le rythme veille/sommeil est un rythme circadien essentiel à notre bon fonctionnement aussi bien physique que psychique. La partie suivante comprend une description anatomique du cycle veille/sommeil, de l'évolution de ce rythme au cours de la journée ainsi que des différentes techniques qui permettent de le mesurer. Enfin, les modèles de régulation du cycle veille/sommeil et l'influence des autres rythmes circadiens seront présentés.

2.5.1 Anatomie

Les travaux en neurobiologie à propos des états de veille et de sommeil ont débuté au début du XX^{ème} siècle (Moore, 2007). Entre 1916 et 1920, une pandémie appelée « grippe espagnole » a fait émerger l'idée que l'hypothalamus antérieur serait un centre régulateur du sommeil, et l'hypothalamus postérieur celui de la veille (Economo, 1930; Kaya, Uysal, Akkoyunlu, & Sarikcioglu, 2016). En effet, l'étude des cerveaux post-mortem des patients qui présentaient un état léthargique ou de coma dévoilait une lésion de l'hypothalamus postérieur. En revanche, ceux qui présentaient des insomnies avant leur décès avaient des lésions de l'hypothalamus antérieur. Ces hypothèses furent confirmées par les travaux de Nauta en 1946 lors d'expérimentations chez l'animal.

Comme illustré dans la Figure 24, les NSC interviennent à la fois dans les processus de veille et de sommeil grâce à des projections directes au niveau de l'hypothalamus postérieur et antérieur mais aussi des projections indirectes vers ces deux zones *via* la zone sub-paraventriculaire (Kalsbeek et al., 2006; Mistlberger, 2005; Moore et al., 2002; Rosenwasser, 2009). L'aire pré-optique est considérée comme le centre principal d'intégration des informations centrales et périphériques liées à la température, et le centre de coordination principal des réponses thermorégulatrices (Boulant, 2000). Elle intervient aussi dans les mécanismes de dissipation de la chaleur, essentiels à l'entrée dans le sommeil (Van Someren, 2000).

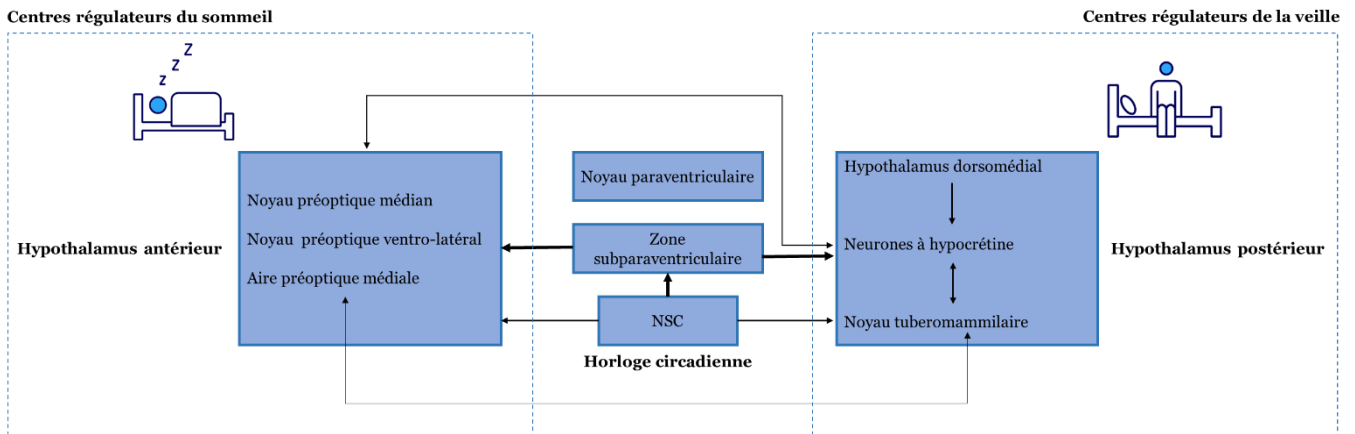


Figure 24 : Représentation schématique des connexions entre les NSC et les parties antérieure et postérieure de l'hypothalamus. D'après Mistlberg (2005).

Cependant, ce ne sont pas les seules structures impliquées dans le cycle veille/sommeil. La formation réticulée est particulièrement active lors de la période de veille, où elle joue un rôle essentiel (Moruzzi & Magoun, 1949). Les informations provenant du tronc cérébral parviennent au cortex par l'intermédiaire de la formation réticulée activatrice ascendante (Moore, 2007; Moruzzi & Magoun, 1949).

Les périodes de veille et de sommeil alternent de manière régulière au cours du temps. Les variations de ce rythme durant la journée ainsi que les mécanismes qui le contrôlent sont détaillés ci-après.

2.5.2 Variations au cours de la journée

La veille, le sommeil lent et paradoxal font référence aux trois états de la vigilance. La vigilance se définit comme un état d'attention plus ou moins soutenue (Oken, Salinsky, & Elsas, 2006). Elle varie au cours de la journée en admettant deux pics et deux creux. On observe notamment une période de faible vigilance postprandiale en début d'après-midi et une période de très faible vigilance en seconde partie de nuit aux alentours de 4-5h du matin. À l'inverse les périodes de vigilance accrue se situent en fin de matinée et d'après-midi (Haffen, 2009).

Le sommeil se divise en plusieurs stades : le sommeil lent léger (stades 1 et 2), le sommeil lent profond (stade 3 et ancien stade 4) et le sommeil paradoxal. Les différents stades se succèdent au cours de cycles d'environ 90 minutes lors de la période de repos. Au cours de la nuit, le temps passé dans chacun des stades évolue, au début de nuit le sommeil lent profond est plus présent tandis qu'en fin de nuit c'est le sommeil

paradoxal. Cette architecture se modifie aussi avec l'avancée en âge. Chez les nouveaux-nés le temps passé en sommeil paradoxal est très important tandis que cette durée diminue de manière importante avec l'avancée en âge. (Peplow, 2013).

Le sommeil joue un rôle primordial dans la restauration de l'ensemble de nos fonctions aussi bien physiques que psychiques. Chaque phase de notre sommeil a un rôle précis dans le processus de récupération et de préparation de la période de veille à venir (Borbély & Achermann, 1992). Des expériences de privation de sommeil ont notamment mis en évidence que le sommeil participe à la structuration des rythmes biologiques chez l'Homme (Touitou, 2006).

Le rythme veille/sommeil peut être étudié par l'intermédiaire de plusieurs méthodes comme la polysomnographie, l'agenda du sommeil ou encore par actimétrie (Sadeh, 2015). Ces différentes méthodes ont été utilisées dans les études 1 et 2 de ce manuscrit. La polysomnographie inclut des données EEG, électromyographiques (EMG), électrooculographiques (EOG) ainsi que des paramètres végétatifs comprenant des données en lien avec les fonctions cardiorespiratoires et musculaires (Haffen, 2009). Cette mesure est classée comme le « gold standard » du suivi du sommeil mais elle reste très onéreuse car elle s'effectue au sein d'un centre hospitalier. La méthodologie utilisée dans cette technique peut aussi servir lors d'un test de latence d'endormissement, comme présenté dans l'étude 2. Le tracé enregistré lors de la polysomnographie permet ensuite de coder les stades de sommeil. Ce codage obéit à des règles très précises qui permettent de différencier les stades de sommeil (Iber et al., 2007; Rechtschaffen & Kales, 1968). La Figure 25 synthétise une partie de ces règles.

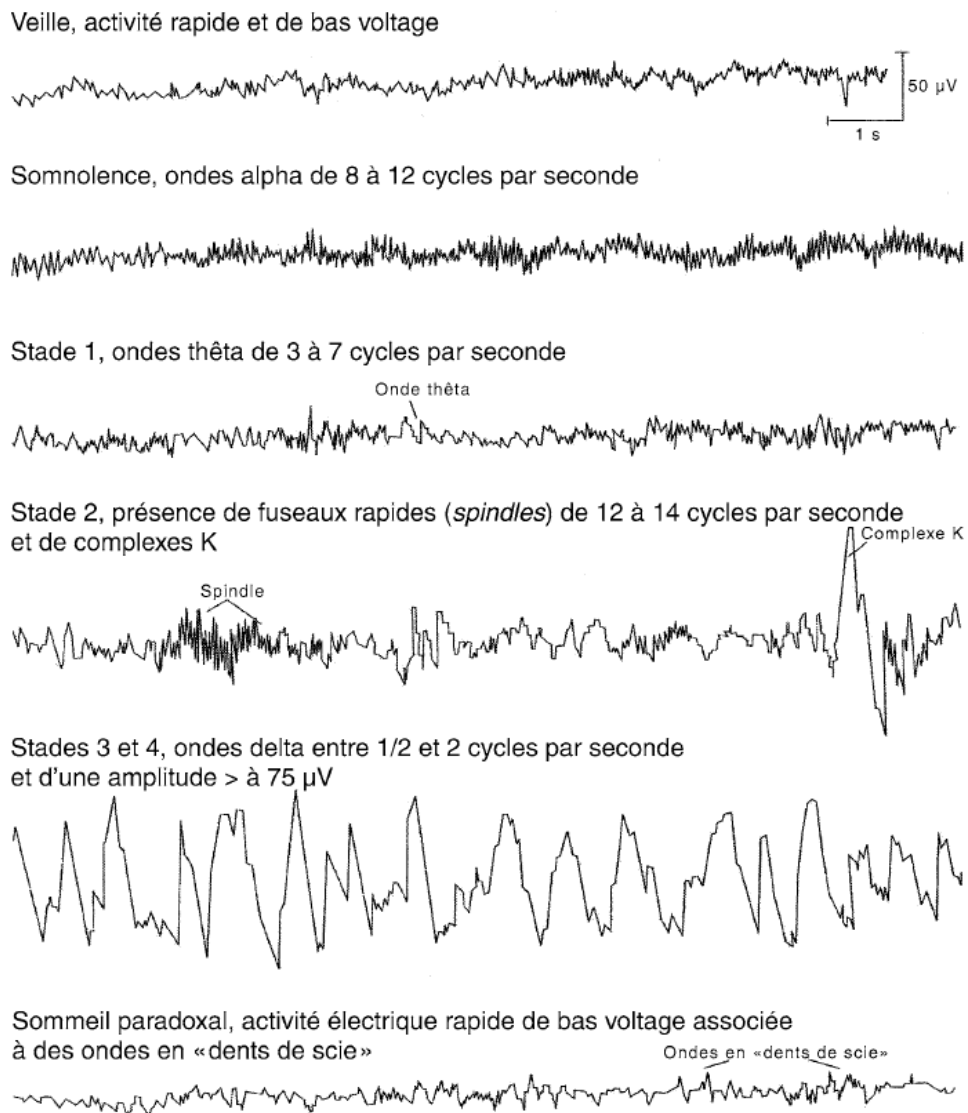


Figure 25 : Suivi EEG des différents niveaux de vigilance. De haut en bas : veille, somnolence, stades 1, 2 et 3-4 du sommeil lent ; sommeil paradoxal. D'après Dauvilliers et Billiard (2004).

Le codage des tracés de sommeil permet d'établir un hypnogramme qui rend compte des différents stades de sommeil et du temps passé dans chaque stade (Figure 26).

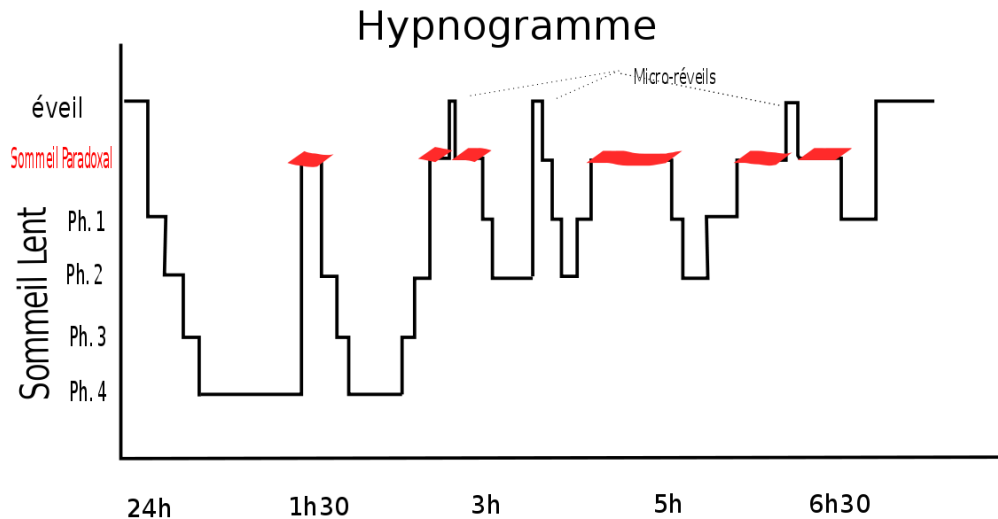


Figure 26 : Exemple d'hypnogramme. Ce tracé permet de rendre compte de l'enchaînement des différents stades de sommeil au cours de la nuit ainsi que de la durée passée dans chaque stade.

L'agenda du sommeil, plus facile à mettre en œuvre donne un aperçu très subjectif et partiel de l'organisation du sommeil. Le participant complète lui-même les informations sur son heure de coucher et de lever, son temps total de sommeil, ou encore le nombre d'éveils au cours de la période de repos (Sadeh, 2015).

Le suivi par actimétrie est une méthode simple à mettre en place et peu contraignante pour les sujets car elle permet de suivre le rythme activité/repos et donc par extrapolation le rythme veille/sommeil des participants dans leur environnement naturel. L'actimétrie mesure le nombre de mouvements au cours de la journée grâce à un accéléromètre porté au niveau du poignet de la main non dominante (Sadeh, 2015). Les outils de mesure présentés ici rendent compte des périodes de veille et de sommeil de manière directe ou indirecte au cours de la journée. Ces mesures montrent que les périodes de veille et de sommeil alternent de manière régulière au cours du temps. La régulation du cycle veille/sommeil a été théorisée par plusieurs modèles dont celui de Borbély présenté ci-dessous.

2.5.3 Modèles de régulation du cycle veille/sommeil

Le modèle de régulation du sommeil à deux composantes de Borbély (1980) comprend le processus homéostatique (S) et le processus circadien (C). Il permet de comprendre comment sont régulés les états de veille et de sommeil au cours de la journée.

Le processus S fonctionne selon une accumulation/dégradation d'une substance hypnogène. Cette substance s'accumule au cours de la période de veille, ainsi la pression de sommeil augmente au fur et à mesure que la journée avance. Puis lors de la période de sommeil cette substance est dégradée progressivement jusqu'au réveil suivant et le cycle recommence (Borbély & Achermann, 1992). Le processus C se rapporte à notre horloge biologique, il est contrôlé par les NSC responsables des différentes variations physiologiques (*e.g.* sécrétion mélatonine, température) ainsi que le rythme veille/sommeil (Schmidt, Collette, Cajochen, & Peigneux, 2007). Ce processus entame sa phase ascendante peu de temps avant le réveil puis augmente tout au long de la journée jusqu'à une valeur maximale et diminue en fin de journée afin de faciliter l'entrée dans le sommeil. Le processus C se déroule en parallèle du processus S bien qu'ils fonctionnent de manière totalement inverse car le processus C diminue en fin de journée tandis que l'accumulation de substance hypnogène atteint son paroxysme comme illustré dans la Figure 27 (Beersma, 1998).

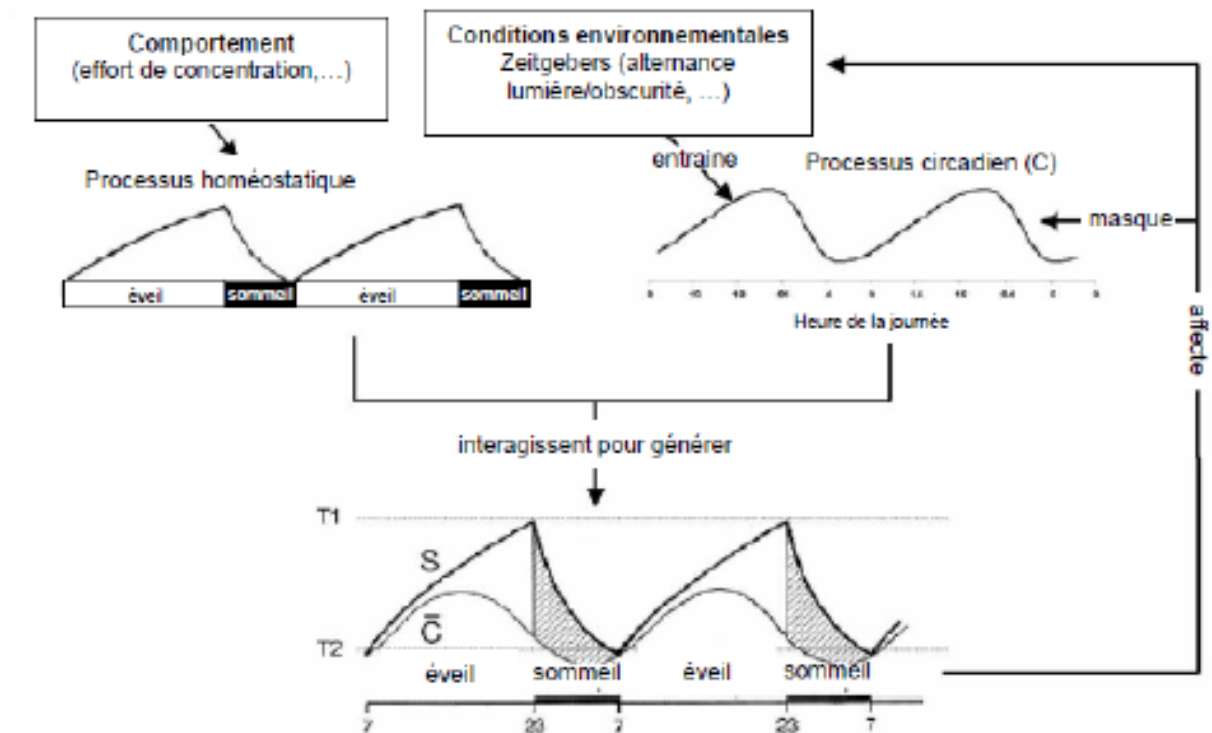


Figure 27 : Représentation du modèle de régulation du sommeil à deux composantes (processus S, processus C). D'après Schmidt & Collette (2007).

Un troisième mécanisme souvent évoqué dans la régulation du sommeil est le processus ultradien qui fait référence aux cycles de sommeil non paradoxal et paradoxal qui se succèdent tout au long de la période de sommeil. (McCarley & Massaquoi, 1986; Massaquoi & McCarley, 1990, 1992). Ce modèle indique une diminution du sommeil non paradoxal en fin de nuit (Borbély & Achermann, 1992).

2.5.4 Influence des rythmes biologiques sur le cycle veille/sommeil

Le cycle veille/sommeil est en relation avec d'autres rythmes circadiens comme la température, les sécrétions de mélatonine et de cortisol qui influencent ce rythme. Les interactions entre ces différents rythmes circadiens sont abordées dans la partie suivante.

2.5.4.1 La température

Chez l'Homme, le facteur principal favorisant l'entrée dans le sommeil serait une chute de la température. Cette baisse de température débute plusieurs heures avant l'entrée dans le sommeil (Van Someren, 2000). Gierse et Ogle furent les premiers au XIX^{ème}

siècle à décrire le phénomène de variation de température au cours de la journée chez l'Homme (Ogle, 1866). Leurs observations révèlent que la température centrale admet un maximum en début de soirée (17h) et un minimum très tôt le matin (entre 3h et 5h). La valeur moyenne de la température corporelle chez l'Homme est de 37°C et la période de ce rythme est de 24,18h (Czeisler et al., 1999) (Figure 28). Les mécanismes de thermorégulation (*i.e.* thermolyse, thermogenèse) participent à la production de ce rythme circadien.

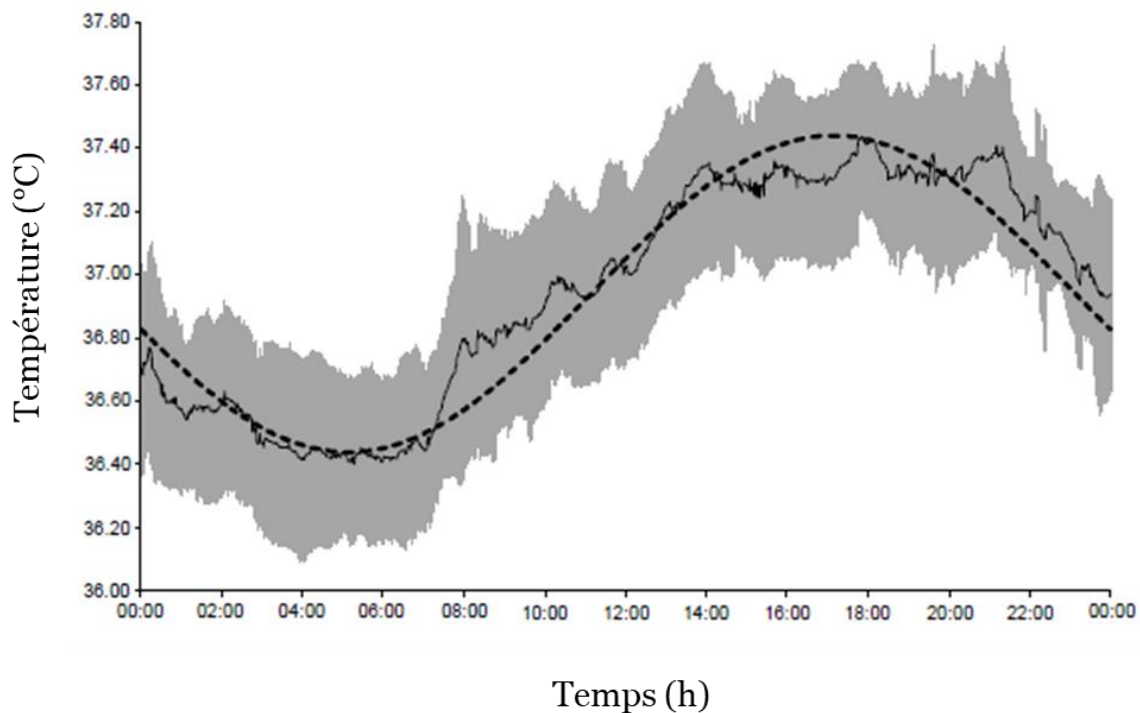


Figure 28 : Représentation du rythme de la température corporelle chez l'Homme au cours d'une journée. La courbe continue retrace l'évolution des valeurs moyennes de la population étudiée. La courbe en pointillés représente la modélisation mathématique (COSINOR).

Au moment de l'endormissement, on observe une augmentation de la température cutanée distale (extrémités du corps : bras, jambes) qui induit une diminution de la température centrale et cutanée proximale (tête et tronc) (Kräuchi, 2007). La diminution de chaleur au niveau central est assurée par une redistribution des masses sanguines vers la périphérie. Une vasodilatation au niveau des extrémités permet le transfert de chaleur vers l'environnement (Kräuchi, 2007).

2.5.4.2 La mélatonine

La mélatonine aussi appelée hormone du sommeil est sécrétée par l'épiphyse ou glande pinéale dont la fonction est de renseigner l'organisme sur l'alternance jour/nuit afin qu'il soit en phase avec son environnement (Claustrat, 2009). Cette hormone constitue un véritable synchroniseur endogène capable de stabiliser les rythmes circadiens, de les renforcer ou de maintenir leur relation de phase (Claustrat, Brun, & Chazot, 2005) (Figure 29).

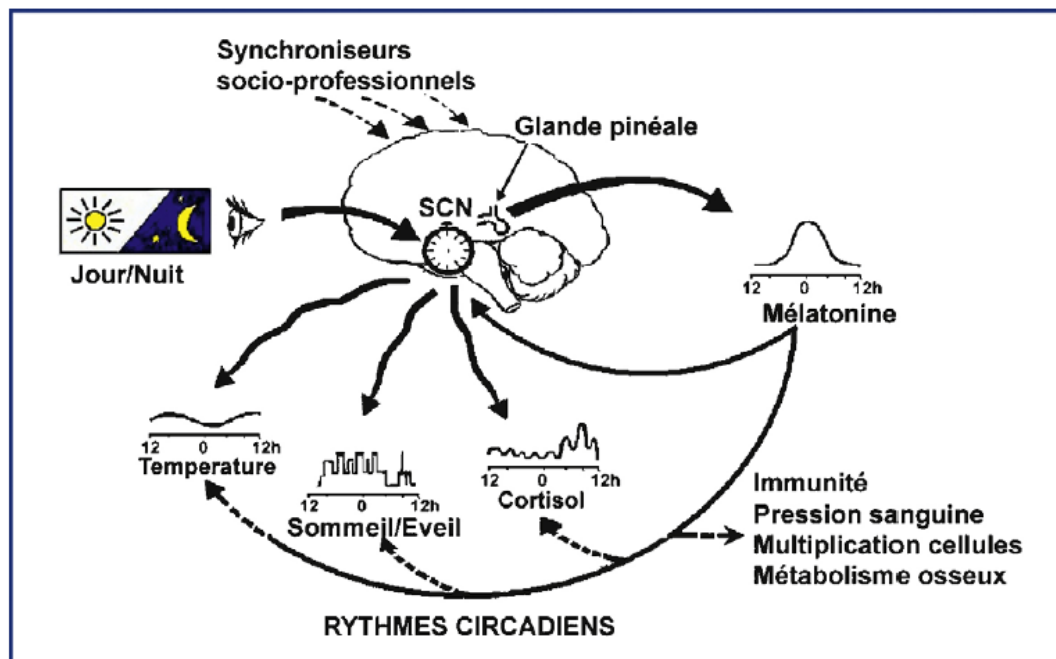


Figure 29 : Représentation de l'implication de la sécrétion de mélatonine dans la synchronisation endogène des rythmes circadiens. D'après Claustrat (2009).

Une fois synthétisée dans l'épiphyse, elle est directement libérée dans le sang avec un pic de sécrétion vers 3-4h du matin en fonction du chronotype du sujet (Claustrat, 2009). Le profil de sécrétion possède une grande hétérogénéité d'un sujet à l'autre mais on constate une importante reproductibilité chez un même sujet d'un jour à l'autre (Claustrat et al., 2005). Afin de pallier ces différences interindividuelles, les études dans ce domaine utilisent classiquement le moment où la sécrétion de mélatonine sous faible intensité lumineuse atteint 25 % du pic observé. Ce marqueur de phase est plus connu sous le nom de Dim Light Melatonin Onset (DLMO) (Barger, Wright, Hughes, & Czeisler, 2004). Avec l'avancée en âge on remarque une diminution progressive de la sécrétion de cette hormone et une tendance à l'avance de phase (Duffy, Zitting, & Chinoy, 2015; Touitou, Bogdan, Haus, & Touitou, 1997).

La mélatonine contribue à l'endormissement en augmentant la circulation sanguine vers la périphérie grâce à son action favorisant la vasodilatation (Cajochen, Kräuchi, & Wirz-Justice, 2003). La diminution de la température observée au début de la production de cette hormone illustre cette relation (Cagnacci, 1997). Il semblerait que la mélatonine induise une augmentation de l'envie de dormir (Lavie, 1997) et influence directement l'architecture du sommeil (Cajochen et al., 2003).

La mélatonine a donc un effet hypothermique chez l'Homme, mais elle n'est pas nécessaire à la diminution de la température centrale. Sa suppression diminue seulement l'amplitude du déclin. Il existe une relation de phase stable chez l'Homme et les autres espèces diurnes entre les rythmes du cycle veille/sommeil, de la température et de la sécrétion de mélatonine. Le niveau maximal de somnolence coïncide avec le pic de sécrétion de mélatonine et le creux de température (Figure 30).

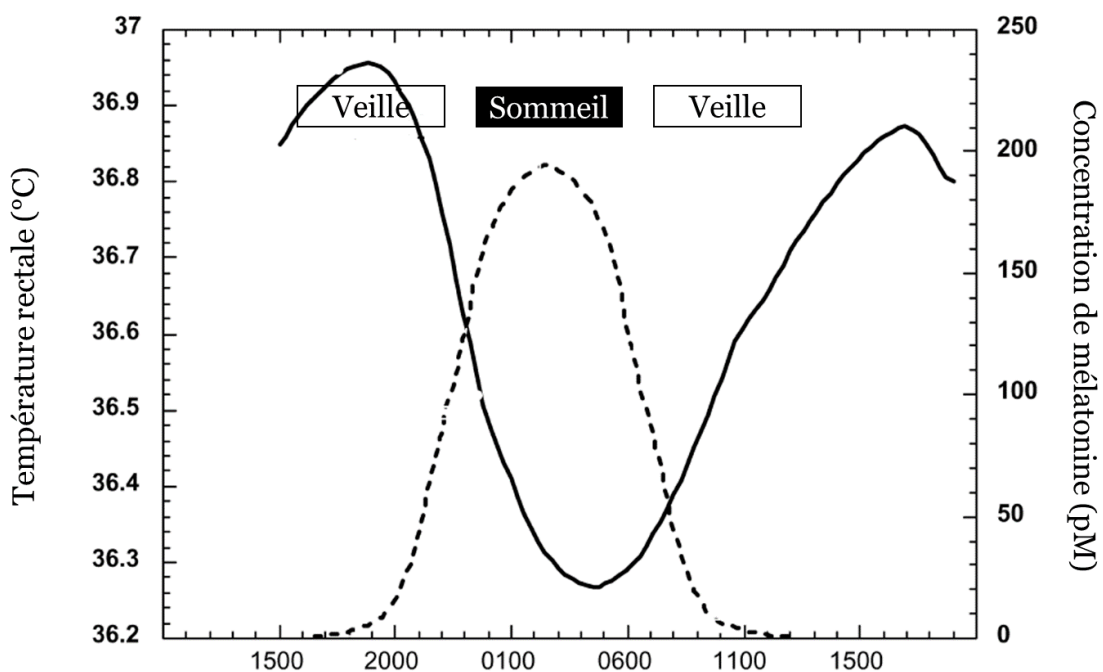


Figure 30 : Représentation graphique de l'évolution de la concentration de mélatonine (trait pointillé) et de la température corporelle (trait continu) au cours d'une période de 24h. Les périodes de veille sont symbolisées par des barres blanches et la période de sommeil par une barre noire. D'après Lack & Wright (2007).

2.5.4.3 Le cortisol

Le cortisol est un des principaux glucocorticoïdes dont la sécrétion dépend de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (Son, Chung, & Kim, 2011). La sécrétion du cortisol est un témoin majeur de la réponse de notre organisme à un stress (González-Cabrera, Fernández-Prada, Iribar-Ibabe, & Peinado, 2014). Chez les mammifères cette hormone suit un rythme robuste sous contrôle des NSC (Morris et al., 2012), bien qu'il soit sensible aux effets de masque du stress (González-Cabrera et al., 2014). Le pic de sécrétion de cette hormone se situe au début de la période d'activité proche de l'heure du lever et le creux en fin de journée aux alentours de l'heure de coucher habituelle (Scheer & Buijs, 1999).

A l'inverse de la mélatonine, la sécrétion de cortisol serait augmentée suite à une exposition lumineuse tôt le matin (Leproult, Colecchia, L'Hermite-Balériaux, & Van Cauter, 2001; Scheer & Buijs, 1999). Le changement d'exposition lumineuse au cours de l'après-midi n'affecte pas la sécrétion du cortisol (Leproult et al., 2001; Scheer & Buijs, 1999). L'augmentation du taux de cortisol aux alentours de l'heure de réveil pourrait être interprétée comme un signal préparant l'ensemble de l'organisme à débiter son activité diurne. Il semblerait que le sommeil influence la sécrétion de cortisol. En effet, Weitzman et al., (1974) montrent que le niveau de cortisol diminue lors des premières heures de sommeil nocturne et diurne. Des recherches sont encore nécessaires pour déterminer quels aspects du sommeil influencent la sécrétion du cortisol. Une hypothèse propose que le sommeil profond majoritairement présent en début de nuit aurait un effet inhibiteur sur la sécrétion du cortisol qui est alors à son niveau le plus bas (Morris et al., 2012).

Conclusion :

Le cycle veille/sommeil est généré et régulé par diverses structures (*i.e.* hypothalamus, formation réticulée) au sein du système nerveux central. Cette architecture complexe se retrouve aussi au sein même du sommeil qui comprend plusieurs stades qui s'enchaînent et se répètent au cours de la nuit. Le cycle veille/sommeil peut être mesuré de manière précise grâce à la technique de polysomnographie qui permet de différencier les niveaux de vigilance (veille, sommeil lent, sommeil paradoxal). Le rythme veille/sommeil peut aussi être évalué indirectement par actimétrie grâce à la mesure du niveau d'activité au cours de la journée.

La régulation des états de veille et de sommeil au cours de la journée est sous contrôle des processus S et C selon le modèle de Borbély. L'accumulation d'une substance hypnogène au cours de la veille puis dégradée au cours de la nuit serait à l'origine de la forte propension au sommeil en fin de journée. Le processus C se rapporte à notre horloge biologique, la phase descendante de ce rythme en fin de journée favoriserait l'entrée dans le sommeil. Le cycle veille/sommeil est aussi sous l'influence des autres rythmes circadiens comme la température et les sécrétions de mélatonine et de cortisol. Le moment où notre vigilance est au plus bas lors de la période nocturne correspond au creux de température corporelle et au pic de sécrétion de mélatonine. L'organisation et la coordination des rythmes circadiens nécessitent que notre horloge biologique soit calibrée sur une période de 24h pour ne pas prendre du retard ou de l'avance au fur et à mesure du temps.

Synthèse du chapitre 2

Les rythmes biologiques circadiens comme la température, le rythme veille/sommeil, les sécrétions de mélatonine et de cortisol sont sous la dépendance d'une horloge biologique centrale située dans les NSC de l'hypothalamus. Des expériences en isolation temporelle révèlent que la période endogène de cette horloge se situe entre 23h30 et 24h30 ce qui induit un retard ou une avance de phase des individus placés dans ces conditions par rapport à la période de référence de 24h. Afin de rester en phase avec leur environnement, l'horloge biologique doit être calibrée de manière quotidienne.

La lumière constitue l'agent d'entraînement principal des rythmes biologiques chez les mammifères. Les informations photiques sont transmises aux NSC de manière directe par le TRH et de manière indirecte par le TGH après un relais au niveau de l'IGL. Le TGH et les voies sérotoninergiques du raphé médian transmettent aussi des informations non photiques, telle que l'activité physique, capables d'entraîner les rythmes.

Une amplitude plus importante et une plus grande robustesse du rythme de la température sont retrouvées chez une population pratiquant de l'activité physique par rapport à des sédentaires. Un effet d'avance ou de retard de phase sur le rythme de sécrétion de la mélatonine est également rapporté selon le moment où est pratiqué cette activité physique.

Ainsi, l'activité physique serait capable d'entraîner les rythmes biologiques. Les effets de l'activité physique sur les rythmes circadiens pourraient notamment être médiés par la fonction vestibulaire. En effet, le système vestibulaire est sensible aux accélérations linéaires et angulaires de la tête. Il est davantage sollicité au cours de la période d'activité et en particulier lors d'une pratique physique par rapport aux périodes de repos. L'hypothèse de l'implication de la fonction vestibulaire dans la rythmicité biologique est soutenue par plusieurs travaux anatomiques et fonctionnels détaillés dans la partie suivante.

Chapitre 3 Implication de la fonction vestibulaire dans la rythmicité biologique & l'humeur

L'étude des fonctions non perceptives et non motrices du système vestibulaire a permis de montrer l'existence de liens anatomiques et fonctionnels entre le système vestibulaire et la rythmicité biologique, ainsi que l'humeur. Ces travaux montrent que la stimulation vestibulaire est capable de moduler les rythmes biologiques chez l'animal, et le sommeil comme démontré chez l'animal et l'Homme. En parallèle, des travaux ont montré que la stimulation vestibulaire calorique et les balancements ont des effets sur le niveau d'anxiété, de stress et de dépression.

La tDCS utilisée dans le traitement des troubles de l'humeur est une technique voisine de la SVG. De plus, il est rapporté que les troubles des rythmes biologiques sont récurrents chez les patients atteints de troubles de l'humeur (Mondin et al., 2017), et qu'il existe une forte comorbidité entre les troubles de la fonction vestibulaire et les troubles de l'humeur (Asmundson, Larsen, & Stein, 1998; Best et al., 2009; Eagger et al., 1992). Ces éléments permettent de faire le lien entre ces trois fonctions.

Ce chapitre décrit, dans un premier temps les liens entre la fonction vestibulaire et la rythmicité biologique ; puis, dans un second temps les liens entre la fonction vestibulaire, l'humeur et la rythmicité biologique.

3.1 Fonction vestibulaire & rythmicité biologique

L'implication de la fonction vestibulaire dans la rythmicité biologique est soutenue par l'existence de liens anatomiques indirects entre les noyaux vestibulaires et les NSC. Ces connexions ont pu être démontrées chez l'animal grâce à l'injection de traceurs (Horowitz et al., 2004, 2005). L'altération des rythmes circadiens observée dans un environnement en hyperpesanteur ou chez des populations animales et humaines vestibulo-lésées démontre le rôle de la fonction vestibulaire dans la rythmicité. Quelques travaux se sont intéressés aux effets de la stimulation vestibulaire sur l'entraînement des rythmes biologiques (Krystal et al., 2010). La stimulation vestibulaire favoriserait la transition veille/sommeil comme démontré chez la souris et l'Homme (Bayer et al., 2011; Kompotis et al., 2019). Enfin, les connexions anatomiques et fonctionnelles entre fonction vestibulaire et rythmicité biologique soulèvent la

question de la rythmicité propre à la fonction vestibulaire. Ces différents points seront abordés dans la partie suivante.

3.1.1 Liens anatomiques

Plusieurs connexions entre les noyaux vestibulaires et les noyaux de l'hypothalamus soutiennent l'idée que les afférences vestibulaires participent à la rythmicité biologique. Azzena et al. (1993) furent les premiers à révéler la présence d'une connexion neuronale entre le système vestibulaire et les noyaux supra-optique et paraventriculaire. Ces résultats font état d'une possible communication indirecte et polysynaptique entre les noyaux vestibulaires et hypothalamiques car aucune trace de connexion directe n'a été démontrée (Azzena, Melis, Caria, Teatini, & Bozzo, 1993). Il existe une interaction entre le noyau vestibulaire médial et le système à orexine de l'hypothalamus latéral (Horowitz, Blanchard, & Morin, 2005). Ce système intervient dans la régulation du rythme veille/sommeil. Le noyau hypothalamique postérieur reçoit des informations des noyaux vestibulaires médian et latéral. Celui-ci agirait notamment comme relais dans la rythmicité biologique (Cavdar et al., 2001).

L'IGL du thalamus contribue à l'entraînement de la rythmicité biologique, en transmettant des informations photiques et non photiques aux NSC par le biais du TGH (Harrington, 1997; Morin & Blanchard, 2005; Muscat & Morin, 2006). Des expériences utilisant des techniques de traçage ont montré que le noyau vestibulaire médial transmettrait des informations aux NSC par l'intermédiaire d'une voie passant par l'IGL, mais aussi par une seconde voie qui projette dans un premier temps les afférences au locus coeruleus puis à l'IGL (Horowitz, Blanchard, & Morin, 2004). Les informations transmises par les deux voies décrites précédemment rejoignent les NSC par l'intermédiaire du TGH. Le locus coeruleus et les noyaux vestibulaires médians ne reçoivent pas d'afférences en provenance de l'IGL (Morin & Blanchard, 2005). Une communication réciproque entre le noyau vestibulaire médial et le noyau du raphé impliqué dans la modulation de la rythmicité des NSC a été également démontrée (Halberstadt & Balaban, 2006; Horowitz et al., 2005).

Enfin, des afférences vestibulaires provenant des quatre noyaux se projettent au niveau de la formation réticulée (Brodal, 1972) qui est très impliquée dans les mécanismes d'éveil (Moruzzi & Magoun, 1949). Une diminution de l'activité des noyaux vestibulaires en particulier médial et latéral est constatée suite à la stimulation de la formation réticulée (Gonzalez-Lima, 1987). De nombreuses zones corticales recevant

des afférences vestibulaires reçoivent et envoient des projections vers la formation réticulée (Aravamuthan & Angelaki, 2012).

Les connexions anatomiques précédemment décrites, entre les noyaux vestibulaires et les structures impliquées dans la rythmicité biologique sont synthétisées dans la Figure 31.

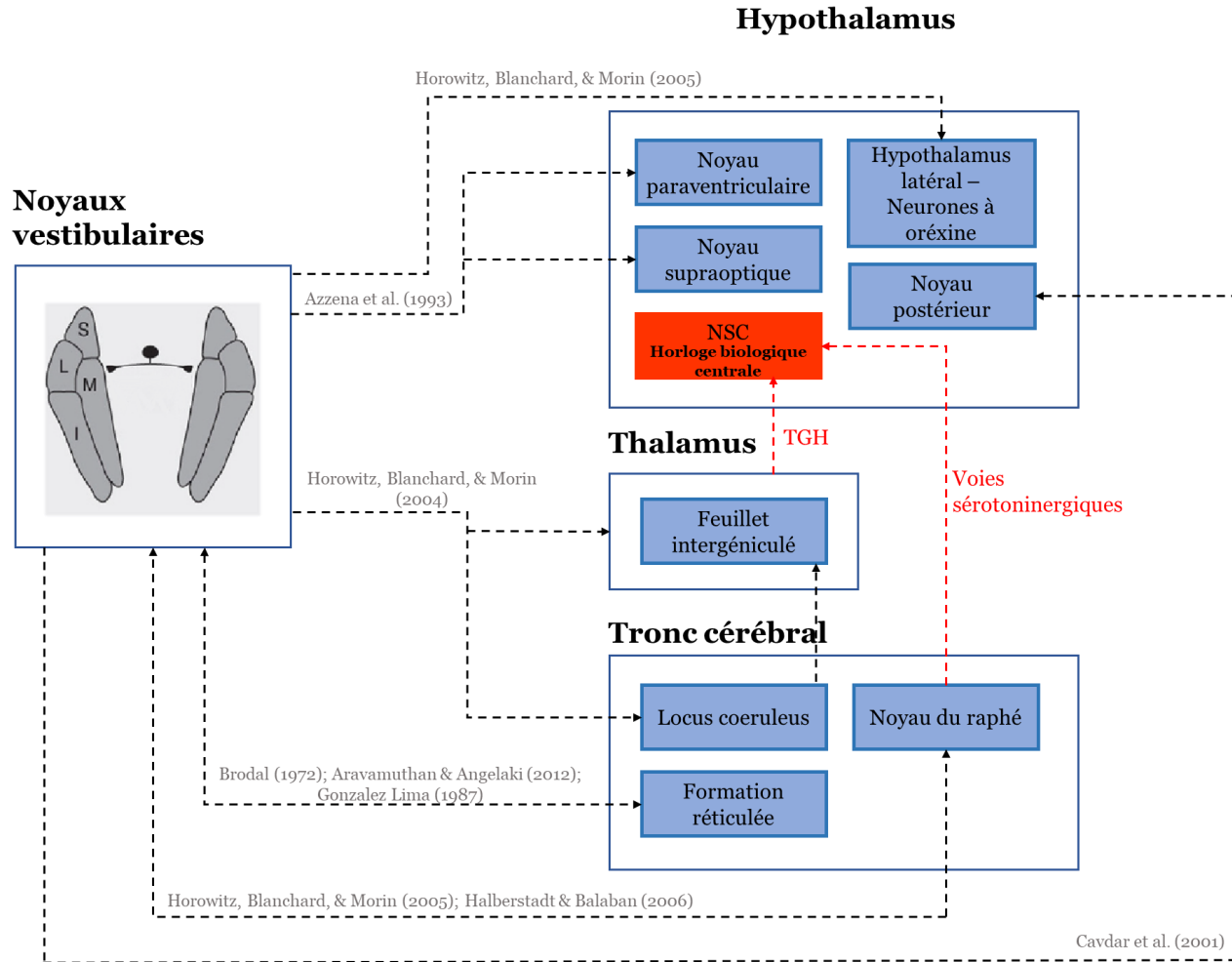


Figure 31 : Schéma des connexions anatomiques entre les noyaux vestibulaires et les structures impliquées dans la rythmicité biologique (NSC) et l'éveil (formation réticulée). S : noyau vestibulaire supérieur ; M : noyau vestibulaire médial, L : noyau vestibulaire latéral ; I : noyau vestibulaire inférieur ; NSC : noyaux suprachiasmatiques, TGH : tractus géniculohypothalamique.

Adapté des travaux de thèse de T. Martin (2016)

3.1.2 Liens fonctionnels

Des études réalisées à partir de données récoltées lors de vols spatiaux ou d'une exposition à un environnement avec une gravité modifiée montrent le rôle essentiel de la pesanteur dans le développement, la morphologie et les fonctions physiologiques des mammifères (Fuller, Murakami, & Sulzman, 1989). Une exposition chronique à une centrifugation à 2G provoque une perte de rythmicité circadienne comme observé chez la souris, le rat, le chien et le singe écureuil (Fuller, 1985; Holley, DeRoshia, Moran, & Wade, 2003; Murakami, Erkman, Hermanson, Rosenfeld, & Fuller, 2002; Oyama, 1975; Oyama, Platt, & Holland, 1971). Les organes otolithiques du système vestibulaire assurent la détection des accélérations linéaires dont la gravité ce qui impliquerait cet organe sensoriel dans les réponses biologiques observées lors d'une centrifugation. Le modèle hypothétique développé par Fuller & Fuller (2006) précise que les informations vestibulaires seraient relayées par les noyaux du raphé et/ou l'IGL avant d'atteindre l'horloge biologique centrale (Figure 32).

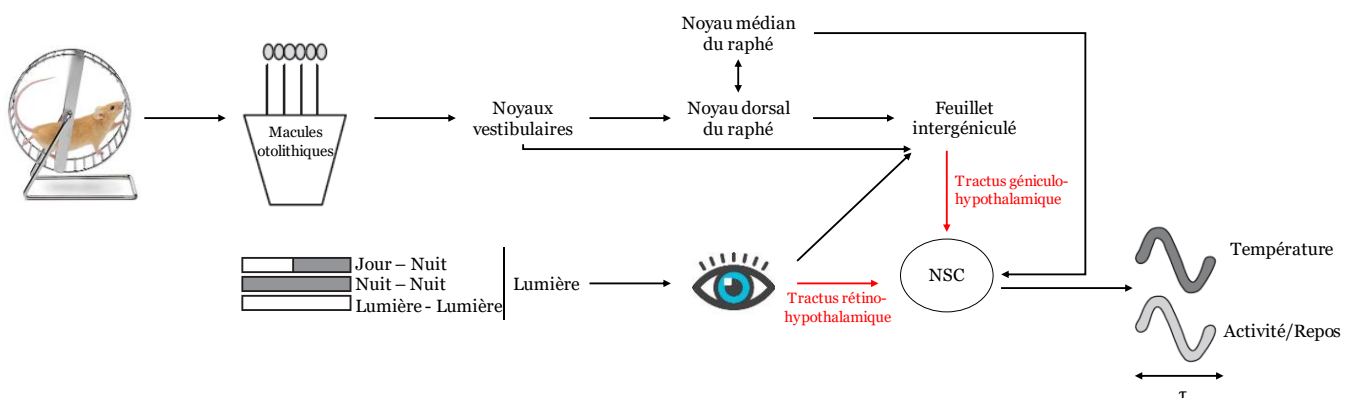


Figure 32 : Modèle hypothétique des liens anatomiques entre le système circadien et les agents d'entraînement lumineux et vestibulaires. D'après Fuller & Fuller (2006).

Dans cette étude, il a été montré que les récepteurs vestibulaires à la gravité ont une influence sur la période intrinsèque de l'horloge biologique circadienne et que les réponses biologiques mesurées suite à un changement d'intensité lumineuse diffèrent entre des souris het (déficience des organes otolithiques) et des souris contrôles (Fuller & Fuller, 2006). Le rôle de la fonction vestibulaire sur les rythmes biologiques, l'entraînement des rythmes ainsi que la rythmicité de la fonction vestibulaire sont présentés dans les parties ci-dessous.

3.1.2.1 Impact de la fonction vestibulaire sur le rythme de la température

La centrifugation chronique de rats ou de souris induit une chute brutale et immédiate de la température corporelle (Fuller et al., 2002; Oyama, Platt, & Holland, 1971; Martin et al., 2014; Murakami et al., 2002). Fuller et al. (2002) rapportent une baisse de 6,2°C suite à une exposition à 2G (Figure 33). Puis la température corporelle augmente progressivement jusqu'à son niveau de base au bout de quelques jours (Oyama, Platt, & Holland 1971). L'exposition à un environnement en hyperpesanteur provoque également une diminution de la période et de l'amplitude du rythme de la température (Holley et al., 2003; Martin et al., 2014; Murakami et al., 2002). Ces modifications sont plus faibles voire absentes chez des populations de souris vestibulo-déficientes (het) ce qui soutient le rôle de cet organe sensoriel dans la rythmicité biologique (Fuller et al., 2002). Les cellules ciliées cochléaires et vestibulaires seraient les principaux régulateurs des réponses végétatives enregistrées lors d'une centrifugation. La chute brutale de température observée chez des souris contrôles est absente chez des souris dont le gène codant pour ces cellules est absent (Murakami et al., 2002).

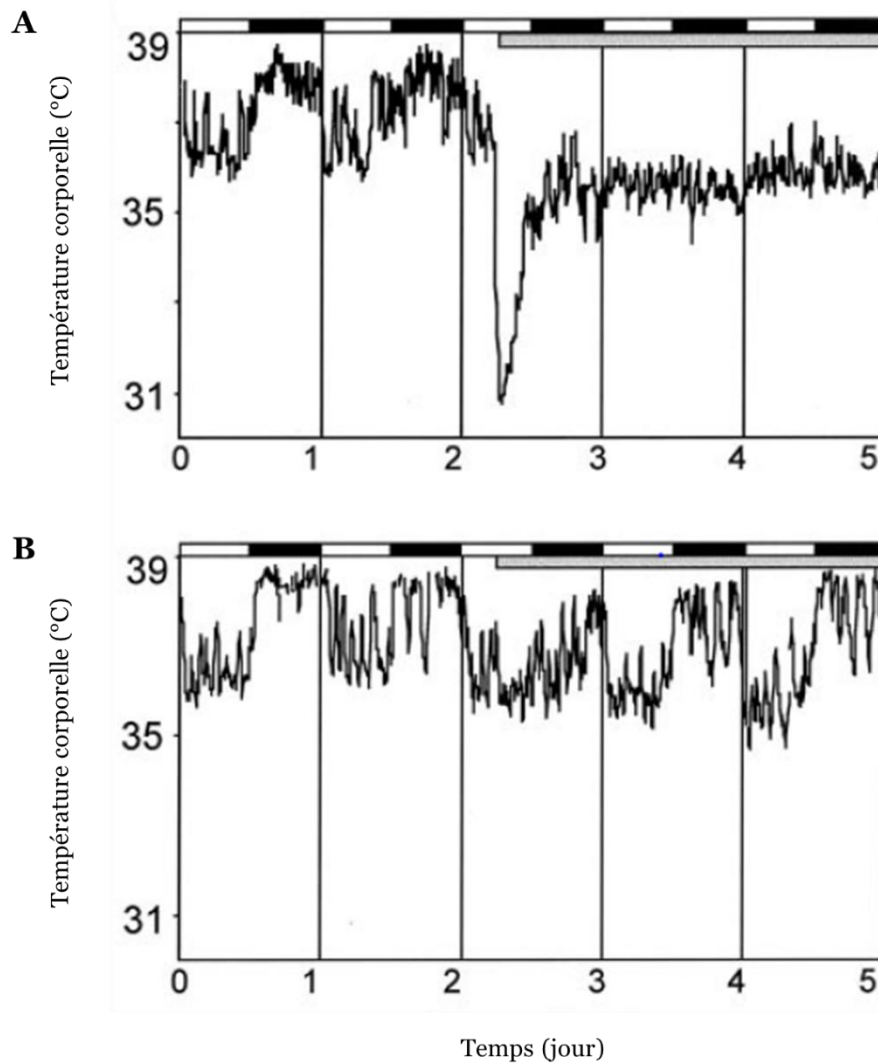


Figure 33 : Représentation du suivi de la température corporelle de souris wild type (contrôle) (**A**) et het (**B**). L'exposition à 2G est précédée par 48h à 1G. On remarque une chute brutale de la température et une perte de rythmicité chez les souris wild type. Ces effets sont très atténués chez les souris het. D'après Fuller et al. (2002).

L'effet de la centrifugation sur le niveau moyen de température est dose dépendant (Holley et al., 2003; Oyama, Platt, & Holland, 1971). La température interne diminue de 1.45, 2.40 et 3.09 °C pour des stimulations respectives de 1.25, 1.5 et 2G (Holley et al., 2003). La répétition des stimulations a également un effet sur les réponses observées, marqué par une diminution de celles-ci (Oyama, 1971).

Les modifications de la régulation de la température corporelle pourraient s'expliquer par des perturbations de la rythmicité circadienne (*e.g.* diminution des capacités

d'entraînement, perte des repères sur une période de 24h), ou encore des changements dans les mécanismes de thermorégulation (*i.e.* thermolyse, thermogenèse) dus à la charge de gravité modifiée (Robinson & Fuller, 2000). Pour autant, les mécanismes sous-jacents restent encore mal compris.

En parallèle, des travaux sur le modèle animal montrent que la lésion du système vestibulaire provoque une perturbation des rythmes biologiques (Martin et al., 2014; Ossenkopp, Rabi, Eckel, & Hargreaves, 1994). La Figure 34 issue de précédents travaux menés par Martin et al. (2014) au sein du laboratoire COMETE montre le changement brutal du niveau moyen, de l'amplitude et de la période du rythme de la température chez le rat suite à une injection d'arsalinate de sodium afin de léser bilatéralement le système vestibulaire.

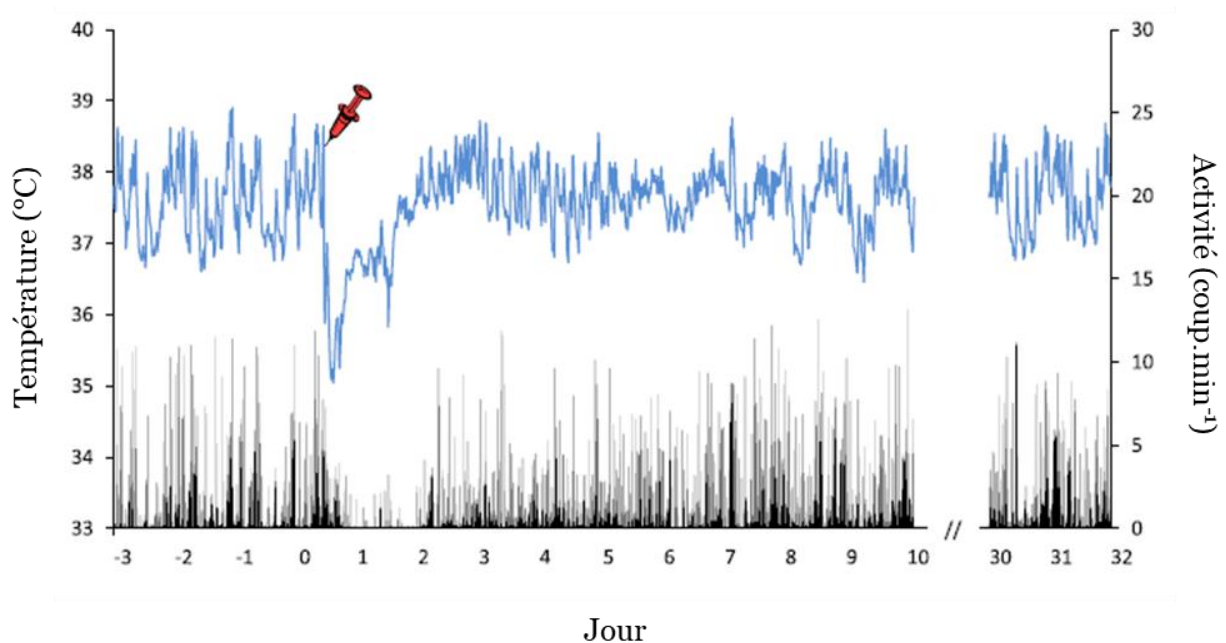


Figure 34 : Représentation du niveau moyen de température (bleu) et d'activité motrice (noir) d'une population de rats au cours du temps (jour). La seringue en rouge indique le moment de l'injection bilatérale d'arsalinate de sodium dans l'oreille. Le rythme de la température affichait un rythme ultradien les jours suivants l'injection.

Les mêmes auteurs ont mis en place des travaux similaires chez l'Homme en comparant les rythmes biologiques de patients vestibulo-déficients bilatéraux à une population contrôle. Ils démontrent que ces patients présentent une avance de phase

du rythme de la température (73 minutes) ainsi qu'une plus grande variabilité de l'acrophase (entre 14h24 et 21h25). Contrairement aux participants sains il n'existe pas de corrélation entre le rythme de la température et le rythme activité/repos chez les patients vestibulo-déficients (Martin et al., 2016).

3.1.2.2 Impact de la fonction vestibulaire sur le rythme veille/sommeil

L'influence des afférences vestibulaires sur le contrôle des états de veille et de sommeil a fait l'objet d'une récente revue (Besnard et al., 2018). Les premiers travaux à propos des interactions système vestibulaire - sommeil indiquent que les changements végétatifs qui surviennent suite au premier épisode de sommeil paradoxal seraient sous contrôle des noyaux vestibulaires. Des études chez l'Homme révèlent que le temps total de sommeil est négativement impacté lors de vols spatiaux. La diminution des afférences d'origine otolithique en condition de microgravité induirait une baisse de la transmission des informations du cycle activité/repos à l'horloge biologique centrale et aux neurones à orexine (Besnard et al., 2018). Aussi, les astronautes rapportent des difficultés d'endormissement ce qui pourrait s'expliquer par le manque de perception du changement postural de la station debout à allongée. La privation d'informations vestibulaires réduirait l'efficacité du sommeil. On observe chez des patients vestibulo-déficients bilatéraux que le cycle activité/repos lors de la période diurne est semblable à celui d'une population contrôle tandis que la période de repos nocturne est marquée par une activité motrice plus importante (Martin et al., 2016).

L'utilisation des balancements afin de favoriser l'endormissement semble culturellement admise. Néanmoins les preuves empiriques divergent. Des études révèlent que la stimulation vestibulaire favoriserait le sommeil (Bayer et al., 2011; Woodward, Tauber, Spielmann, & Thorpy, 1990) tandis que d'autres démontrent son implication dans la veille (Campos, 1994). L'induction d'un état de veille ou de sommeil dépend principalement des paramètres de stimulation utilisés (Winter et al., 2013 ; Kumar & Mukkadan, 2015). Une vitesse faible faciliterait le sommeil tandis qu'une vitesse élevée maintiendrait l'état de veille (Campos, 1994; Omlin et al., 2018). La littérature scientifique n'apporte pas de réponse consensuelle quant aux paramètres à utiliser pour promouvoir l'effet relaxant des balancements (Crivelli et al., 2016; Omlin et al., 2018).

On observe une amélioration de la transition veille/sommeil lors d'une sieste ou d'une nuit dans un lit en mouvement (*i.e.* balancement) par rapport à un lit stationnaire (Bayer et al., 2011; Woodward et al., 1990). Le temps passé dans le sommeil de stade 1 ainsi que la latence du stade 2 diminuent lors d'une sieste de quarante-cinq minutes en condition balancement (Bayer et al., 2011). Ces résultats sont présentés dans la Figure 35. Les analyses des tracés EEG enregistrés lors de cette étude indiquent également une augmentation des ondes lentes et des fuseaux (*i.e.* figure de sommeil) dans la condition en mouvement. La stimulation vestibulaire pourrait ainsi moduler l'architecture du sommeil. Le pourcentage de sommeil de stade 2 augmenterait lors d'une stimulation vestibulaire (Bayer et al., 2011; Omlin et al., 2018). Les effets bénéfiques de la stimulation vestibulaire et en particulier de la stimulation des macules otolithiques ont déjà été démontrés par Woodward et al. (1990). La latence d'endormissement diminuait de 16% lors d'une nuit dans un lit en mouvement. Ce résultat n'est cependant pas significatif en raison du faible nombre de participants ($n = 8$).

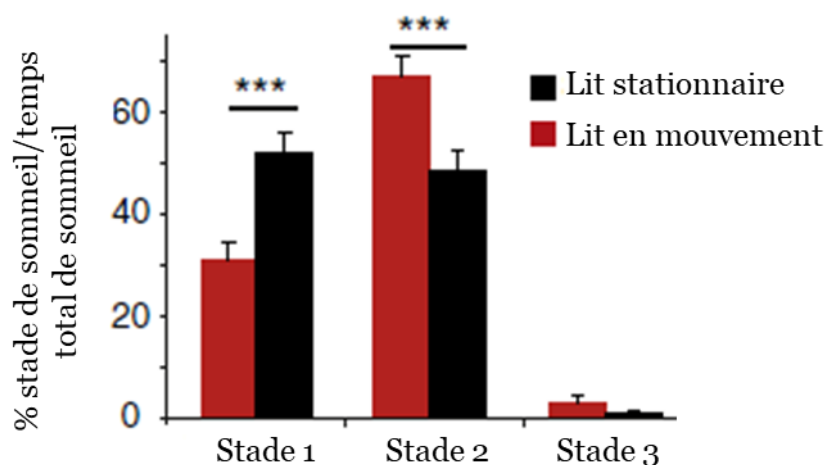


Figure 35 : Représentation des pourcentages de chaque stade sommeil par rapport au temps total de sommeil pour les conditions lit stationnaire et en mouvement. *** $p < 0.001$. D'après Bayer et al. (2011).

Les effets de la stimulation vestibulaire sur le sommeil chez l'Homme ont été récemment confirmés chez la souris. On observe une diminution de la latence d'endormissement, une augmentation du temps passé dans le sommeil lent et une réduction de la durée des épisodes de veille en condition de balancement lors des

périodes de sommeil (Kompotis et al., 2019). En revanche, aucune modification n'a été observée chez des souris incapables d'encoder les accélérations linéaires (défiance génétique). Ces résultats soutiennent l'hypothèse que les effets des balancements sur le sommeil seraient médiés par le système vestibulaire et en particulier les organes otolithiques (Kompotis et al., 2019).

Plusieurs hypothèses émises par Bayer et al. (2011) pourraient expliquer les effets bénéfiques de la stimulation vestibulaire sur la transition veille/sommeil. Premièrement les afférences vestibulaires se projettent sur des structures directement impliquées dans les émotions comme l'amygdale. L'effet relaxant de la stimulation vestibulaire pourrait s'expliquer par une modulation de l'activité de cette structure. Deuxièmement, les afférences vestibulaires peuvent moduler l'activité des centres de veille/sommeil *via* des connexions directes ou indirectes avec l'hypothalamus et le tronc cérébral. Enfin, les informations sensorielles peuvent influencer la synchronisation de l'activité neuronale au sein du réseau thalamo-cortical car les afférences vestibulaires tout comme les autres afférences sensorielles se projettent sur les noyaux thalamiques.

3.1.2.3 *Entraînement des rythmes par la stimulation vestibulaire*

Les connexions anatomiques indirectes entre l'horloge biologique et les noyaux vestibulaires ainsi que l'implication des afférences vestibulaires dans la rythmicité biologique ouvrent des perspectives quant à l'utilisation de la stimulation vestibulaire comme agent d'entraînement des rythmes biologiques. Cependant, très peu de travaux se sont intéressés à cette thématique.

Chez l'animal, une première étude sur le rat montre que lorsqu'ils sont placés en condition de lumière constante, un pulse d'1h à 2G aux alentours de 14h permet la stabilisation de l'acrophase du rythme de la température (Fuller, Murakami, & Demaria-Pesce, 1992). Dans cette étude, un rythme en libre-cours avec un décalage progressif de la phase était observé avant que les rats ne soient centrifugés. Ce rythme était de nouveau observé suite à l'arrêt de la stimulation. Une seconde étude indique que l'exposition à un unique pulse à 2G vers 23h provoque une avance de phase significative du rythme de la température de rats en condition d'obscurité (Hoban-Higgins, Murakami, Tandon, & Fuller, 1995).

Chez l'Homme, Krystal et al. (2010) ont évalué l'effet de la SVG sur un modèle d'avance de phase de 4h reproduisant une insomnie passagère. Ces insomnies surviennent lors

d'une exposition à un stress, un changement d'environnement ou suite à une prise de médicament. Alors que de nombreuses études pharmacologiques existent sur le traitement des insomnies passagères, on recense peu de données sur les techniques non médicamenteuses. Les résultats de cette étude révèlent que la SVG réduit la latence du sommeil persistant (*i.e.* 20 époques de sommeil consécutives) uniquement chez les sujets dont la latence d'endormissement est supérieure à quatorze minutes. La latence d'endormissement avait été déterminée au préalable grâce au test d'endormissement multiple.

3.1.2.4 Rythme de la fonction vestibulaire

L'étude du rythme de la fonction vestibulaire peut se faire de manière indirecte grâce à l'analyse des réponses vestibulo-oculaires, des performances au test de verticale subjective ou d'équilibre postural.

Les réponses du réflexe canaliculo-oculaire enregistrées lors d'une stimulation vestibulaire calorique indiquent que la vitesse maximale des phases lentes du nystagmus est plus importante le matin chez des sujets en bonne santé (Wolf, Ashkenazi, & Leventon, 1990). Plus récemment, un protocole discontinu visant à tester les fluctuations des réponses du RVO au cours de la journée a démontré une variation significative de la constante de temps avec un maximum à 6h00 (13.01 ± 3.40 s) chez des sujets jeunes (*Annexe 1*). Une diminution significative entre 6h00 et 2h00 (11.26 ± 3.05 s) a également été observée. Cette même étude démontre une variation de la constante de temps au cours de la journée chez des sujets âgés avec une valeur la plus basse située à 2h00 (8.83 ± 2.98 s). Cette variable augmente significativement entre 2h00 et 6h00 (10.87 ± 3.09 s; $p < 0.05$). La vitesse des phases lentes présente une valeur minimale à 2h00 (28.72 ± 8.93 °/s) et un maximum à 6h00 (35.38 ± 8.61 °/s) chez les sujets âgés. Les analyses post-hoc indiquent une augmentation significative entre les mesures réalisées à 2h00 et 6h00 (35.38 ± 8.61 °/s ; $p < 0.01$), 10h00 (35.11 ± 8.90 °/s; $p < 0.01$), et 14h00 (35.02 ± 6.73 °/s; $p < 0.01$). Cette étude menée par Martin al. (Chronobiology International, en révision) démontre que le RVO fluctue au cours de la journée avec une dégradation progressive des paramètres mesurés au cours de la journée.

Dans une étude précédemment publiée, les mêmes auteurs ont observé une fluctuation de l'erreur moyenne de la perception visuelle de la verticale au cours de la journée chez

des sujets jeunes (Zouabi, Quarck, Martin, Grespinet, & Gauthier, 2016). En appliquant le modèle du COSINOR à leurs données, ils obtiennent une batyphase à $10h15 \pm 1h33$ et une acrophase $22h15 \pm 1h33$. Ces résultats, confirmés par une étude publiée en 2018 (Martin et al., 2018), suggèrent une dégradation de la fonction vestibulaire au cours de la journée.

Le contrôle postural dans lequel est impliqué le système vestibulaire *via* les réflexes posturaux constitue une autre alternative pour étudier les variations de la fonction vestibulaire. En raison des méthodologies non adaptées à l'étude chronobiologique de l'effet de l'heure de la journée sur les performances d'équilibration, il apparaît difficile de donner une réponse consensuelle à cette question. Les heures choisies pour effectuer les mesures ainsi que leur ordre de présentation et leur fréquence varient de manière importante d'une étude à une autre. De plus, le type de protocole (*i.e.* continu ou discontinu) peut générer un effet d'apprentissage ou de fatigue.

Chez les sujets jeunes, certaines recherches admettent une fluctuation du contrôle postural au cours de la journée avec une acrophase située le matin (Forsman, Haeggström, Wallin, Toppila, & Pyykkö, 2007; Gribble, Tucker, & White, 2007), tandis que d'autres ne montrent aucune variation significative (Deschamps, Magnard, & Cornu, 2013; Zouabi et al., 2016).

Peu d'études se sont concentrées sur l'effet de l'heure de la journée sur les performances d'équilibre des sujets âgés. Il semblerait que les performances du contrôle postural fluctuent au cours de la journée, visible par une dégradation de ces performances au cours du temps (Jorgensen et al., 2012). Ces résultats sont confirmés par une étude menée au laboratoire COMETE, dans laquelle la longueur du déplacement des centres de pression ainsi que la vitesse moyenne du centre des pressions admettent un maximum à 18h en comparaison avec des mesures réalisées à 2h, 6h et 10h (Zouabi, 2013).

En conclusion, il apparaît que la fonction vestibulaire admet des variations au cours de la journée. Les résultats présentés précédemment révèlent que les performances au test de verticale subjective, le RVO ainsi que les performances d'équilibration semblent se dégrader au cours de la journée avec de meilleures performances mesurées au cours de la matinée.

3.2 Implication de la fonction vestibulaire dans l'humeur

3.2.1 Implication fonctionnelle

Les travaux en chronobiologie ont trouvé de nombreuses applications en médecine, plus particulièrement en psychiatrie dans les troubles de l'humeur.

Les systèmes neuroendocriniens et les neurotransmetteurs admettent des variations au cours du temps qui influent sur l'expression des émotions (Haffen & Sechter, 2006b). Chez le sujet sain, il existe des variations diurnes de l'humeur en fonction de la typologie circadienne (matin - soir) (Haffen & Sechter, 2006b; Haug & Wirz-Justice, 1993). Dans la dépression, l'humeur évolue au cours de la période diurne. Elle est marquée par une humeur négative le matin et s'améliore au cours de la journée (Trémine, 2007). Lors d'un changement brutal de la période de sommeil comme dans le travail posté, la relation entre le cycle veille/sommeil et l'horloge biologique interne est perturbée (Azorin & Kaladjian, 2009). Cette désynchronisation peut altérer l'humeur. La prévalence des troubles de l'humeur chez les travailleurs postés semble confirmer cette hypothèse (Gordon, Cleary, Parker, & Czeisler, 1986).

Les perturbations des rythmes biologiques en particulier le rythme veille/sommeil sont fréquentes chez les patients atteints de troubles de l'humeur (Mondin et al., 2017). Les troubles du sommeil sont considérés comme l'un des symptômes de la dépression et sont présents chez 90% des patients (Haffen & Sechter, 2006a). La littérature rapporte une augmentation du nombre d'éveils, une réduction du temps de sommeil ainsi qu'une modification de l'architecture du sommeil qui impactent négativement la quantité et la qualité du sommeil (Azorin & Kaladjian, 2009). Les rythmes de la température et des sécrétions de cortisol et de mélatonine sont également altérés (*i.e.* avance de phase, diminution de l'amplitude) (Trémine, 2007).

Les protocoles à base de chronothérapie (privation de sommeil, exposition lumineuse) montrent des effets positifs sur les perturbations des rythmes biologiques et les troubles de l'humeur, en particulier la dépression (Strat, Ramoz, & Gorwood, 2008). La privation de sommeil agirait par une augmentation des neurotransmissions noradrénergiques, dopaminergiques et sérotoninergiques (Dopierała & Rybakowski, 2015).

Bien que l'origine de ces troubles mentaux reste multifactorielle, l'influence des donneurs de temps d'origine photique a été mise en évidence dans la dépression

saisonnaire liée au manque de lumière naturelle (Haffen & Sechter, 2006a; Lall et al., 2012). Le manque de lumière en début de matinée induirait un décalage de phase entre les rythmes circadiens et le rythme veille/sommeil imposé par les horaires de réveil (Strat et al., 2008).

La régulation de l'humeur impliquerait également des informations non lumineuses comme les afférences vestibulaires. Soza Rieds & Aviles (2007) ont montré que la fonction vestibulaire est perturbée dans la dépression, marquée par une diminution bilatérale de l'activité des noyaux vestibulaires et une asymétrie anormale du RVO (Soza Ried & Aviles, 2007). Des études post-mortem indiquent qu'il existe une anomalie structurelle (*i.e.* réduction du nombre de neurones) au sein des noyaux du raphé en charge de la transmission des informations non lumineuses à l'horloge biologique centrale et impliqués dans les processus de régulation émotionnelle (Rajagopalan et al., 2017; Rosenwasser, 2009). Il semblerait que les altérations de ces noyaux soient à l'origine de l'hypoactivité des noyaux vestibulaires en particulier du côté droit.

Plusieurs études font état d'une probabilité plus élevée de dépression ou de troubles anxieux (*e.g.* trouble panique) chez les patients présentant un trouble vestibulaire (Best et al., 2009; Bigelow et al., 2016; Egger et al., 1992; Jacob, 1988; Mast et al., 2014; Smith & Darlington, 2013). Inversement, l'évaluation de la fonction vestibulaire chez des patients présentant des troubles paniques révèle plusieurs anomalies (Asmundson, Larsen, & Stein, 1998). Il semblerait donc que le système vestibulaire soit impliqué dans les troubles psychiatriques (Carmeli, 2015; Lopez, 2016; MacDowell et al., 2018).

Simon et al. (1998) font état de trois modèles théoriques pour expliquer les liens entre les troubles vestibulaires et psychiatriques (Vaillancourt & Bélanger, 2007). La première théorie « dite somatopsychique » précise que certains cas de troubles paniques sont déclenchés par une mauvaise interprétation des sensations internes et notamment vestibulaires. Elle serait associée à une sensation de danger imminent. La deuxième théorie, psychosomatique, indique que les dysfonctions vestibulaires sont une conséquence de l'anxiété. Par exemple, la sensibilité du RVO serait exacerbée par certaines réponses anxieuses (*e.g.* hyperventilation, hypervigilance). Enfin, la théorie du réseau d'alarme précise que le locus coeruleus serait davantage sensible chez les patients présentant des troubles de l'équilibre. Cette hypersensibilité favoriserait l'apparition de réponses anxieuses en lien avec des problèmes d'équilibre. Le noyau

dorsal du raphé jouerait également un rôle dans la coexistence entre dysfonctions vestibulaires et troubles paniques.

Le rôle de la fonction vestibulaire dans l'humeur, les émotions et les troubles psychiatriques est aussi soutenu par des projections anatomiques entre les noyaux vestibulaires et de nombreuses structures ou régions corticales impliquées dans ces fonctions (Gurvich et al., 2013). Ces projections ont été présentées dans la Figure 9 du chapitre 1. Certaines de ces structures jouent aussi un rôle dans la rythmicité biologique comme l'hypothalamus, le locus coeruleus et les noyaux du raphé. Les liens anatomiques et fonctionnels entre le système vestibulaire et les troubles psychiatriques ouvrent de nouvelles perspectives quant à l'utilisation de la stimulation vestibulaire. En complément, la technique de SVG est une méthode de stimulation proche de la tDCS utilisée dans le traitement de la dépression. Ces deux techniques consistent à appliquer un courant continu afin de moduler l'activité des structures situées en dessous des électrodes comme présenté dans le chapitre 1. Des récentes études ont évalué les effets de la stimulation vestibulaire calorique ou des balancements sur l'humeur, le contrôle affectif et les symptômes de la schizophrénie (Winter et al., 2012; Preuss, Hasler, & Mast, 2014; Kumar, Rajagopalan, & Mukkadan, 2016). Elles rapportent une modulation du niveau d'anxiété et de dépression suite à la stimulation vestibulaire. Ces résultats sont présentés dans la partie suivante.

3.1.2 Impact de la stimulation vestibulaire sur l'humeur

C'est au XIX^{ème} siècle grâce aux travaux d'Hallaran que sont construits les premiers dispositifs rotatoires dans le but de soigner les troubles mentaux (Hallaran, 1810) (Figure 36). Cette idée avait été envisagée auparavant par Erasmus Darwin (1731-1802) physicien-poète, dans son œuvre *Zoonomia* puis reprise par Jason Mason Cox, inventeur de la célèbre chaise de Cox (Breathnach, 2010). Laissées à l'abandon pendant de nombreuses années, des études récentes se sont intéressées à l'effet du balancement et de la stimulation vestibulaire calorique sur la dépression, l'anxiété ou encore les symptômes de la schizophrénie (Kumar, Archana, & Mukkadan, 2014; Kumar & Mukkadan, 2015; Dodson, 2004; Gerretsen et al., 2017). Ces recherches montrent une modulation à court terme de l'humeur ainsi qu'une amélioration des scores de dépression et d'anxiété chez les populations testées (Tableau 2).

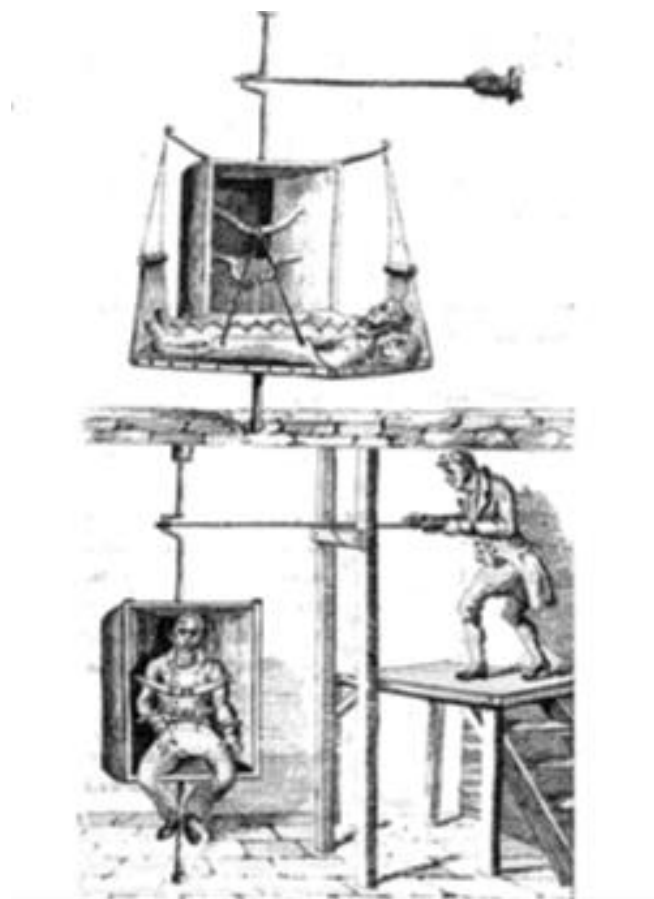


Figure 36 : Représentation du lit (haut) et de la chaise (bas) conçus par Hallaran au cours du XIX^{ème} siècle.

Tableau 2 : Synthèse des effets de la stimulation vestibulaire sur l'humeur

Reference	Type de stimulation	Type de population	Mesures	Résultats
Humeur et émotion				
Winter et al. (2012)	Hexapode	23 sujets sains	EVA, cortisol salivaire, MDBF, POMS	Mouvements passifs de rotation et de translation influencent l'humeur à court terme. Les effets observés varient selon le plan et l'axe de stimulation. Pas d'effets sur le niveau de cortisol salivaire.
Winter et al. (2013)	Fauteuil rotatoire	11 sujets sains	EVA, MDBF, rythme cardiaque	Modification de l'humeur suite à la stimulation vestibulaire. Participants se sentent moins relaxés, confortables et calmes après la stimulation. Augmentation du niveau de vigilance. Pas d'effets sur le rythme cardiaque.
Preuss et al. (2014)	Stimulation vestibulaire calorique	32 sujets sains	Index de sensibilité du contrôle affectif, PANAS	Impact significatif de la stimulation calorique sur l'humeur et le contrôle affectif. Effet dépend du côté stimulé. Amélioration du contrôle affectif lors de la stimulation à droite.
Pathologies psychiatriques				
Levine et al. (2012)	Stimulation vestibulaire calorique	2 patients schizophrènes et 1 patient présentant des épisodes maniaques	EEG, PANAS	Amélioration score PANAS. Stimulation calorique côté gauche amélioration à court terme des symptômes de la schizophrénie.
Dodson (2014)	Stimulation vestibulaire calorique	1 patiente atteinte de trouble affectif bipolaire	YMRS	Amélioration des symptômes maniaques immédiatement après la stimulation puis retour à un niveau normal après 72h.
Gerretsen et al. (2017)	Stimulation vestibulaire calorique	16 patients schizophrènes	PANAS, échelle symptômes schizophrénie, humeur	Stimulation calorique eau froide côté gauche induit une amélioration des symptômes de la schizophrénie.
Anxiété - Stress				
Kumar et al. (2014)	Balancement (ajustement de la durée, fréquence, intensité)	1 sujet avec des mesures anormales du glucose sanguin, du cortisol salivaire et du rythme cardiaque au repos.	Analyse sanguine, cortisol salivaire, glucose sanguin, ECG	Retour à un niveau normal des différentes variables mesurées.
Kumar et al. (2016)	Balancement	60 sujets sains	STAI-Y-A, STAI-Y-B, DASS, questionnaire niveau de stress, mémoire verbale et spatiale, paramètres cardio-respiratoires, PSQI, ESS, qualité de vie, paramètres circulatoires.	Amélioration des scores aux tests d'anxiété et de sommeil. Diminution de la pression diastolique et artérielle.
Kumar et Mukkadan (2015)	Balancement (ajustement de la durée, fréquence, intensité)	120 sujets sains	STAI-Y-A, STAI-Y-B,	Diminution significative du niveau d'anxiété.
Kumar et al. (2016)	Balancement	240 sujets sains	DASS	Diminution significative du niveau d'anxiété, de stress et de dépression.

Légende :

EVA : Echelle Visuelle Analogique,
 MDBF : Multidimensional Mood State Questionnaire,
 PANAS : Positive and Negative Affect Schedule,
 EEG : Electroencéphalogramme,
 ECG : Electrocardiogramme,
 YMRS : Young Mania Rating Scale,
 STAI-Y-A : anxiété état,
 STAI-Y-B : anxiété trait,
 DASS : Depression Anxiety Stress Scale,
 PSQI : Pittsburgh Sleep Quality Index,
 ESS : Epworth Sleepiness Scale.

Mécanismes sous-jacents

Dans sa revue publiée en 2016, Miller met en avant les effets thérapeutiques de la stimulation vestibulaire. Plusieurs études montrent les effets bénéfiques de la stimulation vestibulaire calorique sur les symptômes de maladies mentales (Dodson, 2004; Gerretsen et al., 2017). La stimulation vestibulaire modifierait l'activité des zones et structures corticales qui reçoivent des afférences vestibulaires (Miller, 2016; Rajagopalan et al., 2017). Certaines sont notamment impliquées dans la gestion de l'humeur et des émotions comme illustré dans la Figure 9 : Modèle neuro-anatomique et fonctionnel du système vestibulaire. Adapté de Gurvich et al. (2013). du chapitre 1. Une première structure très impliquée dans cette fonction est l'hypothalamus. La stimulation vestibulaire induirait une modulation de l'activité des noyaux qui le composent, en particulier le noyau paraventriculaire (Rajagopalan et al., 2017; Saman, Bamiou, Gleeson, & Dutia, 2012). L'hypothalamus est un élément essentiel de l'axe du stress (axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien) (Rajagopalan et al., 2017). Les afférences vestibulaires influenceraient indirectement cet axe comme présenté dans la Figure 37 (Gliddon, Darlington, & Smith, 2003; Saman et al., 2012). Les effets positifs de la stimulation vestibulaire sur le niveau de stress et d'anxiété pourraient être en partie médiés par une inhibition de l'axe du stress et une baisse du niveau de cortisol (Kumar & Mukkadan, 2013; Kumar & Mukkadan, 2015). Toutefois, ces résultats nécessitent d'être confirmés car une étude menée par Winter et al. (2012) ne montre aucun effet des stimulations vestibulaires par rotation ou translation sur le niveau de cortisol salivaire.

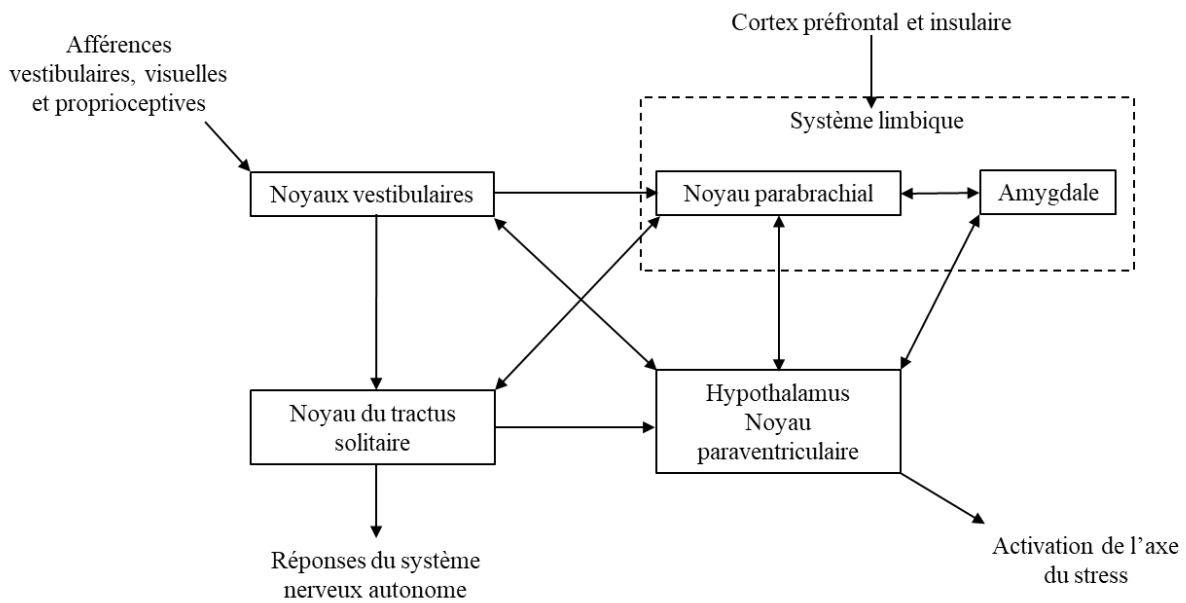


Figure 37 : Représentation schématique des connexions entre les structures du système nerveux central et les afférences vestibulaires dans la réponse au stress.

D'après Saman et al. 2012.

La modulation du SNV lors de la stimulation vestibulaire représente un autre mécanisme explicatif des effets bénéfiques sur le niveau d'anxiété. Le SNV est un composant majeur du système nerveux périphérique capable d'influencer les émotions et l'humeur. La littérature démontre des liens entre le système vestibulaire et le SNV (Yates, Siniaia, & Miller, 1995). Dans sa revue, Rajagopalan (2017) émet l'hypothèse que le SNV serait positivement impacté par la stimulation vestibulaire. Le système vestibulaire aurait une action sur l'équilibre de l'activité végétative par une activation du nerf vague et une inhibition du système sympathique ce qui conduirait à un comportement plus calme (Biaggioni et al., 1998; Porter & Balaban, 1997; Rajagopalan et al., 2017).

Bien que les connaissances dans la localisation des projections vestibulaires et des zones sensibles à la stimulation vestibulaire progressent, les mécanismes à propos de l'effet de cette stimulation sur les réponses émotionnelles et l'humeur sont encore mal connus. Des recherches sont nécessaires afin de confirmer les effets de la stimulation vestibulaire sur l'humeur et les rythmes biologiques, ainsi que de favoriser la compréhension des mécanismes sous-jacents. Enfin, de nombreuses questions restent

en suspens telles que le choix des paramètres de stimulation et la tolérabilité des protocoles de stimulation par les participants.

Synthèse du chapitre 3

L'implication de la fonction vestibulaire dans la rythmicité biologique est soutenue par des projections anatomiques indirectes démontrées chez l'animal. Les informations provenant des noyaux vestibulaires sont projetées en direction du thalamus, des noyaux du raphé ou des noyaux de l'hypothalamus avant de rejoindre l'horloge biologique centrale située dans les NSC.

Ces connexions anatomiques sont appuyées par des liens fonctionnels. Dans le modèle animal, l'exposition à un environnement avec gravité modifiée (hypergravité) ou la perte des afférences vestibulaires suite à une lésion provoquent une chute brutale du niveau moyen et une perturbation du rythme de la température. Ces modifications sont fortement diminuées chez des souris avec une déficience des organes otolithiques. L'étude des rythmes biologiques au sein de patients vestibulo-déficients bilatéralement révèle des perturbations de la rythmicité biologique en comparaison avec une population contrôle. Le rôle du système vestibulaire dans cette fonction et en particulier des organes otolithiques est également soutenu par les nombreux troubles du sommeil rapportés par les astronautes lors de vols spatiaux.

Ces résultats ouvrent des perspectives quant à l'utilisation de la stimulation vestibulaire dans la modulation de la rythmicité. Il apparaît que la stimulation vestibulaire serait capable d'améliorer la transition veille/sommeil et de modifier l'architecture du sommeil chez l'animal et l'Homme (Kompotis et al. 2019; Bayer et al. 2011). Cependant peu de travaux se sont intéressés aux effets de la stimulation vestibulaire dans l'entraînement des rythmes biologiques.

La SVG est une technique très proche de la tDCS utilisée dans le traitement des troubles de l'humeur, comme la dépression. La seule différence entre ces deux techniques réside dans le placement des électrodes cutanées (Ertl & Boegle, 2019). Les troubles des rythmes biologiques sont fréquents chez les patients atteints de troubles de l'humeur (Mondin et al., 2017; Strat et al., 2008). L'influence des donneurs de temps comme la lumière a été démontrée dans la dépression saisonnière.

Il apparaît que d'autres facteurs comme la fonction vestibulaire seraient impliqués dans les troubles de l'humeur (Lopez, 2016; MacDowell et al., 2018). De nombreuses études démontrent la forte comorbidité entre les troubles psychiatriques, en particulier anxieux, et les troubles vestibulaires (Best et al., 2009 ; Eagger et al., 1992). De plus, des asymétries anormales du RVO ont été observées chez les patients souffrant de dépression (Soza Ried et Aviles, 2007).

L'implication de la fonction vestibulaire dans l'humeur, les émotions et les troubles psychiatriques est soutenue par de nombreuses projections vestibulaires en direction de zones cérébrales impliquées dans ces fonctions comme : les noyaux du raphé, le locus coeruleus, l'amygdale, le cortex insulaire, le cortex cingulaire antérieur, le cortex préfrontal, le lobe pariétal, le lobe occipital et le cervelet (Gurvich et al., 2013). Certaines de ces structures sont impliquées dans la rythmicité circadienne.

Ainsi, ces éléments soulignent le lien entre rythmicité biologique, humeur et fonction vestibulaire. La complémentarité entre ces travaux justifie l'association de ces deux fonctions (*i.e.* rythmicité biologique et humeur) au sein de ce travail de thèse.

La littérature a démontré les effets bénéfiques de la stimulation vestibulaire sur les scores de dépression, d'anxiété et les symptômes de la schizophrénie. Ces observations encouragent l'utilisation de la SVG dans les troubles de l'humeur et de la rythmicité. Cependant, des recherches doivent encore être menées afin de déterminer quels paramètres de stimulation doivent être utilisés et s'ils sont bien tolérés par les participants.

Chapitre 4 Problématique

Depuis la première description anatomique du système vestibulaire au XVII^{ème} siècle, les recherches menées ont permis de comprendre son fonctionnement ainsi que son implication dans de nombreuses fonctions. Le système vestibulaire est responsable de la détection des accélérations angulaires et linéaires de la tête. Après intégration au niveau des noyaux vestibulaires, les afférences vestibulaires sont ensuite projetées en direction des noyaux oculomoteurs mis en jeu lors des réflexes vestibulo-oculaires, des motoneurons des muscles de la nuque et des muscles extenseurs anti-gravitaires nécessaires aux réflexes posturaux, ainsi qu'au cervelet impliqué dans la motricité. Ces fonctions sensitivo-motrices sont connues depuis plusieurs décennies. Plus récemment, la littérature a mis en avant l'implication du système vestibulaire dans des fonctions non perceptives et non motrices comme la mémoire et l'orientation spatiale, les fonctions végétatives, ainsi que la rythmicité biologique.

Les rythmes biologiques circadiens comme la température, le cycle veille/sommeil et les sécrétions de mélatonine et de cortisol sont sous la dépendance d'une composante endogène et d'une composante exogène. La première fonctionne de manière autonome et assure la genèse, l'entretien et le contrôle des rythmes biologiques selon une période qui est propre à cette horloge biologique centrale. La composante exogène assure au quotidien la synchronisation des rythmes biologiques sur une période de 24h. Cette organisation est nécessaire afin que les mammifères soient en phase avec leur environnement.

La lumière est considérée comme le donneur de temps le plus puissant chez les mammifères. Elle entraîne l'horloge biologique centrale selon un mécanisme de courbe de réponse de phase où des signaux ponctuels sont capables d'entraîner un mouvement de la phase de son rythme afin de la remettre à l'heure chaque jour. Ce mécanisme d'entraînement est également observé lors d'une exposition à des agents d'entraînement non photiques comme les activités physiques. On observe une modification de l'amplitude et de la période du rythme de la température chez une population d'adultes pratiquant de l'activité physique en comparaison avec une population de sédentaires. Le rythme de sécrétion de la mélatonine est également impacté selon l'heure à laquelle est pratiquée l'activité physique (*i.e.* avance/retard de phase).

Chez l'Homme, les mouvements de la tête étant plus nombreux au cours de la période d'activité diurne et particulièrement lors d'une activité physique, par rapport à la période de repos nocturne, nous formulons l'hypothèse que la fonction vestibulaire pourrait être impliquée en tant que donneur de temps. Cette quantité de mouvement est augmentée lors d'une pratique physique ce qui suggère que les effets de l'activité physique sur les rythmes biologiques pourraient en partie être médiés par la fonction vestibulaire. Cette hypothèse est soutenue par des liens anatomiques indirects entre les noyaux vestibulaires et les NSC de l'hypothalamus qui constituent la véritable horloge biologique centrale des mammifères. Les afférences vestibulaires sont projetées au niveau de plusieurs structures comme le thalamus, les noyaux du raphé, ou encore le noyau postérieur de l'hypothalamus avant d'atteindre les NSC.

Cette fonction est également soutenue par des liens fonctionnels. On observe une perturbation importante des rythmes de la température et de l'activité locomotrice chez des animaux dont le système vestibulaire est intact par rapport à une population vestibulo-lésée, placés en condition d'hypergravité. Une étude réalisée chez l'Homme démontre que des patients vestibulo-déficients bilatéraux ont un niveau d'activité motrice nocturne plus important qu'une population contrôle. Une absence de synchronisation entre les rythmes de la température et du cycle veille/sommeil est également démontrée chez ces patients.

Ces résultats soutiennent l'implication de la fonction vestibulaire dans la rythmicité biologique et ouvrent des possibilités quant à l'utilisation de la stimulation vestibulaire dans la modulation de la rythmicité biologique.

Ainsi l'objectif de ce travail de thèse était d'évaluer l'impact de la fonction vestibulaire sur les rythmes biologiques circadiens chez l'Homme grâce à l'étude des effets de la stimulation vestibulaire et d'évaluer la tolérabilité des protocoles de stimulation appliqués. Ce projet vise à renforcer les résultats déjà présents dans la littérature et confirmer la possibilité d'utiliser la stimulation vestibulaire comme synchroniseur externe de l'horloge biologique.

L'hypothèse principale de ce travail est que la stimulation vestibulaire est capable de moduler les rythmes biologiques circadiens. Afin de vérifier cette hypothèse, deux études visant à étudier les effets de la stimulation vestibulaire sur le rythme de l'activité motrice chez l'Homme ont été mises en place. Cet aspect n'a jamais été étudié jusqu'à présent dans la littérature.

La première étude s'est intéressée aux effets d'une stimulation vestibulaire par balancement sur le rythme de l'activité motrice chez l'Homme. Cette stimulation réalisée sur un fauteuil rotatoire permet de recréer de manière plutôt naturelle les accélérations angulaires et linéaires de la tête. Cette méthode est classiquement utilisée dans la littérature scientifique lors de l'étude de la fonction vestibulaire.

La deuxième étude visait à tester les effets de la SVG sur le rythme de l'activité motrice chez l'Homme. Cette stimulation développée depuis le XVIII^{ème} siècle est très peu utilisée dans l'étude de l'implication de la fonction vestibulaire sur les rythmes biologiques. Elle possède de nombreux avantages techniques comme sa facilité de mise en place et d'utilisation ainsi que sa portabilité. L'objectif secondaire de cette étude était de tester les effets de la SVG sur le sommeil et en particulier la transition veille/sommeil. Notre hypothèse est que la SVG est capable d'accélérer la transition en ces deux états.

En complément de l'objectif principal et en s'appuyant sur des liens avec le rythme veille/sommeil ainsi que sur les techniques de stimulation employées, il apparaît important de tester les effets de la SVG sur l'humeur et plus spécifiquement sur l'anxiété. En effet, la SVG est une technique proche de la tDCS utilisée dans le traitement de la dépression (Ertl & Boegle, 2019). La littérature rapporte que les troubles des rythmes biologiques et en particulier du rythme veille/sommeil sont présents chez les patients atteints de troubles de l'humeur comme la dépression (Azorin & Kaladjian, 2009; Chellappa, Schröder, & Cajochen, 2009). De plus, des liens anatomiques et fonctionnels démontrent l'implication du système vestibulaire dans les mécanismes de l'humeur. On observe une modification des niveaux de dépression et d'anxiété suite à l'application d'une stimulation vestibulaire calorique ou par balancement. Cependant, les effets de la SVG sur le niveau d'anxiété n'ont pas encore été évalués par la littérature. Cet objectif secondaire représentait l'objet de notre troisième étude.

Partie II Etudes expérimentales

Chapitre 5 Effets de la stimulation vestibulaire induite par un fauteuil rotatoire sur le rythme de l'activité motrice chez l'Homme

Adapté et traduit de l'article « *Effect of vestibular stimulation using a rotatory chair in human rest/activity rhythm* » (Annexe 2)

En révision dans la revue *Chronobiology International*.

5.1 Rappels du cadre théorique

Les fonctions physiologiques des mammifères varient de manière prédictive au cours de la journée. Ainsi, la température, le rythme veille/sommeil et les sécrétions hormonales fluctuent selon un rythme circadien (Haffen, 2009). Ces variations sont essentielles pour les préparer aux différentes activités qui se déroulent au cours de la période de jour biologique et favorisent le sommeil lors de la période de nuit biologique.

L'horloge biologique centrale capable de générer et de maintenir la rythmicité biologique se situe dans les NSC de l'hypothalamus (Stephan & Zucker, 1972; Inouye & Kawamura, 1979). La période endogène des NSC varie entre 23,5h et 24,5h chez l'Homme, ce qui implique de synchroniser quotidiennement l'horloge centrale sur une période de 24h afin d'être en harmonie avec l'environnement extérieur (Czeisler et al., 1999). La lumière représente le synchroniseur le plus puissant des rythmes biologiques (Zordan et al., 2001; Duffy & Wright, 2005). Les informations photiques après avoir été captées par la rétine sont principalement transmises aux NSC *via* le TRH (Duffy & Wright, 2005). Cependant, d'autres stimuli d'origine non photique comme l'activité physique ou les activités sociales peuvent influencer notre horloge biologique centrale (Barger et al., 2004; Mistlberger & Skene, 2004).

L'hypothèse de l'implication du système vestibulaire dans la rythmicité biologique a récemment été soulevée par la littérature scientifique. Le système vestibulaire situé au niveau de l'oreille interne se compose de trois canaux semi-circulaires et de deux organes otolithiques. Cet organe sensoriel permet la détection des accélérations angulaires et linéaires de la tête. Il est principalement impliqué dans les réflexes

posturaux assurant l'équilibre ainsi que les réflexes oculaires permettant la stabilisation du regard lors de la marche (Grossman et al., 1989; Peterson & Richmond, 1988; Pozzo, Berthoz, & Lefort, 1990). Chez l'Homme, les nombreux mouvements de la tête codés par les canaux semi-circulaires et les organes otolithiques au cours de la période d'activité sont intégrés au niveau des noyaux vestibulaires. Ces informations sont fortement réduites lors de la période de repos nocturne. Ainsi, le système vestibulaire fonctionne de pair avec le niveau d'activité chez l'Homme et en particulier l'activité motrice. Ce fonctionnement soulève alors la question de l'implication du système vestibulaire dans la rythmicité biologique.

Bien que les mécanismes demeurent encore inconnus, des liens anatomiques indirects entre les noyaux vestibulaires et les NSC ont été démontrés. Les informations vestibulaires seraient relayées par l'IGL puis transmises aux NSC *via* le TGH. D'autres relais seraient également assurés par les noyaux du raphé, le locus coeruleus, les noyaux paraventriculaire et postérieur de l'hypothalamus (Azzena et al., 1993; Horowitz, Blanchard, & Morin, 2004; Cavdar et al., 2001). De plus, le noyau vestibulaire médian envoie des projections en direction des neurones à orexine de l'hypothalamus latéral impliqués dans la régulation du cycle veille/sommeil (Horowitz, Blanchard, & Morin, 2005).

Des liens fonctionnels soutiennent également l'implication du système vestibulaire dans la régulation de la rythmicité biologique. Une exposition à un environnement en hyperpesanteur ou la perte d'informations vestibulaires induisent une perturbation de la rythmicité biologique du rythme de la température et de la motricité comme démontré sur le modèle animal (Fuller, 1985; Holley et al., 2003; Murakami et al., 2002; Oyama, 1975; Oyama et al., 1971). On observe une perturbation du rythme activité/repos, de la température et une augmentation du niveau de cortisol chez des patients atteints d'une aréflexie vestibulaire bilatérale (Martin et al., 2016).

De plus, on remarque que la transition veille/sommeil est accélérée grâce à la stimulation vestibulaire par balancement chez l'Homme mais aussi chez la souris (Bayer et al., 2011; Kompotis et al., 2019). Les balancements participeraient à la consolidation du sommeil au cours d'une sieste (Bayer et al., 2011). La stimulation otolithique induite par des accélérations linéaires d'un lit augmenterait le niveau de somnolence (Crivelli et al., 2016; Woodward et al., 1990). Bien que la stimulation vestibulaire semble modifier certaines variables comme la latence d'endormissement

et la transition veille/sommeil, l'impact de la stimulation vestibulaire sur le rythme de l'activité motrice n'a pas été testé chez l'Homme.

L'objectif principal de cette étude était d'observer les effets à court terme de la stimulation vestibulaire sur le rythme de l'activité motrice ainsi que les paramètres du cycle veille/sommeil mesurés par actimétrie. La stimulation vestibulaire était réalisée par un fauteuil rotatoire qui active de manière naturelle et dans son ensemble le système vestibulaire contrairement à la stimulation vestibulaire calorique (Ertl & Boegle, 2019). Notre hypothèse était la suivante : la stimulation vestibulaire appliquée est capable de moduler le rythme de l'activité motrice. Cependant, la stimulation vestibulaire de type RAIG est connue pour induire des symptômes du mal des transports (Denise et al., 1996). Ainsi, l'objectif secondaire de cette étude était de tester si le protocole de stimulation par rotation appliqué était bien toléré par les participants.

5.2 [Matériel et méthode](#)

Cette étude s'est déroulée au sein du laboratoire COMETE U1075 UNICAEN/INSERM, au Pôle de Formation et de Recherche en Santé, à Caen. L'objectif de cette première étude est de tester les effets à court terme de la stimulation vestibulaire induite par un fauteuil rotatoire sur le rythme de l'activité motrice de jeunes adultes sains.

5.2.1 [Participants](#)

Trente-quatre jeunes adultes sains ont pris part à cette étude (23.32 ± 2.57 ans ; 13 femmes et 21 hommes). Cette recherche a été approuvée par un comité d'éthique local et conduit selon la déclaration de Helsinki qui fixe le cadre des expérimentations chez l'Homme (Declaration of Helsinki II). Cette étude respecte aussi les règles éthiques et méthodologiques applicables aux recherches portant sur les rythmes biologiques chez l'Homme (Portaluppi, Touitou, & Smolensky, 2008). La procédure expérimentale a été expliquée en détail à l'ensemble des participants avant de recueillir leurs consentements écrits.

Le chronotype des participants a été déterminé à l'aide du questionnaire de Horne et Ostberg (Horne & Ostberg, 1976). Le Tableau 3 suivant synthétise les résultats de ce test.

Tableau 3 : Résultats du questionnaire de Horne et Ostberg pour la population étudiée.

Tout à fait du matin	Modérément du matin	Intermédiaire	Modérément du soir	Tout à fait du soir
1	3	24	5	1

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Etre âgé de 18 à 35 ans
- Ne pas présenter de troubles vestibulaires et/ou du sommeil
- Ne pas travailler en horaire de nuit ou posté

Les critères de non inclusion étaient :

- Présenter des troubles vestibulaires et/ou du sommeil
- Travailleurs de nuit ou postés

5.2.2 Stimulation vestibulaire

Les sujets étaient assis dans un fauteuil rotatoire et immobilisés à l'aide d'un harnais. Chaque sujet a pris part à une session contrôle et une session stimulation vestibulaire. L'ordre de ces sessions était contrebalancé. Elles ont été programmées en fin de journée (18h00), le même jour de la semaine afin d'éviter les variations journalières ou hebdomadaires de la fonction vestibulaire (Zouabi et al., 2016).

Lors de la session de stimulation vestibulaire, le fauteuil rotatoire suivait une stimulation de type RAIG afin de stimuler les canaux semi-circulaires horizontaux grâce aux phases d'accélération et de décélération, ainsi que les organes otolithiques de par l'inclinaison du dispositif. Le fauteuil était incliné de 15° et tournait à une vitesse constante de 60°/s afin de ne pas être trop nauséogène (Denise et al., 1996). Les phases d'accélération de décélération s'effectuaient en une seconde

La stimulation RAIG comprenait une première phase de dix minutes au cours de laquelle le participant tournait à vitesse constante dans le sens horaire. Cette première phase était suivie d'une période de deux minutes de pause. Puis, la stimulation se poursuivait par une deuxième phase de stimulation RAIG dans le sens anti-horaire (Figure 38). L'ordre du sens de stimulation (horaire – antihoraire) était contrebalancé entre les participants.

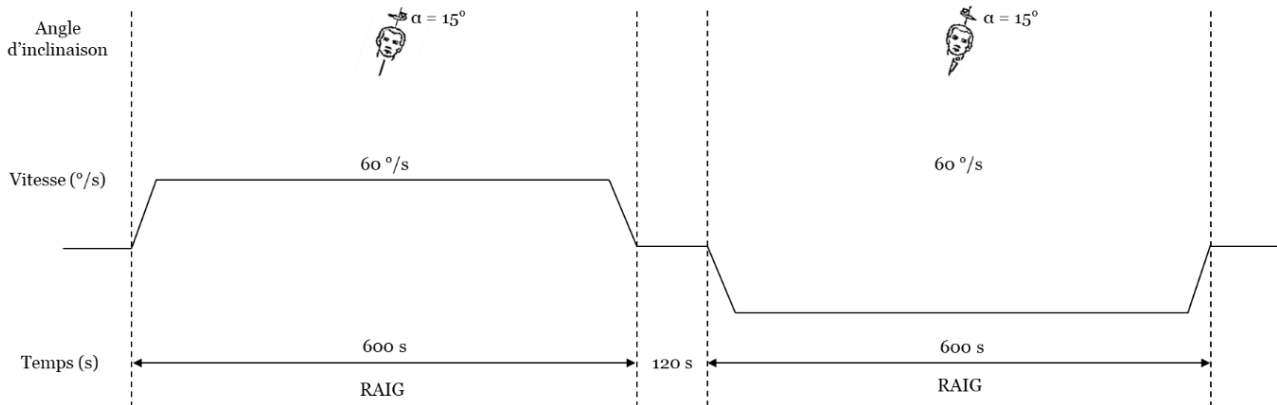


Figure 38 : Représentation de la stimulation RAIG appliquée lors de la session stimulation.

Lors de la session contrôle, le fauteuil n'était pas incliné et ne tournait pas afin de ne pas stimuler le système vestibulaire. Les deux sessions se sont déroulées dans le noir complet pour éviter toute stimulation visuelle.

5.2.3 Actimétrie

Le niveau moyen d'activité a été mesuré de manière continue une semaine avant la première session (niveau de base), la semaine entre la première et la deuxième session ainsi que la semaine suivant la deuxième session. Chaque participant portait un actimètre (Motion Watch 8 ®, Neurotechnology, Cambridge, UK) au poignet non dominant au cours des trois semaines du protocole sauf lors des douches et des baignades. Un accéléromètre placé dans le boîtier de l'actimètre permettait d'enregistrer les mouvements du poignet lors des périodes d'activité. Les accélérations supérieures à 0,1G étaient détectées puis enregistrées dans le boîtier. La période d'échantillonnage a été fixée à une donnée par minute. Aussi, les participants devaient compléter un agenda du sommeil comprenant : l'heure de coucher, le temps de sommeil, les éveils nocturnes et l'heure de réveil.

5.2.4 Variables dépendantes

5.2.4.1 Rythme de l'activité motrice

Le niveau moyen d'activité mesuré en fin de journée après les trois conditions (niveau de base, contrôle, stimulation) a été comparé afin d'évaluer les effets à court terme (jour 1) de la stimulation vestibulaire.

Le rythme de l'activité motrice a été analysé selon la méthode du COSINOR (Dupont Rocher, Bessot, Sesboüé, Bulla, & Davenne, 2016).

$$Y(t) = \text{MESOR} + 1/2A \cdot \cos\left(\frac{(t - \text{phase}) \cdot 2 \cdot \pi}{p}\right)$$

Les paramètres de cette fonction sont interprétés de la manière suivante :

MESOR : niveau moyen

1/2A : demi-amplitude (acrophase – MESOR).

Phase : moment de l'acrophase

P : période du rythme

5.2.4.2 Estimation du rythme veille/sommeil par actimétrie

Les données ont été analysées grâce au logiciel motionwatch MotionWare (Cambridge Neurotechnology Ltd., Cambridge, Angleterre). Nous avons choisi d'étudier les données suivantes : heure de réveil, heure de coucher, temps passé à dormir, efficacité de sommeil et fragmentation du sommeil. Les séquences des cinq heures les moins actives (L5) et des dix heures les plus actives (M10) au cours de la journée ont été obtenues grâce à l'analyse non paramétrique des rythmes circadiens (Van Someren et al., 1999).

5.2.4.3 Evaluation des symptômes du mal des transports

Pour mesurer l'impact de la stimulation vestibulaire sur les symptômes du mal des transports nous avons utilisé l'échelle de Graybiel (Graybiel, Wood, Miller, & Cramer, 1968). Ce test comprend dix items permettant d'évaluer si la personne ressent des vomissements, des nausées, une hypersalivation, des sueurs froides, de la somnolence, une sensibilité épigastrique, des céphalées, des vertiges et si des pâleurs ou rougeurs sont visibles. Le score mesuré permet ensuite de catégoriser le niveau de sévérité des symptômes. Un score de 1-2 points est considéré comme léger, 3-7 points comme

modéré, 8-15 points comme sévère. Les scores supérieurs à 16 points indiquent un niveau très sévère des symptômes du mal des transports.

Ils ont été mesurés avant (pré-tests), après (post-tests) les conditions contrôle et stimulation. L'évaluation de ces symptômes a été répétée 1h (post-tests +1h), deux heures (post-tests +2h), 24h (post-tests +24h) et 48h (post-tests +48h) après les deux sessions.

5.2.5 Analyse statistique

L'ensemble des traitements statistiques a été réalisé grâce au logiciel R (version 3.5.1). Les critères de normalité, homoscedasticité et de sphéricité n'ayant pas été atteints, nous avons choisi d'appliquer une analyse de variance non paramétrique multifactorielle pour des mesures répétées (Brunner, Domhof, & Langer, 2002). Cette méthode est disponible sous le logiciel statistique R dans la bibliothèque nparLD (Noguchi, Gel, Brunner, & Konietzschke, 2012). Cette analyse non paramétrique est particulièrement adaptée pour des mesures répétées dans une analyse multifactorielle. Elle permet de tester les effets et les possibles interactions des facteurs répétés tels que la condition (niveau de base, contrôle, stimulation), le temps (pré-tests, post-tests, post-tests+1h, post-tests+2h, post-tests+24h, post-tests+48h) ou le jour (jour 2, jour 3) selon la variable dépendante considérée. Afin de traiter les différentes variables un modèle à deux facteurs (ld.f2) a été utilisé.

Un modèle unifactoriel non paramétrique d'analyse de la variance (ld.f1) a été modélisé afin de comparer le niveau moyen d'activité à la fin du jour 1. Cette analyse comprenait un seul facteur condition (niveau de base, contrôle, stimulation). Si un effet significatif était indiqué par l'analyse statistique de Wald alors un test post-hoc de Wilcoxon était appliqué. Les valeurs de p étaient ajustées selon la méthode de Holm pour tenir compte de la comparaison multiple.

L'analyse des données d'actimétrie par le modèle du COSINOR a permis d'évaluer l'effet de la condition expérimentale (niveau de base, contrôle, stimulation) en ajoutant progressivement (un par un) les effets de ces conditions sur les valeurs de MESOR, d'amplitude et de phase. La pertinence de chaque modèle a été mesurée à l'aide du : « Akaike Information Criterion » (AIC) et du « Bayesian Information Criterion » (BIC) (Pinheiro & Bates, 2006). En complément des paramètres AIC et BIC, une comparaison des modèles basée sur le « Likelihood ration Tests (LRT) est présentée.

Cette valeur statistique est associée à une valeur de p permettant de comparer le modèle de complexité supérieur au modèle inférieur. Les paramètres d'estimation du meilleur modèle sont présentés dans la partie résultats. Ce modèle ne pouvait pas être significativement amélioré par l'ajout d'effets.

Six participants ont été exclus du protocole en raison d'un arrêt de la stimulation dû à un niveau important de symptômes du mal des transports. Leurs données n'ont pas été incluses aux traitements statistiques. De plus, deux participants ont dû être retirés de l'analyse du rythme de l'activité motrice ainsi que de l'analyse actimétrique du cycle veille/sommeil en raison d'un dysfonctionnement des actimètres.

5.3 Résultats

5.3.1 Rythme de l'activité motrice

Le niveau moyen d'activité mesuré en fin de journée (jour 1) indique un effet significatif du facteur condition ($p < 0.01$). L'analyse pots-hoc révèle une diminution significative de l'activité moyenne après la condition stimulation (161.71 ± 45.73) par rapport à la condition contrôle (207.97 ± 86.86) (Figure 39).

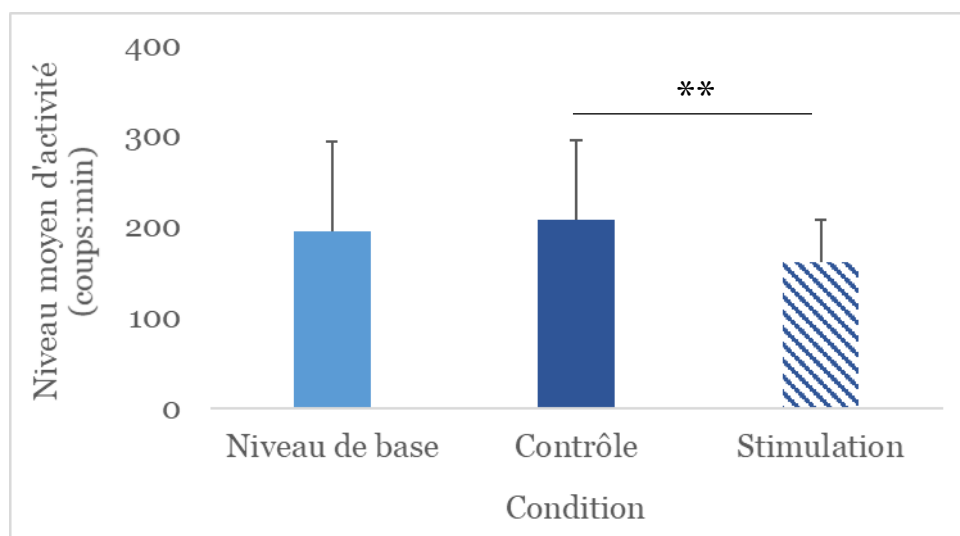


Figure 39 : Niveau moyen d'activité (moyenne \pm écart-type) pour les trois conditions (niveau de base, contrôle, stimulation). ** $p < 0.01$.

L'analyse statistique révèle une avance de phase significative ($p < 0.001$) du rythme de l'activité motrice. L'acrophase de ce rythme est avancée de 1h15 suite à la condition stimulation (15h22) par rapport aux conditions niveau de base et contrôle (16h37) le jour 3 (Figure 40). Les valeurs de la demi-amplitude (123.31 ± 5.48) et du MESOR

(146.59 ± 3.89) ne varient pas selon la condition considérée. L'analyse statistique ne montre aucun effet significatif le jour 2 ($p = 0.39$).

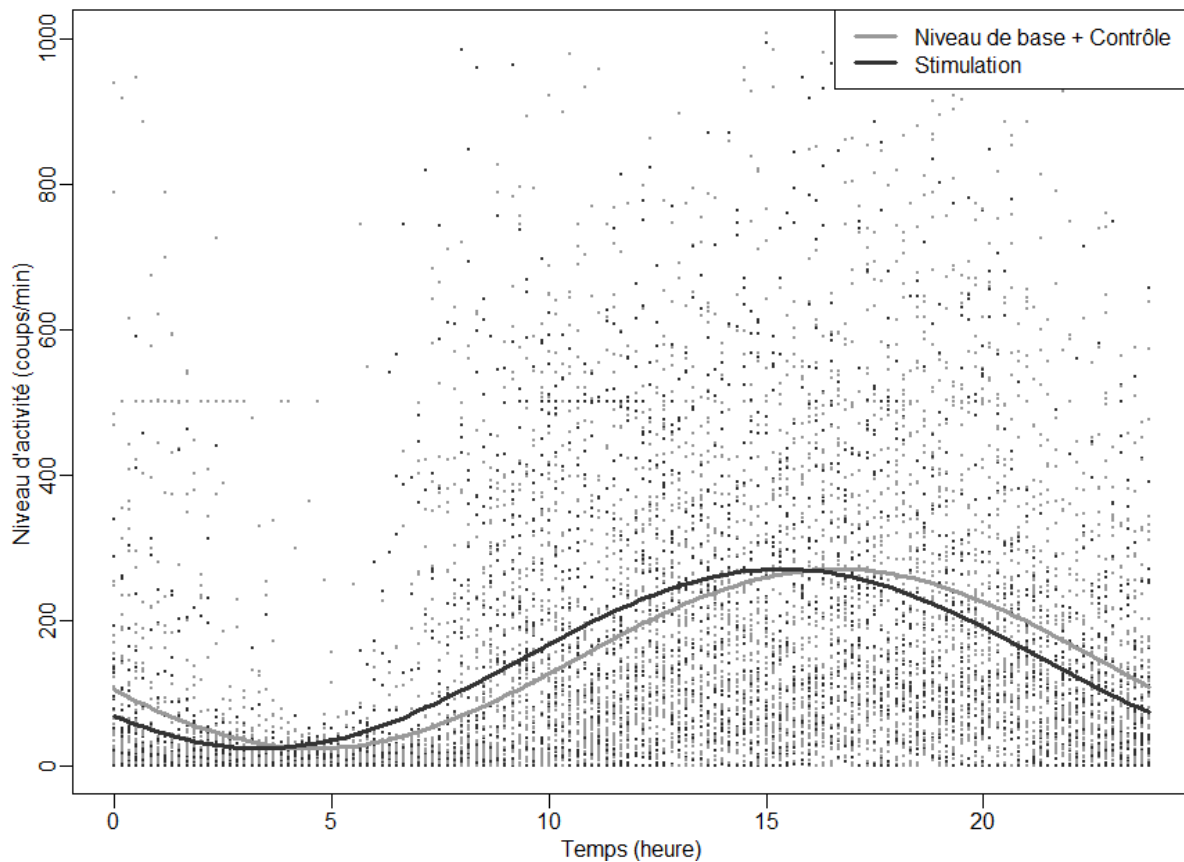


Figure 40 : Modélisation mathématique du rythme de l'activité motrice le jour 3 pour les trois conditions expérimentales (niveau de base, contrôle, stimulation) selon la méthode du COSINOR. On observe une avance de phase significative pour la condition stimulation (courbe noire) par rapport aux conditions contrôle et niveau de base (courbe grise)

Le Tableau 4 représente l'ensemble des modèles testés. Ils sont présentés selon leur degré de complexité. Le premier modèle testé est un modèle nul qui suggère que le rythme est égal à une constante au cours du temps. Les colonnes indiquent (de gauche à droite) le nom du modèle, le nombre de degrés de liberté (df) du modèle, AIC, BIC, « logLik », LRT, la statistique du LRT et la valeur de p du LRT. Les valeurs les plus basses d'AIC et de BIC indiquent le meilleur modèle. Le modèle le plus approprié est le troisième. Il comprend un effet de phase lors de la condition stimulation.

Tableau 4 : Paramètres des modèles du rythme circadien de l'activité motrice deux jours après les conditions niveau de base, contrôle et stimulation

	df	AIC	BIC	loglik	LRT	p-value
Modèle nul (constant) Pas d'effet condition	3	137915.9	137937.8	-68954.95		
Modèle Cosinor Pas d'effet condition	5	137511,0	137547.5	-68750.53	408.8525	< 0.001
Modèle Cosinor Effet condition stimulation : phase	6	137500.8	137544.5	-68744.4	12.2533	< 0.001
Modèle Cosinor Effet condition stimulation : phase Effet condition contrôle : phase	7	137499.4	137550.4	-68742.68	3.4464	0.0634

5.3.2 Estimation du rythme veille/sommeil par actimétrie

Nos résultats ne montrent aucun effet de la condition, du jour ou de l'interaction entre ces deux facteurs sur les habitudes de sommeil : heure de lever (condition $p = 0.29$; jour $p = 0.09$; condition * jour $p = 0.09$), heure de coucher (condition $p = 0.38$; jour $p = 0.38$; condition * jour $p = 0.92$). Le temps passé à dormir (condition $p = 0.87$; jour $p = 0.67$; condition * jour $p = 0.34$), l'efficacité de sommeil (condition $p = 0.25$; jour $p = 0.89$; condition * jour $p = 0.30$) la fragmentation du sommeil (condition $p = 0.43$; jour $p = 0.26$; condition * jour $p = 0.34$) ne diffèrent pas non plus. Les variables L5 (condition $p = 0.72$; jour $p = 0.42$; condition * jour $p = 0.91$) et M10 (condition $p = 0.23$; jour $p = 0.53$; condition * jour $p = 0.71$) mesurées lors des conditions niveau de base, contrôle et stimulation ne montrent pas de différence significative. Ces analyses incluent les données mesurées lors des jours 2 et 3.

5.3.3 Symptômes du mal des transports

L'analyse statistique des symptômes du mal des transports mesurés par l'intermédiaire de l'échelle de Graybiel démontre une interaction significative ($p < 0.001$) entre les facteurs conditions (contrôle, stimulation) et temps (pré-tests, post-tests, post-tests +1h, post-tests +2h, post-tests +24h, post-tests +48h). Nous observons une augmentation significative des symptômes du mal des transports entre les post-tests (3.04 ± 4.49) et les pré-tests (0.57 ± 1.07), post-tests +1h (0.92 ± 1.72), post-tests +2h (1.21 ± 1.84), post-tests +24h (0.31 ± 1.23) ainsi que post-tests +48h (0.27 ± 1.19) lors de la condition stimulation (Figure 41).

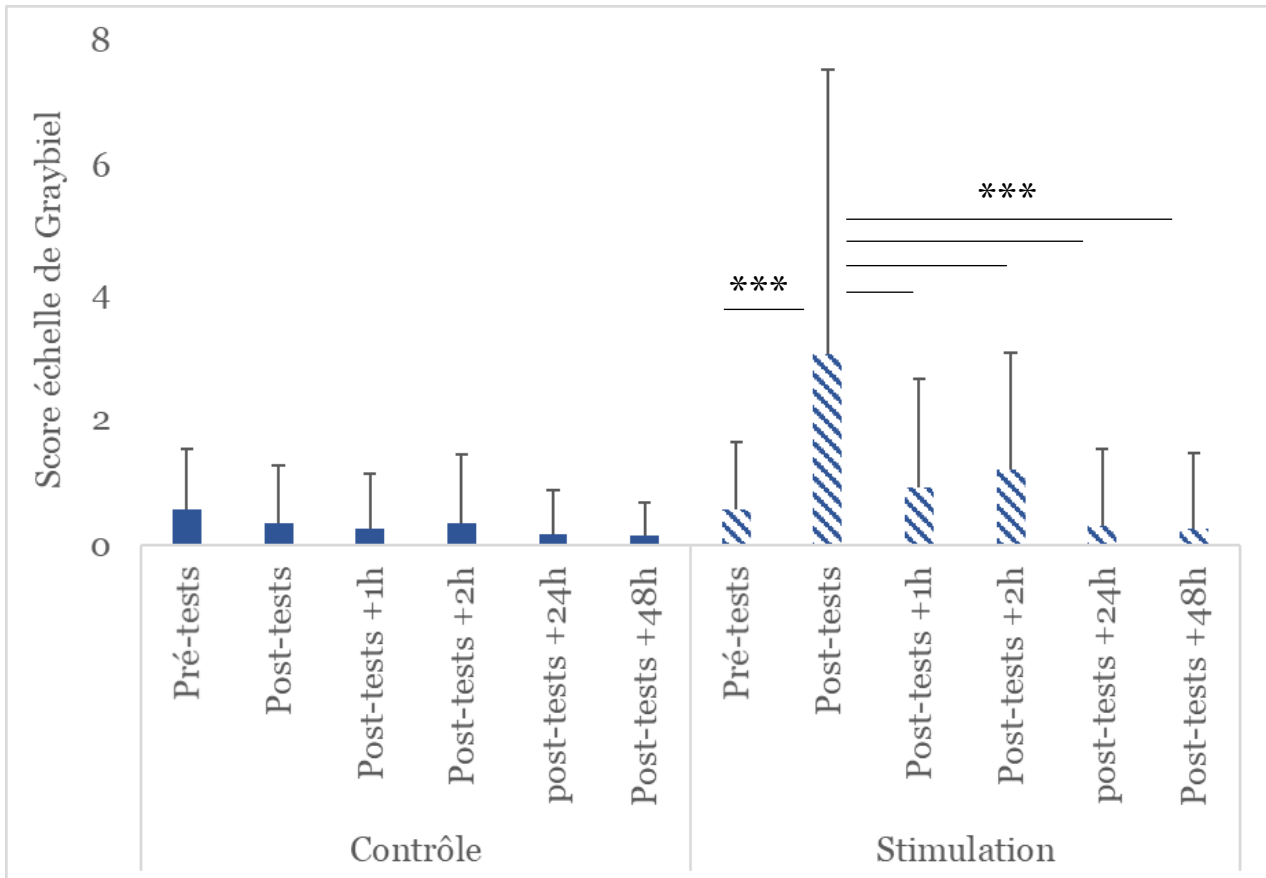


Figure 41 : Représentation du niveau de mal des transports (moyenne \pm écart-type) en fonction des facteurs condition (contrôle, stimulation) et temps (pré-tests, post-tests, post-tests+1h, post-tests+2h, post-tests+24h, post-tests+48h). *** $p < 0.001$.

5.4 Discussion

L'objectif principal de cette étude était d'évaluer l'impact de la stimulation vestibulaire induite par un fauteuil rotatoire sur le rythme de l'activité motrice enregistré par actimétrie. Trente-quatre jeunes adultes ne présentant pas de troubles vestibulaires et/ou du sommeil ont pris part à cette étude. Les principaux résultats indiquent que le niveau moyen d'activité mesuré en fin de journée diminue significativement après la session stimulation vestibulaire en comparaison avec la session contrôle. De plus, la stimulation induit une avance de phase significative du rythme de l'activité motrice deux jours après la session stimulation. Aucun changement à propos des caractéristiques du sommeil (heure du lever, heure du coucher, temps de sommeil, fragmentation, efficacité, L5, M10) n'a été montré. Enfin, l'objectif secondaire concernant la tolérabilité de la stimulation appliquée montre que les

symptômes du mal des transports augmentent de manière significative suite à la stimulation vestibulaire.

Cette étude révèle une baisse du niveau d'activité mesuré en fin de journée suite à la stimulation vestibulaire. Ce résultat soutient l'hypothèse de l'implication des afférences vestibulaires sur le rythme de l'activité motrice chez l'Homme grâce à une modulation de ce rythme. Il corrobore des résultats déjà présents dans la littérature qui démontrent une activité motrice moyenne plus importante lors du sommeil nocturne chez des patients vestibulo-déficients bilatéraux en comparaison avec des participants sains (Martin et al., 2016). La littérature à propos des effets de la stimulation vestibulaire par balancement révèle une diminution du niveau d'anxiété et de stress marqué par une baisse du rythme cardiaque, la pression sanguine et du niveau de cortisol (Kumar et al., 2014; Snyder et al., 2001). Nous supposons que l'effet relaxant de la stimulation vestibulaire pourrait expliquer la diminution du niveau d'activité suite à la session stimulation. L'augmentation importante du niveau de symptômes du mal des transports suite à la stimulation vestibulaire représenterait une deuxième hypothèse pour justifier la baisse du niveau d'activité. L'état nauséux ressenti par les participants les conduirait naturellement à diminuer leurs mouvements.

La littérature s'est particulièrement intéressée à l'influence des stimuli non photiques comme l'activité physique sur les rythmes circadiens (Barger et al., 2004; Buxton et al., 2003; Mauvieux et al., 2007; Youngstedt et al., 2019). La pratique régulière d'une activité physique chez des travailleurs de nuit permet de maintenir une rythmicité biologique harmonieuse en comparaison avec des travailleurs de nuit sédentaires (Mauvieux et al., 2007). Un exercice aérobie pratiqué le soir peut induire une avance de phase significative de la sécrétion de mélatonine par rapport au rythme observé chez un groupe sans activité physique (Buxton et al., 2003). Inversement, un exercice réalisé tard dans la nuit (4h après le DLMO) a un effet retard de phase sur la sécrétion de mélatonine (Barger et al., 2004). Le système vestibulaire est naturellement davantage sollicité lors de la période d'activité (Velluti, 1997), en particulier lors de la pratique d'une activité physique. Les informations relatives à la pratique d'une activité physique pourraient être transmises au système nerveux central par l'intermédiaire du système vestibulaire. Dans la présente étude, l'avance de phase significative qui suit la session stimulation vestibulaire confirme l'effet potentiel de cette stimulation sur les rythmes

circadiens et de son implication dans l'entraînement des rythmes. Ainsi, les effets de l'activité physique sur les rythmes biologiques pourraient être en partie médiés par les afférences vestibulaires (Buxton et al., 2003).

Les résultats de cette étude révèlent que l'avance de phase du rythme de l'activité motrice intervient deux jours après la session stimulation vestibulaire. Ces résultats semblent assez inattendus car les précédents travaux relatifs aux effets aigus de l'activité physique se sont concentrés sur les effets visibles le lendemain de l'intervention (Baehr et al., 2003; Buxton et al., 2003). De plus, les recherches précédemment citées sont focalisées sur les effets de l'activité physique sur la sécrétion de mélatonine. Nous pouvons donc penser que la réponse de l'horloge circadienne à un stimulus non photique peut être différente selon le rythme circadien étudié. En effet, Yamanaka et al. (2010) ont observé une resynchronisation différente des rythmes veille/sommeil et de la mélatonine suite à un exercice physique dans un modèle d'avance de phase. Ces résultats révèlent que l'entraînement du cycle veille/sommeil dans un modèle d'avance de phase est indépendant de l'horloge biologique centrale et qu'il est accéléré par la pratique d'un exercice physique (Yamanaka, 2010). De plus, la stimulation vestibulaire provoquée par le fauteuil rotatoire est différente de celle observée en condition naturelle par les mouvements des participants. La stimulation inhabituelle et certainement non-optimale appliquée dans la présente étude pourrait expliquer le retard de phase observé.

Limites

Cette étude constitue la première étape fondamentale concernant l'utilisation de la stimulation vestibulaire dans la modulation des rythmes biologiques. Par ailleurs, plusieurs limites méthodologiques peuvent être discutées. Dans cette étude nous avons choisi d'utiliser une stimulation mécanique induite par un fauteuil rotatoire. Cette technique permet de stimuler de manière naturelle le système vestibulaire en comparaison avec des techniques de stimulation vestibulaire calorique ou galvanique. Plusieurs études se sont intéressées aux effets de lits à balancement pour induire une stimulation des canaux et/ou des organes otolithiques (Woodward 1990, Bayer 2011). Cependant cette technique provoque une augmentation significative des symptômes de mal des transports. Six participants ont dû se retirer du présent protocole car la stimulation appliquée était trop nauséogène. Le niveau de symptôme du mal des

transports dépend de la sensibilité individuelle et des paramètres de stimulation (Denise et al., 1996).

De plus, les comportements peuvent avoir un effet de masque sur le niveau d'activité physique (*e.g.* pratique d'une activité physique). Les sécrétions de mélatonine et la température devront être mesurées dans de futurs protocoles afin de confirmer le rôle des afférences vestibulaires sur l'horloge biologique.

Synthèse

En conclusion, cette première étude souligne la possibilité de moduler les rythmes biologiques grâce à la stimulation vestibulaire. Nous avons observé une diminution du niveau d'activité le soir suivant la condition stimulation. Nous avons également démontré une avance de phase significative du rythme de l'activité motrice deux jours après la stimulation sur le fauteuil rotatoire. Ces résultats renforcent la littérature quant aux effets potentiels des stimuli non photiques comme les afférences vestibulaires dans la synchronisation des rythmes biologiques. Le fauteuil rotatoire est une méthode non-invasive qui reste proche d'une stimulation naturelle du système vestibulaire ; cependant elle provoque une augmentation importante des symptômes du mal des transports. L'activité physique représente une manière naturelle de générer des accélérations angulaires et linéaires de la tête. L'impact de l'activité physique a déjà été démontré par la littérature. Nous supposons qu'une partie des informations impliquées dans la synchronisation des rythmes biologiques est médiée par le système vestibulaire. D'autres recherches seront nécessaires pour tester et développer l'utilisation de la stimulation vestibulaire chez les patients atteints de troubles de la rythmicité biologique.

Chapitre 6 Etude des effets à court terme de la stimulation vestibulaire galvanique sur le rythme de l'activité motrice et la latence d'endormissement

6.1 Rappels du cadre théorique

La lumière représente le synchroniseur le plus puissant des rythmes biologiques chez les mammifères (Zordan et al., 2001). Cependant, l'influence d'autres donneurs de temps non photiques comme les activités physiques a également été démontrée (Barger et al., 2004; Buxton et al., 2003; Youngstedt et al., 2019). Youngstedt et al. (2019) montrent qu'un exercice pratiqué tôt le matin (*i.e.* 7h) ou en début d'après-midi (14h – 16h) induit une avance de phase sur le début de sécrétion de la mélatonine. Tandis qu'un effet retard de phase est observé lorsque l'exercice est programmé le soir (19h – 22h). Les effets de l'activité physique sur les rythmes biologiques pourraient notamment être médiés par le système vestibulaire. Cet organe sensoriel responsable de la détection des accélérations linéaires et angulaires de la tête est davantage sollicité lors de la période de veille et plus particulièrement lors d'une activité physique en raison des nombreux mouvements de la tête.

La littérature a récemment mis en avant le rôle des afférences vestibulaires dans la rythmicité biologique. Cette fonction est soutenue par des études anatomiques et fonctionnelles. Les informations vestibulaires parviendraient aux NSC grâce à des connexions anatomiques indirectes *via* le locus coeruleus, les noyaux du raphé, l'IGL et le noyau postérieur de l'hypothalamus (Cavdar et al., 2001; Horowitz, Blanchard, & Morin, 2004; Horowitz, Blanchard, & Morin, 2005; Halberstadt & Balaban, 2006). On remarque une perturbation des rythmes de la température et de l'activité locomotrice chez le rat placé dans un environnement en hyperpesanteur (Holley et al., 2003). La perte d'informations vestibulaires suite à une lésion chez le rat (Martin et al., 2014) ou une perte vestibulaire bilatérale chez l'Homme (Martin et al., 2016) induit une perturbation des rythmes biologiques. La période des rythmes de la température et de l'activité locomotrice est altérée pendant plusieurs jours chez le rat vestibulo-lésé (Martin et al., 2014). Chez l'Homme, on constate une activité motrice plus importante au cours de la période de repos nocturne, une avance de phase du rythme de la température ainsi qu'une plus grande variabilité de l'acrophase de ce rythme et une absence de corrélation avec le cycle repos/activité par rapport à une population

contrôle (Martin et al., 2016). Ces résultats confirment l'implication de la fonction vestibulaire dans la rythmicité biologique. Cependant les effets la stimulation vestibulaire sur les rythmes biologiques et en particulier l'activité motrice chez l'Homme ont été très peu étudiés.

Plusieurs travaux se sont intéressés au rôle des informations vestibulaires sur le rythme veille/sommeil et plus spécifiquement sur la transition entre ces deux états (Bayer et al., 2011; Besnard et al., 2018; Kompotis et al., 2019). Ces travaux s'appuient sur des connexions anatomiques entre les noyaux vestibulaires et les centres régulateurs des états de veille et de sommeil. Il a été montré que le système à orexine de l'hypothalamus latéral impliqué dans la régulation du rythme veille/sommeil reçoit des afférences du noyau vestibulaire médial (Horowitz, Blanchard, & Morin, 2005). De plus, les noyaux vestibulaires projettent des afférences au niveau de la formation réticulée (Brodal, 1972). Cette structure est fortement impliquée dans les mécanismes d'éveil (Moruzzi & Magoun, 1949).

La stimulation vestibulaire par balancement accélérerait la transition veille/sommeil comme démontré chez l'Homme (Bayer et al., 2011; Woodward et al., 1990) et l'animal (Kompotis et al., 2019). Cette stimulation aurait aussi un effet sur l'architecture du sommeil. On observe une augmentation du temps passé dans le stade 2 ainsi qu'une augmentation de la densité des fuseaux et des ondes lentes lors d'une sieste dans un lit à balancement (Bayer et al., 2011). Toutefois ces résultats ne sont pas toujours en accord avec des travaux antérieurs (Omlin et al., 2018; Woodward et al., 1990). Ces différences pourraient s'expliquer par les méthodologies utilisées : moment de la journée étudié (nuit, sieste en journée) et stimulation appliquée (durée, fréquence, direction). Des études sont donc nécessaires afin de confirmer ces résultats et de déterminer les paramètres de stimulation optimaux.

Il existe différentes techniques de stimulation vestibulaire comme le fauteuil rotatoire, le lit à balancement, la SVG ou encore la stimulation vestibulaire calorique. La SVG pourrait avoir des effets sur le sommeil, similaires à ceux observés suite à une stimulation par balancements. Cependant, les chercheurs se sont très peu intéressés aux effets de la SVG sur celui-ci. Une seule étude menée par Krystal et al. (2010) traite des effets de la SVG sur le sommeil dans un modèle d'avance de phase de 4h (Krystal et al., 2010). Elle révèle une diminution de la latence de sommeil persistant (*i.e.* 20 époques de sommeil consécutives) sur les participants dont la latence d'endormissement est supérieure ou égale à quatorze minutes comparativement à une

stimulation contrôlée (Krystal et al., 2010). Cette étude laisse supposer l'influence de la SVG sur le sommeil ainsi que la transition veille/sommeil.

Néanmoins la SVG comme les autres techniques de stimulation vestibulaire (calorique, fauteuil rotatoire) peut induire des symptômes du mal des transports : nausées, sueurs froides, vertiges, céphalées (Dilda et al., 2011; Quinn et al., 2015; Severac, 1992). Il est donc important dans un premier temps de vérifier que cette stimulation est bien tolérée par les participants.

La présente étude comprend trois objectifs : i) évaluer la tolérabilité du protocole de SVG appliqué ; ii) évaluer les effets de la SVG sur le rythme de l'activité motrice; iii) étudier les effets à court terme de la SVG sur la latence d'endormissement.

Les hypothèses de cette étude sont les suivantes : le protocole de SVG est capable de moduler le rythme de l'activité motrice et de réduire la latence d'endormissement.

6.2 Matériel et méthode

Cette étude monocentrique s'est déroulée au sein du laboratoire U1075 COMETE UNICAEN/INSERM. Ce protocole s'intéresse aux effets de la SVG sur le rythme de l'activité motrice et la latence d'endormissement chez une population d'adultes âgés de 20 à 55 ans. Un dossier écrit a été soumis et validé par le Comité de Protection des Personnes (n°2017-A02863-50).

6.2.1 Participants

Les critères d'inclusion étaient les suivants :

- Etre un participant sain âgé de 20 à 55 ans,
- Avoir lu le document d'information et donné par écrit le consentement libre et éclairé pour participer à l'étude.

Les critères de non inclusion étaient :

- Présenter des vertiges et/ou des troubles vestibulaires,
- Etre atteint de la maladie de Ménière,
- Avoir des mauvaises habitudes de sommeil (mise en évidence par un score global à l'index de qualité du sommeil de Pittsburgh strictement supérieur à 5) ou un rythme anormal (travail de nuit ou posté),
- Présenter des troubles médicaux pouvant modifier le sommeil,

- Présenter des troubles psychologiques pouvant induire des troubles du sommeil,
- Consommer régulièrement des psychotropes ou d'autres médicaments connus pour altérer le sommeil (benzodiazépines, hypnotiques neuroleptiques, antihistaminiques, corticoïdes, ...),
- Etre dépendant à l'alcool, opiacés benzodiazépines et autres drogues illicites.

6.2.1.1 Recrutement

Vingt-cinq participants ont été recrutés pour cette étude (35.05 ± 9.7 ans ; 11 femmes et 14 hommes) grâce à une annonce publiée dans la presse.

6.2.1.2 Visite médicale d'inclusion

Lors de la visite d'inclusion le médecin a vérifié que les participants respectaient les critères présentés ci-dessus. Les participants ont également été informés de l'objectif de l'étude, du déroulement du protocole ainsi que des risques et contraintes. Après un temps de réflexion ils devaient rendre par écrit leurs consentements libres et éclairés s'ils souhaitaient participer à cette étude.

Le questionnaire de typologie circadienne, le Pittsburgh Sleep Quality Index et l'Échelle de Somnolence d'Epworth ont été complétés lors de la visite d'inclusion. Les résultats du test de typologie circadienne sont présentés dans le Tableau 5 et les résultats du Pittsburgh Sleep Quality Index et l'Échelle de Somnolence d'Epworth sont disponibles en *annexe 3*.

Tableau 5 : Représentation du nombre de participants pour chaque typologie circadienne mesurée grâce au test de Horne et Östberg.

Tout à fait du matin	Modérément du matin	Intermédiaire	Modérément du soir	Tout à fait du soir
2	12	11	0	0

6.2.2 Déroulement du protocole expérimental

Cette étude comprenait deux sessions expérimentales (contrôle et stimulation) programmées à des jours et heures identiques à une semaine d'intervalle. Les participants portaient un actimètre au poignet non dominant une semaine avant leur première session (niveau de base), la semaine qui séparait les deux sessions

expérimentales ainsi que la semaine qui suivait la deuxième session. L'ordre des sessions (contrôle, stimulation) était contrebalancé entre les participants.

Chaque session se déroulait comme suit, le participant arrivait à 11h au laboratoire afin d'installer les électrodes EEG, EOG et EMG. Puis, il complétait l'échelle de Graybiel (Graybiel et al., 1968). Le participant était ensuite installé dans une pièce calme où se déroulait la SVG. Ce protocole de stimulation était suivi de vingt minutes de récupération afin de favoriser le phénomène de plasticité (Bennabi & Haffen, 2018; Nitsche & Paulus, 2000). Une fois ce temps d'attente achevé, il remplissait de nouveau l'échelle de Graybiel et effectuait ensuite un test de latence d'endormissement. Suite à ce test, l'ensemble des électrodes étaient retirées. Le protocole se terminait aux alentours de 14h.

6.2.3 Stimulation vestibulaire

La technique de SVG a été utilisée dans cette étude. Deux électrodes (*i.e.* anode et cathode) ont été placées au niveau de l'os mastoïde derrière les oreilles afin de stimuler les afférences vestibulaires. Un courant électrique de 1mA a été délivré pendant vingt minutes. La polarité a été inversée une fois au bout de dix minutes de stimulation de manière à stimuler les côtés droit et gauche. L'ordre de la stimulation (droite puis gauche ou gauche puis droite) a été contrebalancé. L'intensité augmentait et diminuait progressivement de 0 à 1 mA ou inversement, en une minute au début et à la fin de la simulation ainsi que lors du changement de polarité. La stimulation a été réalisée grâce au DC-STIMULATOR PLUS (NeuroConn®, Allemagne).

6.2.4 Variables dépendantes

6.2.4.1 *Evaluation des symptômes du mal des transports*

Les symptômes du mal des transports ont été mesurés grâce à l'échelle de Graybiel (Graybiel et al., 1968). Ce questionnaire a été complété avant (pré-tests) et après (post-tests) les deux conditions expérimentales (contrôle et stimulation).

6.2.4.2 *Rythme de l'activité motrice*

Nous avons comparé le niveau moyen d'activité mesuré entre 14h00 et 00h00 après les trois conditions (niveau de base, contrôle, stimulation). Cette mesure permettait d'évaluer les effets à court terme (jour1) de la SVG.

Le rythme de l'activité motrice a été analysé selon la méthode du COSINOR (Dupont Rocher et al., 2016).

$$Y(t) = \text{MESOR} + 1/2A \cdot \cos\left(\frac{(t - \text{phase}) \cdot 2 \cdot \pi}{p}\right)$$

Les paramètres de cette fonction sont interprétés de la manière suivante :

MESOR : niveau moyen

1/2A : demi-amplitude (acrophase – MESOR).

Phase : moment de l'acrophase

P : période du rythme

6.2.4.3 Estimation du rythme veille/sommeil par actimétrie

Nous avons sélectionné les données suivantes : heure de réveil, heure de coucher, temps passé à dormir, efficacité de sommeil et fragmentation du sommeil. Les variables L5 et M10 ont été obtenues grâce à l'analyse non paramétrique des rythmes circadiens (Van Someren et al., 1999). Les données ont été analysées grâce au logiciel motionwatch MotionWare (Cambridge Neurotechnology Ltd., Cambridge, Angleterre).

6.2.4.4 Test de latence d'endormissement

Ce test permet de mesurer la tendance diurne à s'endormir en condition de laboratoire. Nous avons réalisé au préalable un montage standard 10/20 de polysomnographie avec 8 canaux EEG (FP1, FP2, C3, C4, O1, O2, T3, T4) référencés sur la mastoïde liée A1 et A2, deux canaux EOG permettaient de recueillir l'activité des muscles oculaires et deux canaux EMG recueillaient l'activité électrique des muscles du menton. Une fois que les électrodes étaient posées et reliées au boîtier d'enregistrement (Médiatec Dream, Belgique), le participant était installé dans un lit situé dans une pièce calme. L'expérimentateur lui communiquait la consigne suivante : « Allongez-vous calmement, fermez les yeux et essayez de vous endormir. Puis l'expérimentateur éteignait la lumière et le test débutait. Contrairement au test de latence d'endormissement pratiqué dans le cadre clinique (Carskadon, 1986), nous avons laissé le test se dérouler pendant trente-quatre minutes. Les données recueillies lors de ce test étaient : la latence d'endormissement, la latence du stade 1, la latence du stade 2, la latence du stade 3 et les pourcentages de temps passé dans les stades 1, 2 et 3.

6.2.5 Analyse statistique

Trois participants ont dû être retirés de l'analyse du rythme de l'activité motrice ainsi que de l'analyse actimétrique du cycle veille/sommeil en raison d'un dysfonctionnement des actimètres. Deux participants ont été exclus de l'analyse du test de latence d'endormissement à cause d'un défaut d'enregistrement du fichier lors du test.

Score des symptômes du mal des transports et du rythme de l'activité motrice

L'ensemble des traitements statistiques a été réalisé grâce au logiciel R (version 3.5.1). Les critères de normalité, homoscedasticité et de sphéricité n'ayant pas été atteints, nous avons choisi d'appliquer une analyse de variance non paramétrique multifactorielle pour des mesures répétées (Brunner et al., 2002). Cette méthode est disponible sous le logiciel statistique R dans la bibliothèque nparLD (Noguchi et al., 2012). Cette analyse non paramétrique est particulièrement adaptée pour des mesures répétées dans une analyse multifactorielle. Elle permet de tester les effets et les possibles interactions des facteurs répétés tels que la condition (niveau de base, contrôle, stimulation), le temps (pré-tests, post-tests) ou le jour (jour 2, jour 3) selon la variable dépendante considérée. Afin de traiter les différentes variables un modèle à deux facteurs (ld.f2) a été utilisé.

Un modèle unifactoriel non paramétrique d'analyse de la variance (ld.f1) a été sélectionné afin de comparer le niveau moyen d'activité à la fin du jour 1. Cette analyse comprenait un seul facteur condition (niveau de base, contrôle, stimulation). Si un effet significatif était indiqué par l'analyse statistique de Wald alors un test post-hoc de Wilcoxon était appliqué. Les valeurs de p étaient ajustées selon la méthode de Holm pour tenir compte de la comparaison multiple.

L'analyse des données d'actimétrie par le modèle du COSINOR a permis d'évaluer l'effet de la condition expérimentale (niveau de base, contrôle, stimulation) en ajoutant progressivement (un par un) les effets de ces conditions sur les valeurs de MESOR, d'amplitude et de phase. La pertinence de chaque modèle a été mesurée à l'aide du : AIC et du BIC (Pinheiro & Bates, 2006). En complément des paramètres AIC et BIC, une comparaison des modèles basée sur le LRT est présentée. Cette valeur statistique est associée à une valeur de p permettant de comparer le modèle de complexité supérieur au modèle inférieur. Les paramètres d'estimation du meilleur modèle sont

présentés dans la partie résultats. Ce modèle ne pouvait pas être significativement amélioré par l'ajout d'effets.

Test de latence d'endormissement

Les données issues du test de latence d'endormissement ont été analysées selon un modèle linéaire (linear mixed model). La normalité des résidus a été vérifiée à l'aide du test de Shapiro-Wilk (Shapiro & Wilk, 1965). Les données qui ne suivaient pas à une loi normale ont été transformées selon une fonction logarithme. L'homoscédasticité des données a également été vérifiée. Ce modèle linéaire a permis de tester l'effet des facteurs ordre et condition ainsi que leur interaction. Les valeurs de $p < 0.05$ ont été considérées comme significatives.

6.3 Résultats

6.3.1 Evaluation des symptômes du mal des transports

L'analyse statistique des scores mesurés grâce à l'échelle de Graybiel ne montre pas d'interaction significative ($p = 0.91$) des facteurs condition (stimulation, contrôle) et temps (pré-tests, post-tests). L'évolution des scores en fonction de ces deux facteurs est représentée dans la Figure 42.

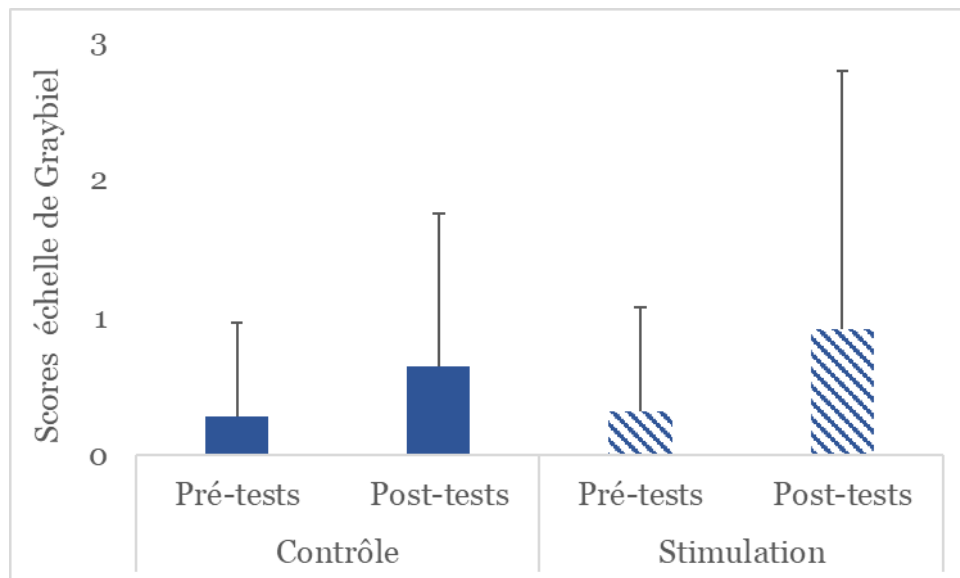


Figure 42 : Représentation des scores moyens obtenus à l'échelle de Graybiel en fonction des facteurs condition (contrôle, stimulation) et temps (pré-tests, post-tests).

6.3.2 Rythme de l'activité motrice

La comparaison du niveau d'activité moyen mesuré entre 14h et 00h (jour 1) lors des trois conditions ne montre aucun effet significatif ($p = 0.32$) (Figure 43).

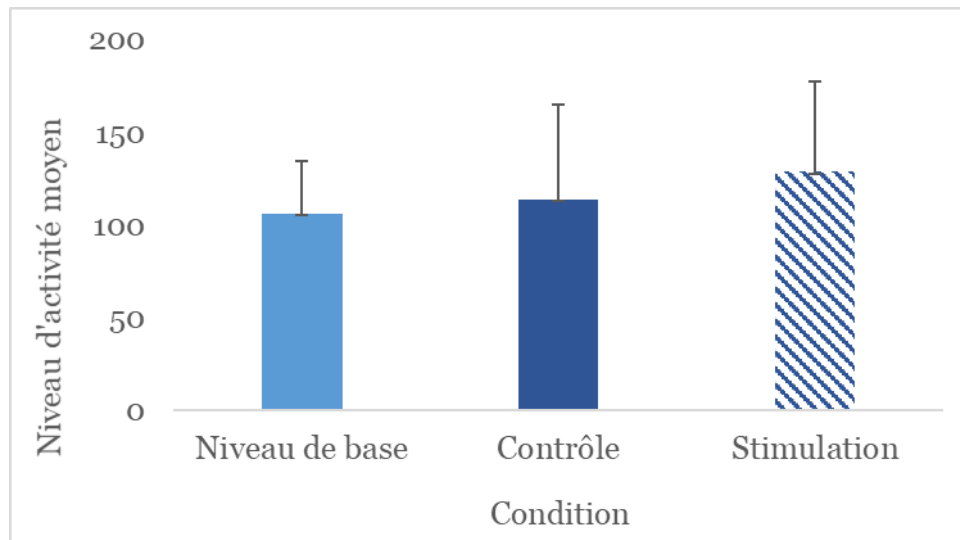


Figure 43 : Représentation graphique du niveau moyen d'activité mesuré pour chaque condition entre 14h00 et 00h le jour 1.

L'analyse statistique du COSINOR ne révèle aucun effet significatif de la condition (niveau, de base, contrôle, stimulation) sur les paramètres de MESOR, phase, et de demi-amplitude le jour 2 (Figure 44). Cependant, l'analyse montre une tendance ($p = 0.084$) d'un effet de la condition stimulation sur le MESOR le jour 2 (Tableau 6). Aucune tendance n'est observée pour la demi-amplitude et la phase le jour 2. Aucun effet ou tendance n'est observé le jour 3.

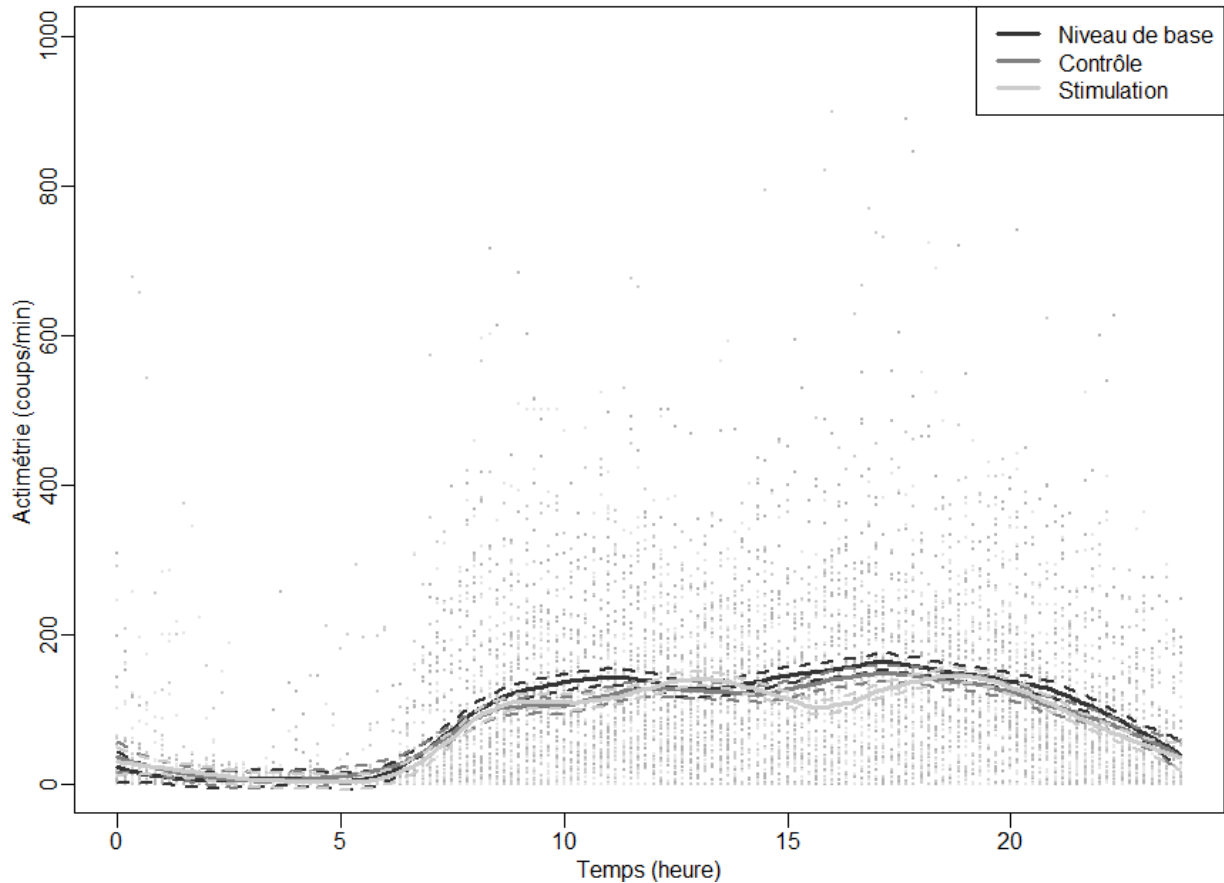


Figure 44 : Représentation du niveau d'activité (coups/min) le jour suivant chaque condition expérimentale (niveau de base, contrôle, stimulation). Les courbes continues (trait plein) correspondent à une régression polynomiale locale. Les courbes en pointillés représentent l'intervalle de confiance à 95%.

Tableau 6 : Paramètres des modèles du COSINOR du rythme circadien de l'activité motrice le jour 2.

	df	AIC	BIC	loglik	LRT	p
Modèle nul (constant) Pas d'effet condition	3	107606.7	107628.1	-53800.34		
Modèle Cosinor Pas d'effet condition	5	107125.4	107161.2	-53557.72	485.25	0.001
Modèle Cosinor Effet condition stimulation : mesor	6	107124.4	107167.3	-53556.22	2.99	0.084
Modèle Cosinor Effet condition stimulation : amplitude	6	107126.2	107169.1	-53557.11		

Le Tableau 6 représente l'ensemble des modèles COSINOR classés selon leur degré de complexité. Le premier modèle testé est un modèle nul qui suggère que le rythme est constant au cours du temps. Les colonnes indiquent (de gauche à droite) le nom du modèle, le nombre de degrés de liberté (df) du modèle, AIC, BIC, « logLik », LRT, la statistique du LRT et la valeur de p du LRT. Les valeurs les plus basses d'AIC et de BIC indiquent le meilleur modèle.

6.3.3 Estimation du rythme veille/sommeil par actimétrie

Les résultats de l'analyse de variance non paramétrique appliquée aux différentes variables recueillies par actimétrie ne montrent aucun effet significatif des facteurs condition (niveau de base, contrôle, stimulation), jour (jour 2, jour 3) et de leurs interactions sur l'ensemble des variables (Tableau 7).

Tableau 7 : Synthèse des données du rythme veille/sommeil mesurées par actimétrie et des valeurs de p associées.

	Condition	Jour 2		Jour 3		Statistiques	
		Moyenne	Ecart-type	Moyenne	Ecart-type	Facteur	p
Heure de réveil (h)	Niveau de base	7.87	1.67	7.85	1.27	Condition	0.60
	Contrôle	7.61	1.17	8.0	1.93	Jour	0.19
	Stimulation	7.24	1.06	7.55	1.46	Condition * Jour	0.87
Heure de coucher (h)	Niveau de base	24.06	1.33	23.74	0.95	Condition	0.69
	Contrôle	23.93	0.96	24.54	2.39	Jour	0.39
	Stimulation	23.76	1.37	23.87	0.98	Condition * Jour	0.64
Efficienc de sommeil (%)	Niveau de base	85.60	8.17	87.84	4.25	Condition	0.2
	Contrôle	85.81	5.62	86.26	6.15	Jour	0.03
	Stimulation	84.23	7.20	86.87	5.10	Condition * Jour	0.68
Temps de sommeil total (h)	Niveau de base	7.81	1.27	8.11	1.25	Condition	0.19
	Contrôle	7.67	1.32	7.46	1.53	Jour	0.86
	Stimulation	7.47	1.30	7.68	1.03	Condition * Jour	0.32
Indice de fragmentation	Niveau de base	23.93	11.89	22.01	9.27	Condition	0.31
	Contrôle	24.25	11.95	23.69	12.72	Jour	0.47
	Stimulation	26.05	13.31	24.30	11.64	Condition * Jour	0.95
M10 (coups)	Niveau de base	17221.34	5329.36	16316.12	6260.19	Condition	0.81
	Contrôle	15614.28	6570.17	17072.25	6433.48	Jour	0.27
	Stimulation	16078.19	6716.10	18113.43	6479.98	Condition * Jour	0.15
L5 (coups)	Niveau de base	539.92	389.85	564.74	644.60	Condition	0.51
	Contrôle	410.52	229.51	474.47	275.80	Jour	0.87
	Stimulation	454.02	242.29	533.08	7690	Condition * Jour	0.39

6.3.4 Test de latence d'endormissement

L'analyse statistique des variables mesurées lors du test de latence d'endormissement indique un effet ordre pour les mesures de latence d'endormissement ($p = 0.005$), latence stade 1 ($p = 0.011$) et latence stade 2 ($p = 0.045$). Aucune interaction

significative ordre * condition n'est démontrée (Tableau 8). Cette même analyse ne montre aucun effet significatif pour les variables latence stade 3, pourcentage stade 1, pourcentage stade 2 et pourcentage stade 3.

Tableau 8 : Synthèse des moyennes \pm écart-type et des valeurs de p des variables mesurées lors du test de latence d'endormissement.

Variables		Moyenne \pm écart-type	Ordre (p)	Ordre * Condition (p)
Latence endormissement (min:s)	Contrôle	8:53 \pm 5:14	0.005	0.0792
	Stimulation	8:56 \pm 3:55		
	Ordre 1	10:05 \pm 4:48		
	Ordre 2	7:44 \pm 4:06		
Latence stade 1 (min:s)	Contrôle	7:05 \pm 4:58	0.011	0.103
	Stimulation	6:20 \pm 3:06		
	Ordre 1	7:40 \pm 4:41		
	Ordre 2	5:44 \pm 3:16		
Latence stade 2 (min:s)	Contrôle	15:41 \pm 8:37	0.045	0.0813
	Stimulation	14:00 \pm 9:06		
	Ordre 1	16:52 \pm 9:12		
	Ordre 2	12:49 \pm 8:04		
Latence stade 3 (min:s)	Contrôle	24:30 \pm 8:48	0.457	
	Stimulation	23:01 \pm 7:46		
	Ordre 1	24:30 \pm 7:54		
	Ordre 2	23:01 \pm 8:40		
Pourcentage stade 1	Contrôle	26.71 \pm 27.43	0.555	
	Stimulation	13.75 \pm 13.07		
	Ordre 1	26.09 \pm 12.69		
	Ordre 2	28.05 \pm 14.05		
Pourcentage stade 2	Contrôle	17.26 \pm 9.40	0.119	
	Stimulation	17.55 \pm 11.83		
	Ordre 1	15.61 \pm 9.45		
	Ordre 2	19.20 \pm 11.50		
Pourcentage stade 3	Contrôle	15.11 \pm 17.47	0.146	
	Stimulation	16.82 \pm 17.03		
	Ordre 1	11.74 \pm 13.41		
	Ordre 2	20.19 \pm 19.48		

6.4 Discussion

La présente étude visait à explorer les effets d'un protocole de SVG sur le rythme de l'activité motrice et la latence d'endormissement chez une population d'adultes sains.

Le premier objectif était de vérifier que le protocole de SVG appliqué est bien toléré par les participants. Les paramètres de stimulation utilisés ici correspondent à ceux appliqués lors des protocoles de tDCS (Utz et al., 2010). Les effets de la SVG sur les

rythmes biologiques n'ayant pas été étudiés jusqu'à présent, nous nous sommes appuyés sur la littérature déjà existante concernant une technique voisine : la tDCS (Utz et al., 2010). Nos résultats ne révèlent pas d'augmentation significative des symptômes du mal des transports suite à la stimulation vestibulaire. De plus, les scores moyens mesurés grâce à l'échelle de Graybiel après la stimulation demeurent assez bas. Les participants n'ont rapporté aucune plainte particulière (*e.g.* vertiges, nausées, *etc.*). Il semblerait donc qu'une stimulation d'une durée de vingt minutes et d'une intensité de 1 mA avec un changement de polarité soit bien tolérée par les participants.

Le deuxième objectif de cette étude était d'évaluer l'impact d'une SVG sur le rythme de l'activité motrice. Nos résultats ne montrent aucune différence sur le niveau d'activité motrice mesuré le jour 1 entre 14h et 00h suite aux trois conditions (niveau de base, contrôle, stimulation).

L'analyse du COSINOR ne montre aucun effet de la condition sur le rythme de l'activité motrice. Toutefois, nous relevons une tendance de la condition stimulation sur le MESOR de ce rythme. Il apparaît que la SVG induit une diminution du niveau moyen du rythme de l'activité motrice. Cette tendance statistique indique un potentiel lien entre la stimulation vestibulaire et la modulation des rythmes biologiques.

Ces résultats ainsi que l'absence de significativité peuvent s'expliquer par la méthodologie employée. La littérature a démontré que la réponse (*i.e.* avance, retard, aucun effet) à une exposition lumineuse ou une activité physique sur les rythmes biologiques dépend de l'heure d'application du stimulus. Il est donc essentiel de tester l'effet de l'heure d'application de la SVG sur les rythmes biologiques. Youngstedt et al. (2019) ont testé l'effet d'une activité physique réalisée à 1h, 4h, 7h, 10h, 13h, 16h, 19h et 22h sur le rythme de la mélatonine. Leurs résultats démontrent une avance de phase lorsque l'exercice est pratiqué tôt le matin (7h) ou en début d'après-midi (entre 13h et 16h). Ils remarquent un retard de phase lorsque l'exercice est pratiqué en fin de journée (19h00 – 22h00). Les rythmes biologiques pourraient également avoir une courbe de réponse de phase à la stimulation vestibulaire. Des études doivent être mises en place pour vérifier cette hypothèse. L'étude des effets de la SVG à différentes heures sur les rythmes biologiques pourrait s'effectuer en condition de constante routine afin de limiter l'influence des autres synchroniseurs. Dans la présente étude seul le rythme de l'activité motrice a été enregistré. Il serait nécessaire d'enregistrer dans de prochaines expérimentations les rythmes de la température et des sécrétions hormonales afin de

tester si des modifications sont observées et si elles sont communes à ces différents rythmes.

Le troisième objectif de cette étude était d'évaluer l'impact de la stimulation vestibulaire sur la latence d'endormissement. Un test de latence d'endormissement a été réalisé suite à la SVG. La latence d'endormissement, les latences d'apparition de chaque stade de sommeil (stades 1, 2 et 3) ainsi que le temps passé dans chacun des stades de sommeil ont été évalués. Les analyses statistiques ne montrent aucun effet de l'interaction des facteurs ordre et condition sur ces variables. En revanche, nous observons un effet ordre significatif pour les variables latence d'endormissement, latence de stade 1, latence de stade 2.

L'effet ordre observé indique que la latence d'endormissement et la latence des stades 1 et 2 diminuent lors du deuxième test. Aucune familiarisation à ce test n'a été réalisée en amont. La baisse de latence d'endormissement observée lors de la deuxième session peut s'expliquer par une habituation des participants à ce nouvel environnement. Bien que nous n'ayons pas trouvé d'effet significatif du facteur condition, certains éléments sont à reprendre avant de conclure à une absence d'effet de la stimulation vestibulaire sur la latence d'endormissement. Les études chez l'Homme et l'animal qui démontrent un effet accélérateur de la stimulation vestibulaire sur la transition veille/sommeil ont utilisé des techniques par balancement (*i.e.* lit ou chaise) (Bayer et al., 2011; Kompotis et al., 2019; Omlin et al., 2018). Cette stimulation permet de reproduire de manière naturelle les accélérations angulaires et linéaires de la tête. La SVG stimule directement les afférences du nerf vestibulocochléaire ainsi que les cellules ciliées (Curthoys & MacDougall, 2012; Gensberger et al., 2016). La SVG active principalement les afférences de type irrégulières (Curthoys & MacDougall, 2012; Kim & Curthoys, 2004). Cette stimulation artificielle ne permet donc pas de stimuler le nerf vestibulocochléaire dans son ensemble.

Le moment de la journée choisi pour effectuer ce test pourrait aussi expliquer ces résultats non significatifs. Ici le test de latence d'endormissement était réalisé en milieu de journée. La pression de sommeil à ce moment est moindre par rapport à un test réalisé en fin de journée (Omlin et al., 2018). L'étude de Krystal et al. (2014) montre que la latence du sommeil persistant est diminuée seulement chez les participants dont la latence d'endormissement est supérieure ou égale à quatorze minutes. Nous pouvons supposer que l'analyse des variables mesurées lors du test de latence

d'endormissement pourrait varier en fonction des sous-groupes créés. Cette analyse n'est pas possible ici car la latence d'endormissement en dehors des deux conditions expérimentales n'a pas été réalisée.

Les paramètres du cycle veille/sommeil relevés indirectement par actimétrie ne montrent pas non plus de variations significatives selon les conditions. Ces résultats non significatifs pourraient s'expliquer par la bonne qualité de sommeil des participants (Omlin et al., 2018).

Conclusion et perspectives

Cette étude exploratoire à propos des effets d'un protocole de SVG sur le rythme de l'activité motrice et la latence d'endormissement montre que la stimulation appliquée est bien tolérée par les participants. L'étude de l'impact de la SVG sur le sommeil trouve un intérêt dans le développement de techniques non médicamenteuses en vue d'améliorer les troubles du sommeil. Bien qu'aucun effet significatif sur le rythme de l'activité motrice n'ait pu être démontré, nous remarquons une tendance à une diminution du niveau moyen d'activité motrice le lendemain de la stimulation. Ce résultat suggère que la stimulation vestibulaire pourrait moduler les rythmes. Les résultats non significatifs obtenus peuvent s'expliquer par la méthodologie employée : heure de stimulation, technique de stimulation, rythme de l'activité motrice. Les prochaines expérimentations mises en place devront tester l'effet de l'heure de la stimulation et mesurer les effets sur d'autres rythmes circadiens (température, sécrétions cortisol et mélatonine) afin de déterminer les paramètres optimaux de cette stimulation. Les protocoles utilisés classiquement dans la littérature à propos des techniques de stimulation corticale (*e.g.* tDCS, stimulation magnétique transcrânienne) s'étendent sur plusieurs semaines (Bennabi & Haffen, 2018). Il serait intéressant d'étudier les effets d'une stimulation vestibulaire chronique. Pour cela des protocoles comprenant une stimulation répartie sur plusieurs jours plutôt que ponctuelle pourraient être mis en place. Ces études permettraient également d'évaluer les effets à long terme de la stimulation vestibulaire.

Chapitre 7 Impact de la stimulation vestibulaire galvanique sur le niveau d'anxiété

Adapté et traduit de l'article « *Impact of galvanic vestibular stimulation on anxiety level in young adults* » (Annexe 4). Publié dans la revue *Frontiers in Systems Neuroscience* (Pasquier et al., 2019)

7.1 Rappels cadre théorique

La SVG fut découverte au XIX^{ème} siècle lors des expériences d'Alexandro Volta (Volta et al., 1918). Cette technique non invasive consiste à appliquer deux électrodes sur la peau au niveau de l'os mastoïde derrière les oreilles afin de stimuler les afférences vestibulaires par diffusion du courant ainsi que l'ensemble des structures et zones corticales qui reçoivent des informations vestibulaires (Dieterich & Brandt, 2008b; Utz et al., 2010). L'application d'un courant électrique permet d'activer principalement les fibres irrégulières du nerf vestibulocochléaire reliées aux cellules ciliées de type II (Curthoys & MacDougall, 2012; Sakka & Vitte, 2004). Cette technique de stimulation vestibulaire stimule à la fois les afférences des canaux semi-circulaires et des organes otolithiques (Curthoys & MacDougall, 2012). La SVG induit une réponse posturale, visuelle (*e.g.* présence d'un nystagmus en condition d'obscurité) et perceptive (*e.g.* inclinaison, rotation) (Curthoys & MacDougall, 2012).

Traditionnellement le système vestibulaire est connu pour son rôle dans l'équilibre postural et la stabilisation du regard. Cependant, il est aussi impliqué dans des fonctions plus complexes comme le contrôle et la régulation de l'humeur, ainsi que dans les troubles psychiatriques (*e.g.* dépression, schizophrénie, troubles de l'anxiété) (Lopez, 2016; MacDowell et al., 2018).

Il existe une co-morbidité importante entre les troubles vestibulaires et les troubles de l'humeur (Eagger et al., 1992; Mast et al., 2014). De nombreuses régions et structures corticales recevant des afférences vestibulaires sont impliquées dans la réponse émotionnelle et les maladies mentales telles que : les noyaux du raphé, le locus coeruleus, l'amygdale, le cortex insulaire, le cortex cingulaire antérieur, le cortex pré-frontal, le lobe pariétal, le lobe occipital ainsi que le cervelet (Gurvich et al., 2013;

Dieterich & Brandt, 2008b; Halberstadt & Balaban, 2006; Schuerger & Balaban, 1999; Bottini et al., 1994). Des études révèlent que la stimulation vestibulaire peut moduler la réponse émotionnelle ainsi que le niveau de dépression et d'anxiété (Preuss, Hasler, & Mast, 2014; Gerretsen et al., 2017; Dodson, 2004; Winter et al., 2012; Winter et al., 2013).

Ces recherches offrent de nouvelles perspectives quant à l'utilisation de la stimulation vestibulaire comme outil de traitement clinique dans le but de soigner les maladies mentales et en particulier les troubles de l'anxiété (Kumar, Rajagopalan, & Mukkadan, 2016; Kumar, Archana, & Mukkadan, 2014; Kumar, Archana, & Mukkadan, 2016). La SVG est une variante de la tDCS utilisée dans le traitement de la dépression. Les effets thérapeutiques de cette technique sont dus à une modulation de l'excitabilité corticale et au phénomène de plasticité (Bennabi & Haffen, 2018). Il est important de définir ici ces deux notions. L'excitabilité corticale se définit comme la propriété du cortex à produire une réponse neuronale suite à une stimulation, ici électrique. La plasticité correspond à la capacité du cerveau à se réorganiser. Les communications neuronales peuvent être ainsi modifiées à court ou long terme.

En tDCS, les électrodes sont généralement placées au niveau du cortex somatosensoriel ou du cortex visuel primaire mais différentes localisations existent (Utz et al., 2010). Cependant, les électrodes utilisées sont assez larges (25-35 cm²) ce qui ne permet pas une stimulation très précise d'une zone cible et favorise la diffusion du courant (Utz et al., 2010). D'autres zones du cortex telles que celles impliquées dans le réseau cortical vestibulaire peuvent ainsi être stimulées. De plus, la technique de stimulation transcutanée du nerf vague utilisée pour traiter la dépression ou l'anxiété consiste à appliquer des électrodes au niveau de la conque auriculaire ou directement sur l'os mastoïde derrière l'oreille (positionnement identique à la SVG) afin de stimuler la branche auriculaire du nerf vague (Fang et al., 2017; Trevizol et al., 2016). Les effets bénéfiques de cette stimulation sur les troubles psychiatriques pourraient s'expliquer en partie par une stimulation des afférences vestibulaires et des zones de projections de ces afférences grâce au phénomène de diffusion du courant électrique.

Ces techniques non invasives possèdent plusieurs avantages techniques comme la simplicité d'utilisation, la facilité de transport ainsi que la possibilité pour les participants de réaliser la stimulation eux-mêmes. Cependant la SVG peut provoquer des symptômes du mal des transports (nausées, vomissements, vertiges, sueurs

froides) (Quinn, MacDougall, & Colagiuri, 2015). Cette principale limite nous a conduit à mener une expérience afin de démontrer la bonne tolérabilité à un protocole de SVG. Le deuxième objectif de cette étude est de déterminer l'impact de la SVG sur le niveau d'anxiété. Compte-tenu que la variabilité des effets thérapeutiques de la tDCS dépend des paramètres de stimulation utilisés (Bennabi & Haffen, 2018; Utz et al., 2010), nous avons souhaité tester si les effets observés sur l'anxiété dépendaient de la durée de stimulation appliquée.

7.2 Matériel et méthode

Cette étude s'est déroulée au sein du laboratoire COMETE U1075 UNICAEN INSERM. Cette recherche a reçu l'approbation éthique du CERTSAPS n°2019-18-09-37.

7.2.1 Participants

Nous avons inclus 22 participants dans cette étude (21.90 ± 1.37 ans ; 10 femmes, 12 hommes) selon les critères suivants :

Critères d'inclusion

- Sujet volontaire sain
- Agé de 18 à 35 ans

Critères de non inclusion

- Présence de troubles vestibulaires et/ou de vertiges
- Etre atteint de la maladie de Ménière
- Présence de troubles psychiatriques (dépression, troubles anxieux, ...)
- Suivre un traitement pouvant affecter l'humeur
- Avoir des antécédents neurologiques, vestibulaires, psychiatriques

7.2.2 Procédure expérimentale

Les participants ont pris part à trois sessions expérimentales : contrôle, simple dose, double dose. Celles-ci se sont déroulées en fin de journée entre 16h et 19h30 à des jours et heures identiques afin d'éviter les variations de l'état d'anxiété (Haffen & Sechter, 2006b). La durée totale du protocole était de quinze jours à raison d'une session par semaine (Figure 45). L'ordre des sessions était contrebalancé entre les participants.

Lors de la planification des sessions expérimentales, la période de menstruation des femmes a été prise en considération afin d'éviter les variations de l'humeur liées aux changements hormonaux (Dennerstein & Burrows, 1979). Ainsi, les sessions programmées ne devaient pas se dérouler lors de la période des règles ni quelques jours avant.

A chaque session les participants complétaient les questionnaires de pré-tests comprenant une Echelle Visuelle Analogique d'anxiété (EVA) et l'échelle de Graybiel (Abend, Dan, Maoz, Raz, & Bar-Haim, 2014; Graybiel et al., 1968). Puis, l'expérimentateur appliquait une des trois conditions expérimentales selon l'ordre prévu pour chaque sujet. Enfin la session se terminait par les questionnaires de post-tests qui étaient identiques aux pré-tests.

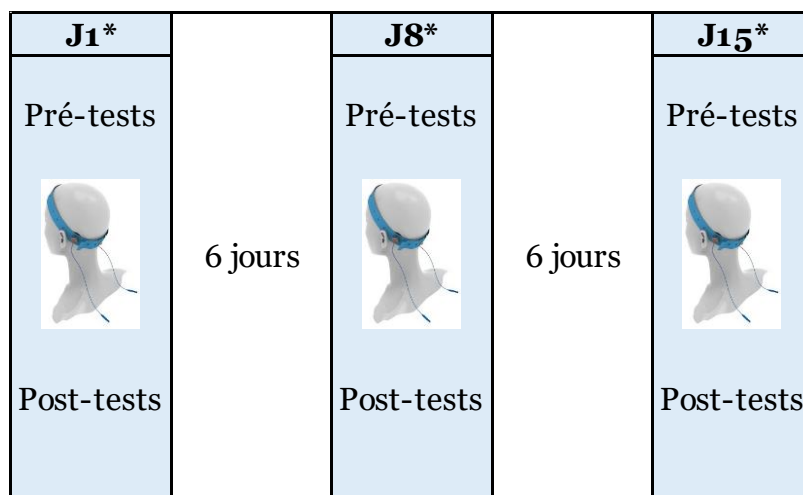


Figure 45 : Schéma de l'organisation temporelle des sessions expérimentales.*
L'ordre des sessions (contrôle, simple-dose, double-dose) était contrebalancé.

7.2.3 Paramètres de stimulation

Les paramètres de stimulation utilisés lors des trois sessions expérimentales étaient les suivants :

- Session contrôle : aucun courant délivré, électrodes posées sur la peau pendant soixante-seize minutes.
- Session simple dose : vingt-huit minutes sans stimulation suivi de trente-huit minutes de stimulation. L'intensité choisie était de 1mA (Utz et al., 2010) et la polarité a été inversée 4 fois afin de stimuler les afférences droites et gauches.
- Session double dose : soixante-seize minutes de stimulation. L'intensité était de 1mA et la polarité a été inversée 8 fois.

Les participants n'étaient pas informés au préalable de l'ordre des sessions. Lors de chaque changement de polarité, l'intensité du courant augmentait progressivement de 0 à 1mA pendant 60 s. De même à chaque fin de stimulation, l'intensité diminuait progressivement. La stimulation a été réalisée grâce au DC-STIMULATOR PLUS (NeuroConn®, Allemagne). Après chaque session, les participants suivaient une période de récupération de dix minutes afin de favoriser le phénomène de plasticité.

7.2.4 Description des tests effectués

7.2.4.1 *Echelle de Graybiel*

Les symptômes du mal des transports ont été mesurés grâce à l'échelle de Graybiel (Graybiel et al., 1968). Ils ont été mesurés avant (pré-tests) et après (post-tests) les conditions contrôle, simple dose et double dose.

7.2.4.2 *Echelle visuelle analogique de l'anxiété*

Afin d'évaluer l'impact de la SVG sur le niveau d'anxiété des participants, ces derniers devaient s'auto-évaluer en plaçant une barre verticale sur une EVA de 100 mm allant de détendu à anxieux (Abend et al., 2014). Les mesures étaient ensuite relevées à l'aide d'une règle graduée.

7.2.5 Analyse statistique

Une analyse de la variance (ANOVA) a été réalisée sur l'ensemble des tests avec deux facteurs répétés, session (contrôle, simple-dose, double-dose) et temps (pré-tests, post-tests). Un test de Tukey a été réalisé comme post-hoc si les ANOVA étaient significatives. Une valeur $p < 0.05$ a été considérée comme significative. Les résultats suivants sont basés sur l'analyse statistique des résultats de 21 participants. Une participante a souhaité se retirer de l'étude.

7.3 Résultats

7.3.1 Evaluation des symptômes du mal des transports

L'ANOVA des scores mesurés grâce à l'échelle de Graybiel montre une interaction significative entre les facteurs session et temps ($F = 5.92$; $p < 0.01$). Le test post-hoc de Tukey révèle une augmentation des symptômes du mal des transports entre les pré-tests (0.48 ± 1.03) et les post-tests (1.62 ± 2.20) lors de la session double-dose (Figure 46).

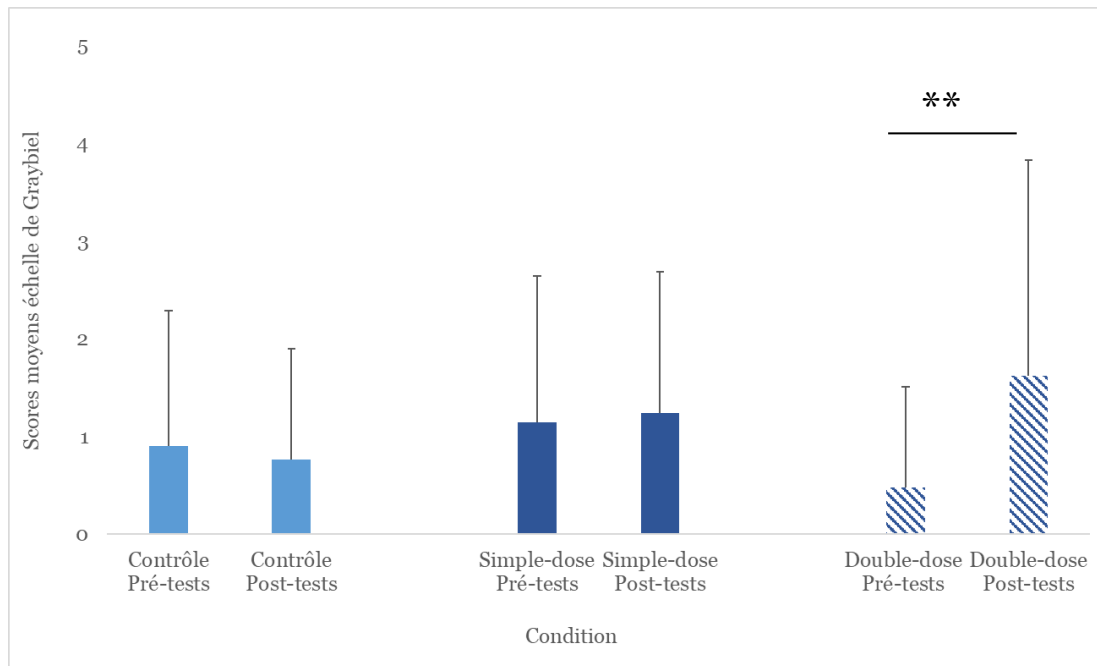


Figure 46 : Représentation graphique des scores moyens obtenus à l'échelle de Graybiel pour les facteurs session (contrôle, simple-dose, double-dose) et temps (pré-tests, post-tests). ** $p < 0.01$.

7.3.2 Evaluation du niveau d'anxiété

L'analyse statistique de l'EVA anxiété indique une interaction significative session * temps ($F = 3.70$; $p = 0.033$). Le test post-hoc montre une diminution significative entre la mesure réalisée lors des pré-tests (2.41 ± 2.12) et celle faite lors des post-tests (1.71 ± 1.49) de la session simple-dose (Figure 47).

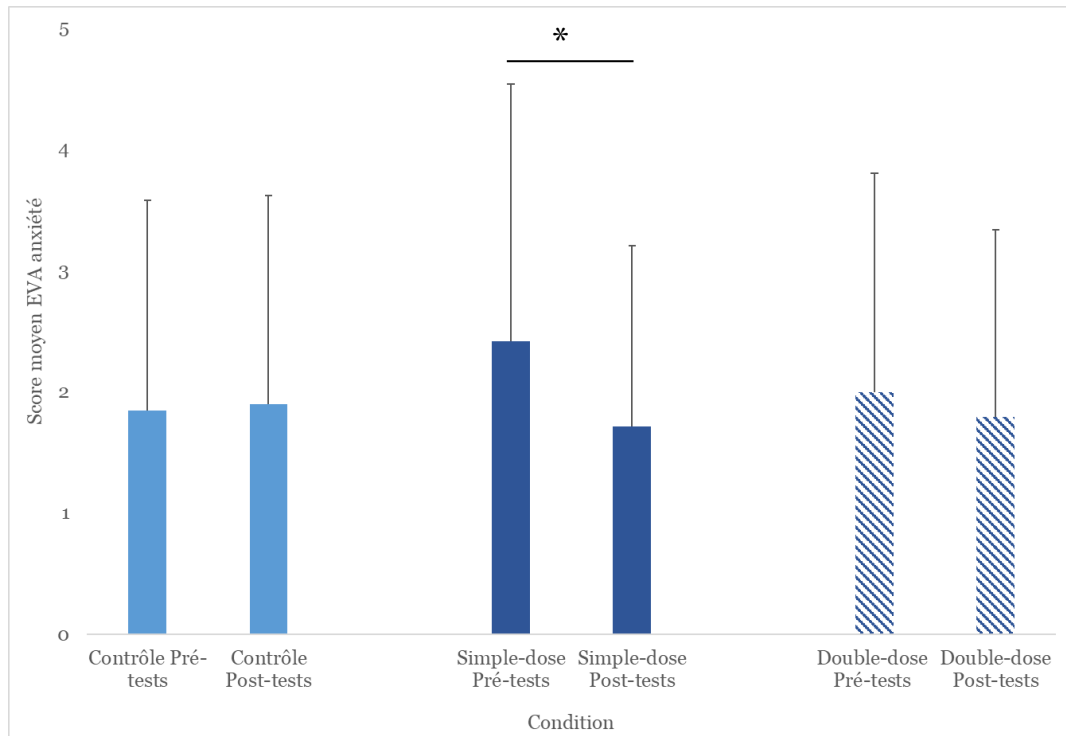


Figure 47 : Représentation graphique des scores moyens obtenus au test EVA anxiété pour les facteurs session (contrôle, simple-dose, double-dose) et temps (pré-tests, post-tests). * $p < 0.05$.

Des analyses complémentaires ont permis de tester l'impact du facteur sexe (homme, femme) sur les résultats de l'EVA anxiété. Aucune interaction significative entre les facteurs session, temps et sexe n'a été démontrée ($p = 0.68$).

7.4 Discussion

Cette étude comprenait trois objectifs :

- i) Démontrer la tolérabilité d'un protocole de SVG,
- ii) Tester l'effet de la SVG sur le niveau d'anxiété de participants adultes sains,
- iii) Vérifier si les effets observés sur l'anxiété dépendent de la durée de stimulation appliquée.

Le premier objectif de cette étude était de tester l'impact de la SVG sur les symptômes du mal des transports. L'intensité et les durées choisies étaient similaires aux paramètres utilisés lors des protocoles de tDCS (Utz et al., 2010). La présente étude confirme que la SVG induit des symptômes du mal des transports (Quinn et al., 2015). Selon le modèle du conflit sensoriel proposé par Reason & Brandt en 1975 la SVG induit

des symptômes végétatifs (Reason, 1978). La SVG crée un conflit sensoriel entre les informations vestibulaires qui indiquent des accélérations linéaires et angulaires illusoires de la tête et les informations visuelles et proprioceptives qui informent le système nerveux central que la tête est immobile (Severac, 1992). Lors de la présente étude les participants étaient en position semi-assise dans un lit placé dans une pièce calme et éclairée. Nos résultats indiquent que les symptômes du mal des transports apparaissent seulement pour la session double-dose. Malgré cette augmentation significative, le niveau des symptômes relevés reste tolérable (Paillard et al., 2014).

Le deuxième objectif de cette étude était de tester l'effet de la SVG sur le niveau d'anxiété. Les résultats montrent que le niveau d'anxiété mesuré sur une population de jeunes adultes diminue significativement après trente-huit minutes de stimulation. Ce résultat corrobore d'autres études présentes dans la littérature (Kumar, Rajagopalan, & Mukkadan, 2016). Une étude menée sur 240 étudiants démontre que la stimulation vestibulaire par balancement induit une diminution des niveaux de stress, d'anxiété et de dépression (Kumar, Archana, & Mukkadan, 2016). Les mêmes auteurs montrent que la stimulation vestibulaire induit une amélioration des tests d'anxiété, une diminution de la pression diastolique, de la pression artérielle, du niveau respiratoire et de la qualité de sommeil par rapport à un groupe contrôle (Kumar, Rajagopalan, & Mukkadan, 2016). La stimulation vestibulaire a un impact immédiat sur le contrôle de l'humeur (Winter et al., 2012, 2013). Les fluctuations hormonales chez les femmes dues au cycle menstruel peuvent provoquer des changements d'humeur (Dennerstein & Burrows, 1979). Pour ce faire, les sessions expérimentales étaient programmées en dehors de leurs périodes de règles. Néanmoins, l'impact du facteur sexe a été testé. Nos résultats ne révèlent aucun effet significatif. L'effet bénéfique de la SVG sur le niveau d'anxiété ne diffère pas selon le genre.

L'effet des balancements sur le niveau d'anxiété et l'humeur semble dépendre des paramètres de stimulation comme l'intensité, la durée, la fréquence, l'axe et le plan (Kumar & Mukkadan, 2015; Winter et al., 2013). Le troisième objectif à propos de l'effet de la durée de stimulation sur le niveau d'anxiété ne montre pas de changement significatif après soixante-seize minutes de stimulation contrairement à trente-huit minutes. Il semblerait donc que la taille des effets observés ne soit pas corrélée à la durée de stimulation. L'augmentation du niveau des symptômes du mal des transports

observée après soixante-seize minutes de SVG pourrait masquer les effets de la stimulation sur l'anxiété.

Plusieurs hypothèses permettent d'expliquer les effets bénéfiques de la SVG sur le niveau d'anxiété. Lors des protocoles de tDCS, le courant électrique diffusé provoque une dépolarisation des neurones situés en dessous de l'électrode augmentant ainsi l'excitabilité corticale de la zone cible (Nitsche & Paulus, 2000). Dans la présente étude, la SVG agirait selon le même mécanisme ce qui induirait une modification des connexions synaptiques des zones recevant des afférences vestibulaires.

La SVG pourrait également induire un effet sédatif sur le niveau d'éveil. Gonzalez Lima (1987) montre que la stimulation de la formation réticulée impliquée dans les mécanismes de veille/sommeil supprime l'activité métabolique des noyaux vestibulaires. Nous pouvons supposer que la SVG à un faible niveau a un effet sédatif par une action antagoniste sur la formation réticulée ascendante. De plus, le système vestibulaire possède des connexions avec le SNV (Yates, Siniaia, & Miller, 1995). La baisse du niveau d'anxiété pourrait aussi être expliquée par l'activation du nerf vague impliqué dans le ralentissement des fonctions de l'organisme et une inhibition du système sympathique lors de la stimulation vestibulaire (Rajagopalan et al., 2017). Enfin, la diminution du niveau d'anxiété pourrait s'expliquer par une baisse du niveau de cortisol et a un effet inhibiteur sur l'axe hypothalamus-hypophyso-surrénalien (Kumar & Mukkadan, 2013; Winter et al., 2012).

Cette recherche constitue une étude préliminaire à propos de l'utilisation de la SVG dans le milieu clinique. Plusieurs limites méthodologiques restent à débattre. L'anxiété trait correspondant aux caractéristiques générales, stables, de la personnalité du sujet sans rapport avec une situation spécifique n'a pas été évaluée lors de cette étude (Spielberger, Gorsuch, & Lushene, 1970). De plus, il serait intéressant de compléter l'évaluation du niveau d'anxiété mesuré par EVA grâce au test d'anxiété état (Spielberger et al., 1970). Le test d'anxiété état permet de rendre compte du niveau d'anxiété uniquement dans une situation donnée. Enfin, le nombre de sujets reste assez faible, seulement 21 participants ont réalisé ce protocole dans son ensemble.

Le phénomène de plasticité synaptique observé à la suite d'un protocole de tDCS, est favorisé par l'exécution d'une tâche cognitive permettant d'activer les mêmes zones corticales (Pisoni et al., 2018; Trumbo et al., 2016). Selon nos observations et la

littérature déjà présente (Utz et al., 2010; Vignaud, Mondino, Poulet, Palm, & Brunelin, 2018), il semble qu'une stimulation de vingt minutes couplée à une tâche activant les mêmes réseaux corticaux que ceux stimulés par la SVG soit la plus adaptée pour promouvoir l'excitabilité corticale. La tâche utilisée par Preuss et al. (2014) semble adaptée pour activer les réseaux corticaux en lien avec les émotions. Cette tâche de go-nogo inspirée de celle de Murphy consiste à identifier le plus vite possible les images avec un contenu positif ou négatif selon la consigne donnée (Murphy et al., 1999). Le couplage de cette tâche à une SVG serait à développer dans de prochaines expériences.

Conclusion et perspectives

Cette étude semble montrer que la SVG de courte durée favorise la diminution du niveau d'anxiété sur une population de jeunes adultes sains. Cette stimulation est bien tolérée par l'ensemble des participants et ses multiples avantages techniques en font un outil très adapté pour le traitement des troubles anxieux. Comme la tDCS, la SVG semble un candidat prometteur dans le développement d'une technique non-invasive de modulation de l'excitabilité neuronale (Bennabi & Haffen, 2018). D'autres recherches seront nécessaires afin de confirmer le rôle de la SVG dans le traitement des troubles de l'anxiété et de mieux comprendre les mécanismes sous-jacents.

Partie III Discussion générale

L'objectif principal de ce travail de thèse était d'évaluer les effets de la stimulation vestibulaire sur les rythmes biologiques chez l'Homme et d'évaluer la tolérabilité des protocoles de stimulation appliqués. En complément de l'objectif principal et en s'appuyant sur des liens avec le rythme veille/sommeil ainsi que sur les techniques de stimulation employées, il apparaissait important de tester les effets de la SVG sur l'humeur et plus spécifiquement sur l'anxiété.

Ce projet s'inscrivait au cœur de deux thématiques centrales du laboratoire COMETE que sont la physiologie vestibulaire et la chronobiologie. Il a permis de poursuivre les objectifs du projet CHRONOVEST « Etude de l'implication du système vestibulaire dans la synchronisation des rythmes biologiques » initié en 2011 au sein du laboratoire. Ce projet de thèse soutient des travaux déjà présents dans la littérature et apporte de nouveaux éléments à propos des effets de la stimulation vestibulaire sur la rythmicité biologique et l'humeur chez l'Homme.

L'hypothèse principale de ce travail était que la stimulation vestibulaire est capable de moduler les rythmes biologiques. Les hypothèses secondaires étaient que la stimulation vestibulaire peut accélérer la transition veille/sommeil et diminuer le niveau d'anxiété.

Afin de vérifier ces hypothèses, deux études relatives aux effets de la stimulation vestibulaire sur le rythme de l'activité motrice chez l'Homme ainsi qu'une étude concernant l'impact sur le niveau d'anxiété ont été mises en place. La première étude a permis de tester les effets d'une stimulation en fin de journée induite par un fauteuil rotatoire, et la deuxième d'étudier les effets d'un protocole de SVG appliqué en milieu de journée.

La première étude révèle que la stimulation vestibulaire induit une diminution du niveau d'activité mesuré en fin de journée ainsi qu'une avance de phase significative du rythme de l'activité motrice deux jours après la stimulation.

La deuxième étude ne montre aucun effet significatif de la SVG sur le rythme de l'activité motrice. Cependant, nous avons observé une tendance à une diminution du niveau moyen d'activité le lendemain de la stimulation vestibulaire. L'objectif secondaire de cette deuxième étude était d'évaluer l'impact de la SVG sur la transition veille/sommeil. Nos résultats ne montrent aucun effet significatif de cette stimulation réalisée en milieu de journée sur la latence d'endormissement.

Une troisième étude portait sur les effets de la SVG sur le niveau d'anxiété. Nos résultats révèlent qu'une stimulation de courte durée peut diminuer le niveau d'anxiété au sein d'une population de jeunes adultes sains.

Les études deux et trois confirment que la SVG est bien tolérée par les participants contrairement à la technique du fauteuil rotatoire.

L'objectif à plus long terme de ce travail de thèse est d'envisager la stimulation vestibulaire comme un outil non pharmacologique de réhabilitation des rythmes biologiques et/ou de l'humeur.

Nous discuterons dans cette partie des résultats obtenus dans les études expérimentales, au regard de notre hypothèse principale. L'implication du rythme propre de la fonction vestibulaire dans la modulation de la rythmicité biologique sera aussi abordée dans cette partie. Nous discuterons également des effets de la stimulation vestibulaire sur la transition veille/sommeil. Enfin, nous aborderons les perspectives d'utilisation de la SVG dans la réhabilitation des rythmes biologiques et des autres applications de cette technique comme les troubles de l'humeur.

[Effets de la stimulation vestibulaire sur le rythme de l'activité motrice et implication du rythme de la fonction vestibulaire](#)

Les résultats de notre première étude sur les effets de la stimulation vestibulaire induite par un fauteuil rotatoire sur le rythme de l'activité motrice montrent que le niveau moyen d'activité est diminué en fin de journée, en condition stimulation par rapport à la condition contrôle. Une première hypothèse pouvant expliquer cette baisse du niveau d'activité serait l'effet relaxant de la stimulation vestibulaire rapporté dans la littérature. On observe une diminution du niveau d'anxiété et de stress suite à des stimulations vestibulaires par balancement (Kumar, Archana, & Mukkadan, 2016; Kumar & Mukkadan, 2013; Snyder et al., 2001). Ces résultats recueillis grâce à des questionnaires sont confirmés et objectivés par des mesures des paramètres végétatifs comme la pression sanguine, le rythme cardiaque et le rythme respiratoire (Kumar et al., 2014; Snyder et al., 2001).

Une seconde hypothèse serait que les symptômes du mal des transports pourraient induire une baisse du niveau d'activité. Nous avons observé une augmentation significative de ces symptômes mesurés immédiatement après la stimulation sur fauteuil rotatoire. Les symptômes diminuent ensuite progressivement pour retourner

à leur niveau de base après quelques heures. Nous pouvons supposer que pour diminuer ou ne pas augmenter les symptômes rapportés par les participants, ceux-ci effectuent moins de mouvements. La baisse d'activité ainsi observée pourrait s'apparenter à un comportement de protection. De plus, la somnolence est un des symptômes du mal des transports qui pourrait expliquer cette baisse d'activité en fin de journée.

En revanche, la deuxième étude traitant des effets de la SVG sur le niveau d'activité motrice ne montre aucun changement significatif. Cette différence pourrait s'expliquer par des divergences méthodologiques entre les deux protocoles (technique de stimulation, moment de la journée). L'augmentation des symptômes du mal des transports relevée après la stimulation sur le fauteuil rotatoire n'est pas présente lors du protocole de SVG. Ainsi, nous pourrions supposer que le comportement de protection mis en place par les participants pour diminuer ces symptômes n'est pas nécessaire suite à la SVG.

De plus, la stimulation sur fauteuil rotatoire était appliquée en fin de journée tandis que la SVG était réalisée en milieu de journée. Cette différence pourrait influencer sur la réponse du système vestibulaire. L'étude indirecte du rythme de la fonction vestibulaire grâce à des tests de perception (*i.e.* verticale subjective), d'équilibre, ou la mise en jeu du réflexe canaliculo-oculaire démontre que la réponse vestibulaire n'est pas constante au cours de la journée (Forsman et al., 2007; Jorgensen et al., 2012; Wolf, Ashkenazi, & Leventon, 1990; Zouabi et al., 2016). Cette fonction admettrait une réponse maximale en début de journée et diminuerait au cours de la journée (Forsman et al., 2007; Gribble et al., 2007; Zouabi et al., 2016). Ainsi, nous pouvons supposer qu'une stimulation en milieu de journée n'aura pas les mêmes effets qu'une stimulation en fin de journée. La littérature démontre que selon l'heure à laquelle est pratiquée une activité physique, les effets sur le rythme de la sécrétion de la mélatonine ne sont pas les mêmes (*i.e.* avance/retard de phase, aucun effet). Les travaux de Youngstedt suggèrent qu'il existe une courbe de réponse de phase des rythmes biologiques à l'activité physique. Ainsi, comme l'activité physique, il se pourrait que des moments optimaux pour appliquer la stimulation vestibulaire existent. Selon le moment de la journée, la stimulation vestibulaire pourrait provoquer un effet d'avance ou de retard de phase de l'horloge biologique centrale.

Ces deux études se sont également intéressées aux effets de la stimulation vestibulaire sur le rythme de l'activité motrice les jours qui suivent la stimulation. La première étude révèle une avance de phase significative du rythme de l'activité motrice suite à la stimulation vestibulaire par rapport aux conditions contrôle et niveau de base. Ces résultats corroborent des résultats déjà présents dans la littérature. En effet, cette dernière indique qu'une activité physique pratiquée en fin de journée induit une avance de phase du rythme de sécrétion de la mélatonine (Buxton et al., 2003). Nous pouvons supposer que les nombreux mouvements de la tête générés lors de l'activité physique et détectés par le système vestibulaire peuvent expliquer en partie les effets observés sur le rythme de la mélatonine. Ces résultats soutiennent l'idée que le système vestibulaire est un donneur de temps.

L'étude 2 ne rapporte aucun changement significatif des paramètres du rythme de l'activité motrice. Toutefois, une tendance significative à une baisse du MESOR est observée.

Les différences de résultats entre ces deux études sont probablement dues aux différences méthodologiques entre les deux protocoles. Le moment de la journée auquel l'Homme est exposé aux donneurs de temps (*e.g.* lumière, mélatonine) a une influence sur les réponses biologiques enregistrées (Khalsa et al., 2003; Lack & Wright, 2007; Zeitzer et al., 2011). Une prise de mélatonine l'après-midi ou en début de soirée (proche du DLMO) provoquera une avance de phase tandis qu'une prise de mélatonine la nuit ou le matin jusqu'à la mi-journée retarde le pic de sécrétion de mélatonine endogène (Claustrat, 2009). Nous pouvons supposer que les effets de la stimulation vestibulaire ne sont pas constants au cours de la journée et qu'une courbe de réponse de phase des rythmes biologiques à la stimulation vestibulaire existe. Il serait intéressant de mettre en place une étude concernant les effets de la stimulation vestibulaire sur les rythmes biologiques selon l'heure d'exposition. Une étude en constante routine pourrait ainsi, être mise en place afin de mesurer les réponses des rythmes de la température et des sécrétions hormonales en cortisol et mélatonine à une stimulation vestibulaire réalisée à différentes heures de la journée (2h, 6h, 10h, 14h, 16, 22h). Cette étude permettrait de vérifier s'il existe une courbe de réponse de phase des rythmes biologiques circadiens à la stimulation vestibulaire et si ces rythmes répondent de la même manière.

L'avance de phase montrée dans l'étude 1 est observée deux jours après la stimulation vestibulaire. Cet effet rebond pourrait s'expliquer par le choix de la variable mesurée. Jusqu'à présent la littérature scientifique s'est intéressée aux effets d'un environnement en gravité modifiée ou d'une perte d'information vestibulaire sur les rythmes de la température et de la sécrétion de mélatonine. Les effets de la stimulation vestibulaire sur le rythme de l'activité motrice chez l'Homme n'ont jamais été étudiés auparavant. Le caractère exploratoire de ce projet nous a conduit à nous intéresser aux travaux de la littérature se rapprochant de notre question, à savoir les effets de l'activité physique sur les rythmes biologiques. Une étude réalisée en 2009 démontre que selon le rythme circadien considéré les réponses à un exercice physique peuvent être différentes (Yamanaka et al., 2010). Les auteurs observent que la pratique d'une activité physique dans un modèle d'avance de phase permet d'accélérer le réentraînement du cycle veille/sommeil, tandis que cet effet n'est pas observé pour le rythme de la mélatonine (Yamanaka et al., 2010). De plus, les études portant sur les effets d'une stimulation aiguë par un donneur de temps non photique comme l'activité physique sur les rythmes biologiques se sont seulement intéressées au jour suivant le stimulus (Baehr et al., 2003; Buxton et al., 2003). Enfin, le type de stimulation appliqué pourrait aussi impacter la réponse mesurée. Le protocole de stimulation sur fauteuil rotatoire appliqué ici permet de créer une stimulation proche de la stimulation naturelle du système vestibulaire. Toutefois, cette stimulation ne reproduit pas une situation écologique comme lors d'une activité physique. La SVG s'éloigne davantage d'une stimulation vestibulaire naturelle car elle active directement les cellules ciliées et une partie des afférences vestibulaires.

Ces deux premières études permettent de répondre à notre objectif principal : étudier les effets de la stimulation vestibulaire sur le rythme de l'activité motrice chez l'Homme et d'évaluer la tolérabilité des protocoles de stimulation appliqués. Il apparaît que la stimulation vestibulaire pourrait moduler le rythme de l'activité motrice. Cependant, ces effets dépendraient de la méthodologie employée (type de stimulation, heure de stimulation). En raison du manque de littérature sur les effets de la SVG sur les rythmes biologiques, les choix des paramètres de stimulation appliqués ont reposé sur une technique de stimulation corticale voisine : la tDCS (Utz et al., 2010). Des études méthodologiques seraient à mettre en place pour affiner ces paramètres.

L'étude de la tolérabilité des stimulations appliquées montre que les stimulations de type rotatoire (rotations combinées à une inclinaison) sont mal supportées par les participants. Elles génèrent des niveaux élevés de symptômes du mal des transports. Au contraire, le protocole de SVG est bien supporté par les participants. Il semblerait donc que le choix de cette technique soit préférable dans de futurs protocoles.

Effets de la stimulation vestibulaire sur le rythme et la transition veille/sommeil

L'analyse des paramètres du cycle veille/sommeil mesurés par actimétrie lors des études 1 et 2 (*i.e.* heure de réveil, heure de coucher, efficacité de sommeil, temps de sommeil total, indice de fragmentation) ne montre aucune différence significative. De même, les niveaux d'activité mesurés lors des cinq heures les moins actives et des dix heures les plus actives, ne varient pas suite à la stimulation vestibulaire.

Ainsi, nous pouvons mettre en avant deux explications possibles : soit la SVG n'a pas d'effets sur les paramètres du cycle veille/sommeil, soit la méthodologie employée dans cette étude n'est pas optimale (protocole de stimulation, population choisie). Selon les critères d'inclusion établis, les participants inclus dans ces deux études ne présentaient pas de troubles du sommeil. Le port de l'actimètre une semaine avant le début des expérimentations a permis de contrôler que le rythme veille/sommeil était régulier avant et pendant le protocole. La quantité et la qualité du sommeil des participants seraient déjà à un niveau optimal avant, aucune variation n'a donc pu être observée lors du protocole. Il apparaît nécessaire de tester dans de prochaines études, les effets de la stimulation vestibulaire sur des populations souffrant de troubles de la rythmicité comme les personnes âgées ou les travailleurs de nuit.

L'objectif secondaire de l'étude 2 était d'évaluer l'impact de la SVG sur la transition veille/sommeil. Un test de latence d'endormissement a été réalisé suite aux deux conditions expérimentales (contrôle, stimulation). Nos résultats ne révèlent aucun effet significatif du facteur condition sur les résultats de ce test. Nous notons, par ailleurs, un effet ordre, probablement lié à la nouveauté du lieu dans lequel est réalisé ce test. Les participants s'endorment plus rapidement lors de la deuxième session quelle que soit la condition testée (contrôle, stimulation). Une session de familiarisation sera nécessaire lors des prochaines expérimentations.

Dans l'étude 1 un effet rebond (deux jours après la stimulation) a été observé sur le rythme de l'activité motrice. Nous pouvons supposer que cet effet serait aussi visible sur les variables mesurées lors du test de latence d'endormissement. Ainsi ce test pourrait être répété dans les heures et les jours qui suivent la stimulation vestibulaire.

Effets de la stimulation vestibulaire sur l'humeur

La stimulation vestibulaire trouve des applications en psychiatrie et notamment dans les troubles de l'humeur. Cependant aucune étude ne s'était encore intéressée aux effets de la SVG sur le niveau d'anxiété. Le protocole de SVG appliqué a été inspiré par les travaux menés en tDCS sur la dépression (Bennabi & Haffen, 2018; Utz et al., 2010). La tDCS et la SVG sont des techniques similaires de modulation de l'activité corticale par application d'un courant continu (Ertl & Boegle, 2019). Le premier objectif de cette troisième étude était de vérifier que le protocole de SVG est bien toléré par les participants. Le deuxième objectif était de confirmer que la SVG peut moduler le niveau d'anxiété. Des travaux démontrent que les techniques de stimulation vestibulaire par balancement ou calorique sont capables de moduler l'humeur des participants (Kumar, Archana, & Mukkadan, 2016; Preuss et al., 2014). L'objectif secondaire de cette étude était de tester si les effets observés dépendent de la durée de stimulation appliquée.

Nos résultats indiquent que le protocole de SVG appliqué est bien toléré par les participants. La comparaison des niveaux de symptômes du mal des transports mesurés avant et après la stimulation montre que l'augmentation observée est négligeable.

Nos résultats indiquent que le niveau d'anxiété diminue après une application de la SVG sur une courte durée. Ce résultat est en accord avec la littérature déjà présente au sujet des effets modulateurs de la stimulation vestibulaire calorique et par balancement sur l'humeur et les réponses émotionnelles (Dodson, 2004; Kumar, Archana, & Mukkadan, 2016; Kumar, Rajagopalan, & Mukkadan, 2016; Preuss et al., 2014; Snyder et al., 2001; Winter et al., 2012, 2013). Ces études révèlent que les effets observés varient selon les paramètres de stimulation appliqués (*i.e.* plan, axe, fréquence) (Winter et al., 2012, 2013).

L'analyse de l'effet de la durée de stimulation sur le niveau d'anxiété montre que la baisse observée en condition simple dose n'est pas présente en condition double dose.

Une étude en tDCS montre des résultats similaires à propos des effets de la durée de stimulation sur l'excitabilité corticale (Vignaud et al., 2018). La modification de l'excitabilité corticale rapportée après vingt minutes de stimulation n'est pas présente après trente minutes de stimulation. Ce résultat suggère qu'une durée de stimulation plus longue n'implique pas forcément une augmentation de la taille des effets. L'absence d'effet significatif en condition double dose sur le niveau d'anxiété pourrait aussi se justifier par l'augmentation des symptômes du mal des transports qui masqueraient les effets bénéfiques sur l'anxiété.

La littérature montre que l'humeur n'est pas constante au cours de la journée comme démontré chez les dépressifs et les sujets sains (Haffen & Sechter, 2006b; Strat et al., 2008). Ainsi, les paramètres de stimulation appliqués comme le moment de la journée pourraient influencer sur les réponses obtenues. Il serait intéressant de tester l'effet de l'heure de la stimulation sur le niveau d'anxiété pour déterminer s'il existe une courbe de réponse de phase.

L'étude 3 de ce manuscrit ouvre une double perspective clinique à l'utilisation de la stimulation vestibulaire. La stimulation vestibulaire pourrait être envisagée dans la réhabilitation des rythmes biologiques et/ou des troubles de l'humeur. L'étude des effets de la SVG sur une population de patients dépressifs apparaît comme une perspective intéressante car les troubles du sommeil sont un des symptômes de cette pathologie (DSM V, American Psychiatric Association, 2013).

Les travaux expliquant les mécanismes de la tDCS peuvent se transposer à la SVG. Le courant électrique diffusé induit une dépolarisation des structures situées en dessous (Nitsche & Paulus, 2000). Ici la stimulation du nerf vestibulocochléaire permet d'activer l'ensemble des structures qui reçoivent des afférences vestibulaires. Les effets de la SVG sur le niveau d'anxiété rapportés dans l'étude 3 peuvent s'expliquer par une modification des connexions synaptiques. Parmi ces structures cibles certaines sont impliquées dans la rythmicité biologique comme : le cervelet, l'hypothalamus, les noyaux du raphé, le locus coeruleus. Ainsi, ce mécanisme pourrait expliquer que des modifications des rythmes biologiques soient observées après un protocole de SVG.

Conclusion et perspectives

Ce présent travail de thèse a permis de confirmer que la SVG est bien tolérée par les participants. Cette technique de stimulation représente un outil pratique et simple d'utilisation qui pourrait être employé par le milieu clinique dans la réhabilitation des troubles de la rythmicité biologique et/ou de l'humeur.

Les études 1 et 2 de ce manuscrit ont montré que la stimulation vestibulaire peut impacter la rythmicité biologique. Cependant, cet effet dépend des paramètres de stimulation appliqués (type de stimulation, moment de la journée).

De nouvelles expériences sont aujourd'hui nécessaires afin de définir les paramètres de stimulation optimaux en particulier pour la technique de SVG afin d'impacter les rythmes biologiques et l'humeur. Des études en constante routine devront être mises en place afin de déterminer les effets de la stimulation vestibulaire sur les rythmes biologiques. Ces études permettront de vérifier l'existence d'une courbe de réponse de phase des rythmes biologiques à la stimulation vestibulaire. De nombreuses questions sont encore à éclaircir comme le nombre de changements de polarité, ou encore les effets d'une stimulation chronique (plusieurs fois par jour, plusieurs fois par semaine).

Dans un deuxième temps, les effets de la stimulation vestibulaire répétée chez des personnes ayant des troubles de la rythmicité biologique devront être évalués. Cette perspective est l'objet du projet VELOCCE développé au sein du laboratoire COMETE et actuellement en dépôt pour financement. L'objectif de ce projet est d'évaluer les effets de quatre programmes d'intervention sur le rythme veille/sommeil de personnes âgées ayant une plainte de sommeil.

On constate trois particularités chronobiologiques chez les personnes âgées : un sommeil polyphasique, une avance de phase et un aplanissement du rythme veille/sommeil (Duffy et al., 2015; Hakki Onen, 2005; Weinert & Waterhouse, 2007). Ces modifications sont liées au vieillissement de l'horloge biologique centrale et à une diminution de la sensibilité aux donneurs de temps externes (Davenne, 2015; Hakki Onen, 2005).

Nous pouvons supposer que les effets observés au sein d'une population âgée suite à un protocole de stimulation vestibulaire seront similaires à ceux observés suite à un protocole d'activité physique (Mauvieux et al., 2007). Ainsi, le suivi des rythmes biologiques devrait montrer une augmentation de l'amplitude suite au protocole de stimulation vestibulaire. On constate une amélioration du cycle veille/sommeil et du

rythme de la température chez des personnes âgées pratiquant une activité physique (Mauvieux et al., 2007). Ces résultats démontrent que des alternatives non pharmacologiques pourraient être efficaces pour améliorer des rythmes biologiques de personnes âgées.

Le projet VELOCCE s'inscrit pleinement dans ces perspectives en évaluant les effets de trois stimulations non médicamenteuses sur le rythme veille/sommeil de personnes âgées. Quatre groupes seront constitués selon les quatre interventions testées : Activité Physique Adaptée (APA), APA et luminothérapie, SVG, et contrôle (séances d'éducation à la santé). La SVG proposée dans ce projet constitue une méthode alternative pour les personnes qui ne peuvent pas pratiquer d'activité physique comme, par exemple, les personnes alitées suite à une opération.

Le développement de la SVG dans le milieu clinique représente une alternative innovante, simple d'utilisation et non médicamenteuse dans la réhabilitation des rythmes biologiques et de l'humeur.

Références

- Abend, R., Dan, O., Maoz, K., Raz, S., & Bar-Haim, Y. (2014). Reliability, validity and sensitivity of a computerized visual analog scale measuring state anxiety. *Journal of Behavior Therapy and Experimental Psychiatry*, 45(4), 447-453. <https://doi.org/10.1016/j.jbtep.2014.06.004>
- Akbarian, S., Grüsser, O. J., & Guldin, W. O. (1994). Corticofugal connections between the cerebral cortex and brainstem vestibular nuclei in the macaque monkey. *The Journal of Comparative Neurology*, 339(3), 421-437. <https://doi.org/10.1002/cne.903390309>
- Albrecht, U., & Eichele, G. (2003). The mammalian circadian clock. *Current Opinion in Genetics & Development*, 13(3), 271-277.
- Alpatov, A. M., Hoban-Higgins, T. M., Klimovitsky, V. Y., Tumurova, E. G., & Fuller, C. A. (2000). Circadian rhythms in *Macaca mulatta* monkeys during Bion 11 flight. *Journal of Gravitational Physiology: A Journal of the International Society for Gravitational Physiology*, 7(1), S119-123.
- Angelaki, D. E. (2004). Eyes on target: what neurons must do for the vestibuloocular reflex during linear motion. *Journal of Neurophysiology*, 92(1), 20-35. <https://doi.org/10.1152/jn.00047.2004>
- Aravamuthan, B. R., & Angelaki, D. E. (2012). Vestibular responses in the macaque pedunculopontine nucleus and central mesencephalic reticular formation. *Neuroscience*, 223, 183-199. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2012.07.054>
- Aschoff, J. (1965). Circadian Rhythms in Man. *Science*, 148(3676), 1427-1432. <https://doi.org/10.1126/science.148.3676.1427>

- Asmundson, G. J. G., Larsen, D. K., & Stein, M. B. (1998). Panic disorder and vestibular disturbance: An overview of empirical findings and clinical implications. *Journal of Psychosomatic Research*, 44(1), 107-120. [https://doi.org/10.1016/S0022-3999\(97\)00132-3](https://doi.org/10.1016/S0022-3999(97)00132-3)
- Azorin, J. M., & Kaladjian, A. (2009). [Depression and circadian rhythm]. *L'Encephale*, 35 Suppl 2, S68-71. [https://doi.org/10.1016/S0013-7006\(09\)75537-X](https://doi.org/10.1016/S0013-7006(09)75537-X)
- Azzena, G. B., Melis, F., Caria, M. A., Teatini, G. P., & Bozzo, G. (1993). Vestibular projections to hypothalamic supraoptic and paraventricular nuclei. *Archives Italiennes De Biologie*, 131(2-3), 127-136.
- Baehr, E. K., Eastman, C. I., Revelle, W., Olson, S. H. L., Wolfe, L. F., & Zee, P. C. (2003). Circadian phase-shifting effects of nocturnal exercise in older compared with young adults. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 284(6), R1542-1550. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00761.2002>
- Baek, J. H., Zheng, Y., Darlington, C. L., & Smith, P. F. (2010). Evidence that spatial memory deficits following bilateral vestibular deafferentation in rats are probably permanent. *Neurobiology of Learning and Memory*, 94(3), 402-413. <https://doi.org/10.1016/j.nlm.2010.08.007>
- Baloh, R. W., & Honrubia, V. (2011). *Baloh and Honrubia's Clinical Neurophysiology of the Vestibular System*. Oxford University Press.
- Barger, L. K., Wright, K. P., Hughes, R. J., & Czeisler, C. (2004). Daily exercise facilitates phase delays of circadian melatonin rhythm in very dim light. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 286(6), R1077-1084. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00397.2003>

- Barmack, N. H. (2003). Central vestibular system: vestibular nuclei and posterior cerebellum. *Brain Research Bulletin*, *60*(5), 511-541.
[https://doi.org/10.1016/S0361-9230\(03\)00055-8](https://doi.org/10.1016/S0361-9230(03)00055-8)
- Bayer, L., Constantinescu, I., Perrig, S., Vienne, J., Vidal, P.-P., Mühlethaler, M., & Schwartz, S. (2011). Rocking synchronizes brain waves during a short nap. *Current Biology: CB*, *21*(12), R461-462.
<https://doi.org/10.1016/j.cub.2011.05.012>
- Bear, M. F., Connors, B. W., & Paradiso, M. A. (2015). *Neurosciences à la découverte du cerveau* (4ème édition). Montrouge, France: Editions Pradel.
- Been, G., Ngo, T. T., Miller, S. M., & Fitzgerald, P. B. (2007). The use of tDCS and CVS as methods of non-invasive brain stimulation. *Brain Research Reviews*, *56*(2), 346-361. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2007.08.001>
- Beersma, D. G. (1998). Models of human sleep regulation. *Sleep Medicine Reviews*, *2*(1), 31-43.
- Bennabi, D., & Haffen, E. (2018). Transcranial Direct Current Stimulation (tDCS): A Promising Treatment for Major Depressive Disorder? *Brain Sciences*, *8*(5).
<https://doi.org/10.3390/brainsci8050081>
- Besnard, S., Machado, M. L., Vignaux, G., Boulouard, M., Coquerel, A., Bouet, V., ... Lelong-Boulouard, V. (2012). Influence of vestibular input on spatial and nonspatial memory and on hippocampal NMDA receptors. *Hippocampus*, *22*(4), 814-826. <https://doi.org/10.1002/hipo.20942>
- Besnard, S., Tighilet, B., Chabbert, C., Hitier, M., Toulouse, J., Le Gall, A., ... Smith, P. F. (2018). The balance of sleep: Role of the vestibular sensory system. *Sleep Medicine Reviews*, *42*, 220-228. <https://doi.org/10.1016/j.smr.2018.09.001>
- Best, C., Eckhardt-Henn, A., Tschan, R., & Dieterich, M. (2009). Psychiatric morbidity and comorbidity in different vestibular vertigo syndromes. Results of a

- prospective longitudinal study over one year. *Journal of Neurology*, 256(1), 58-65. <https://doi.org/10.1007/s00415-009-0038-8>
- Biaggioni, I., Costa, F., & Kaufmann, H. (1998). Vestibular influences on autonomic cardiovascular control in humans. *Journal of Vestibular Research: Equilibrium & Orientation*, 8(1), 35-41.
- Bigelow, R. T., Semenov, Y. R., du Lac, S., Hoffman, H. J., & Agrawal, Y. (2016). Vestibular vertigo and comorbid cognitive and psychiatric impairment: the 2008 National Health Interview Survey. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 87(4), 367-372. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2015-310319>
- Borbély, A. A., & Achermann, P. (1992). Concepts and models of sleep regulation: an overview. *Journal of Sleep Research*, 1(2), 63-79. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2869.1992.tb00013.x>
- Bottini, G., Sterzi, R., Paulesu, E., Vallar, G., Cappa, S. F., Erminio, F., ... Frackowiak, R. S. J. (1994). Identification of the central vestibular projections in man: a positron emission tomography activation study. *Experimental Brain Research*, 99(1), 164-169. <https://doi.org/10.1007/BF00241421>
- Boulant, J. A. (2000). Role of the preoptic-anterior hypothalamus in thermoregulation and fever. *Clinical Infectious Diseases: An Official Publication of the Infectious Diseases Society of America*, 31 Suppl 5, S157-161. <https://doi.org/10.1086/317521>
- Brainard, G. C., Hanifin, J. P., Greeson, J. M., Byrne, B., Glickman, G., Gerner, E., & Rollag, M. D. (2001). Action spectrum for melatonin regulation in humans: evidence for a novel circadian photoreceptor. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 21(16), 6405-6412.
- Brandt, T., & Dieterich, M. (1999). The vestibular cortex. Its locations, functions, and disorders. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 871, 293-312.

- Brandt, T., Schautzer, F., Hamilton, D. A., Brüning, R., Markowitsch, H. J., Kalla, R., ... Strupp, M. (2005). Vestibular loss causes hippocampal atrophy and impaired spatial memory in humans. *Brain: A Journal of Neurology*, *128*(Pt 11), 2732-2741. <https://doi.org/10.1093/brain/awh617>
- Breathnach, C. S. (2010). Hallaran's circulating swing. *History of Psychiatry*, *21*(81 Pt 1), 79-84. <https://doi.org/10.1177/0957154X09342760>
- Brodal, A. (1972). Anatomy of the Vestibuloreticular Connections and Possible 'Ascending' Vestibular Pathways from the Reticular Formation. In A. Brodal & O. Pompeiano (Éd.), *Progress in Brain Research* (Vol. 37, p. 553-565). [https://doi.org/10.1016/S0079-6123\(08\)63931-X](https://doi.org/10.1016/S0079-6123(08)63931-X)
- Brunner, E., Domhof, S., & Langer, F. (2002). *Nonparametric analysis of longitudinal data in factorial experiments*. New York, NY : J. Wiley,.
- Buijs, R. M., & Kalsbeek, A. (2001). Hypothalamic integration of central and peripheral clocks. *Nature Reviews Neuroscience*, *2*(7), 521-526. <https://doi.org/10.1038/35081582>
- Bush, null, Luu, null, & Posner, null. (2000). Cognitive and emotional influences in anterior cingulate cortex. *Trends in Cognitive Sciences*, *4*(6), 215-222.
- Büttner-Ennever, J. A. (1999). A review of otolith pathways to brainstem and cerebellum. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *871*, 51-64.
- Buxton, O. M., Lee, C. W., L'Hermite-Baleriaux, M., Turek, F. W., & Van Cauter, E. (2003). Exercise elicits phase shifts and acute alterations of melatonin that vary with circadian phase. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, *284*(3), R714-724. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00355.2002>

- Cagnacci, A. (1997). Influences of Melatonin on Human Circadian Rhythms. *Chronobiology International*, 14(2), 205-220.
<https://doi.org/10.3109/07420529709001156>
- Cajochen, C., Kräuchi, K., & Wirz-Justice, A. (2003). Role of melatonin in the regulation of human circadian rhythms and sleep. *Journal of Neuroendocrinology*, 15(4), 432-437.
- Campos, R. G. (1994). Rocking and pacifiers: two comforting interventions for heelstick pain. *Research in Nursing & Health*, 17(5), 321-331.
- Carmeli, E. (2015). Anxiety in the Elderly Can be a Vestibular Problem. *Frontiers in Public Health*, 3. <https://doi.org/10.3389/fpubh.2015.00216>
- Carskadon, M. A. (1986). Guidelines for the Multiple Sleep Latency Test (MSLT): A Standard Measure of Sleepiness. *Sleep*, 9(4), 519-524.
<https://doi.org/10.1093/sleep/9.4.519>
- Casseri, G. C. (1610). *De Auris Auditus Organi Structura*. Francfort.
- Cavdar, S., Onat, F., Aker, R., Sehirli, U., San, T., & Yananli, H. R. (2001). The afferent connections of the posterior hypothalamic nucleus in the rat using horseradish peroxidase. *Journal of Anatomy*, 198(Pt 4), 463-472.
<https://doi.org/10.1046/j.1469-7580.2001.19840463.x>
- Chellappa, S. L., Schröder, C., & Cajochen, C. (2009). Chronobiology, excessive daytime sleepiness and depression: Is there a link? *Sleep Medicine*, 10(5), 505-514. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2008.05.010>
- Claustrat, B. (2009). Mélatonine et troubles du rythme veille-sommeil. *Médecine du Sommeil*, 6(1), 12-24. <https://doi.org/10.1016/j.msom.2009.02.001>
- Claustrat, B., Brun, J., & Chazot, G. (2005). The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Medicine Reviews*, 9(1), 11-24.
<https://doi.org/10.1016/j.smr.2004.08.001>

- Cohen, H. S., & Kimball, K. T. (2008). Usefulness of some current balance tests for identifying individuals with disequilibrium due to vestibular impairments. *Journal of Vestibular Research: Equilibrium & Orientation*, 18(5-6), 295-303.
- Contrôle du réflexe vestibulo-oculaire — Site des ressources d'ACCES pour enseigner la Science de la Vie et de la Terre. (s. d.). Consulté à l'adresse http://acces.ens-lyon.fr/acces/thematiques/neurosciences/actualisation-des-connaissances/perception-sensorielle-1/vision/comprendre/VisionMarseille/controle_reflexe_vestibulaire
- Corson, Y. (2002). Variations émotionnelles et mémoire : principaux modèles explicatifs. *L'Année psychologique*, 102(1), 109-149. <https://doi.org/10.3406/psy.2002.29585>
- Crivelli, F., Omlin, X., Rauter, G., von Zitzewitz, J., Achermann, P., & Riener, R. (2016). Somnomat: a novel actuated bed to investigate the effect of vestibular stimulation. *Medical & Biological Engineering & Computing*, 54(6), 877-889. <https://doi.org/10.1007/s11517-015-1423-3>
- Cullen, K. E., & Taube, J. S. (2017). Our sense of direction: progress, controversies and challenges. *Nature Neuroscience*, 20(11), 1465-1473. <https://doi.org/10.1038/nn.4658>
- Cunha, L. C. M., Labanca, L., Tavares, M. C., & Gonçalves, D. U. (2014). Vestibular evoked myogenic potential (VEMP) with galvanic stimulation in normal subjects. *Brazilian Journal of Otorhinolaryngology*, 80(1), 48-53. <https://doi.org/10.5935/1808-8694.20140011>
- Curthoys, I. S., & MacDougall, H. G. (2012). What Galvanic Vestibular Stimulation Actually Activates. *Frontiers in Neurology*, 3(117). <https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00117>

- Czeisler, C., Duffy, J. F., Shanahan, T. L., Brown, E. N., Mitchell, J. F., Rimmer, D. W., ... Kronauer, R. E. (1999). Stability, precision, and near-24-hour period of the human circadian pacemaker. *Science (New York, N.Y.)*, 284(5423), 2177-2181.
- Czeisler, C., Johnson, M. P., Duffy, J. F., Brown, E. N., Ronda, J. M., & Kronauer, R. E. (1990). Exposure to Bright Light and Darkness to Treat Physiologic Maladaptation to Night Work. *New England Journal of Medicine*, 322(18), 1253-1259. <https://doi.org/10.1056/NEJM199005033221801>
- Daan. (2000). The Colin S. Pittendrigh Lecture. Colin Pittendrigh, Jürgen Aschoff, and the natural entrainment of circadian systems. *Journal of Biological Rhythms*, 15(3), 195-207. <https://doi.org/10.1177/074873040001500301>
- Daan, S., & Pittendrigh, C. S. (1976). A functional analysis of circadian pacemakers in nocturnal rodents. *Journal of Comparative Physiology*, 106(3), 223-252. <https://doi.org/10.1007/BF01417856>
- Dauvilliers, Y., & Billiard, M. (2004). Aspects du sommeil normal. *EMC - Neurologie*, 1(4), 458-480. <https://doi.org/10.1016/j.emcn.2004.05.001>
- Davenne, D. (2004). Le sommeil et la récupération. In *Le sport après 50 ans*. Bruxelles: De Boeck Supérieur.
- Davenne, D. (2015). Activité physique et sommeil chez les seniors. *Médecine du Sommeil*, 12(4), 181-189. <https://doi.org/10.1016/j.msom.2015.10.005>
- Day, B. L. (1999). Galvanic vestibular stimulation: new uses for an old tool. *The Journal of Physiology*, 517 (Pt 3), 631.
- De Candolle. (1832). *Physiologie végétale, ou Exposition des forces et des fonctions vitales des végétaux... par M. Aug.-Pyr. de Candolle...* Paris: Béchét jeune.
- De Mairan. (1729). *Histoire de l'Académie royale des sciences ... avec les mémoires de mathématique & de physique... tirez des registres de cette Académie.*

- Denise, P., Etard, O., Zupan, L., & Darlot, C. (1996). Motion sickness during off-vertical axis rotation: prediction by a model of sensory interactions and correlation with other forms of motion sickness. *Neuroscience Letters*, *203*(3), 183-186.
- Dennerstein, L., & Burrows, G. D. (1979). Affect and the menstrual cycle. *Journal of Affective Disorders*, *1*(2), 77-92.
- Desai, S. S., & Dua, A. (2014). History of Research in the Vestibular System: A 400-Year-Old Story. *Anatomy & Physiology: Current Research*, *4*(2), 1-5. <https://doi.org/10.4172/2161-0940.1000138>
- Deschamps, T., Magnard, J., & Cornu, C. (2013). Postural control as a function of time-of-day: influence of a prior strenuous running exercise or demanding sustained-attention task. *Journal of Neuroengineering and Rehabilitation*, *10*, 26. <https://doi.org/10.1186/1743-0003-10-26>
- Dieterich, M., & Brandt, T. (2008). Functional brain imaging of peripheral and central vestibular disorders. *Brain: A Journal of Neurology*, *131*(Pt 10), 2538-2552. <https://doi.org/10.1093/brain/awn042>
- Dilda, V., MacDougall, H. G., & Moore, S. T. (2011). Tolerance to extended galvanic vestibular stimulation: optimal exposure for astronaut training. *Aviation, Space, and Environmental Medicine*, *82*(8), 770-774.
- Doba, N., & Reis, D. J. (1974). Role of the cerebellum and the vestibular apparatus in regulation of orthostatic reflexes in the cat. *Circulation Research*, *34*(1), 9-18.
- Dodson, M. J. (2004). Vestibular stimulation in mania: a case report. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, *75*(1), 168-169.
- Dopierała, E., & Rybakowski, J. (2015). Sleep deprivation as a method of chronotherapy in the treatment of depression. *Psychiatria Polska*, *49*(3), 423-433. <https://doi.org/10.12740/PP/30455>

- DSM V, American Psychiatric Association. (2013). *Diagnostic and Statistical Manual of Mental Disorders (DSM-5®)*. American Psychiatric Pub.
- Duffy, J. F., & Czeisler, C. (2009). Effect of Light on Human Circadian Physiology. *Sleep medicine clinics*, 4(2), 165-177. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2009.01.004>
- Duffy, J. F., & Dijk, D.-J. (2002). Getting through to circadian oscillators: why use constant routines? *Journal of Biological Rhythms*, 17(1), 4-13. <https://doi.org/10.1177/074873002129002294>
- Duffy, J. F., Rimmer, D. W., & Czeisler, C. (2001). Association of intrinsic circadian period with morningness-eveningness, usual wake time, and circadian phase. *Behavioral Neuroscience*, 115(4), 895-899.
- Duffy, J. F., & Wright, K. P. (2005). Entrainment of the human circadian system by light. *Journal of Biological Rhythms*, 20(4), 326-338. <https://doi.org/10.1177/0748730405277983>
- Duffy, J. F., Zitting, K.-M., & Chinoy, E. D. (2015). Aging and Circadian Rhythms. *Sleep medicine clinics*, 10(4), 423-434. <https://doi.org/10.1016/j.jsmc.2015.08.002>
- Dupont Rocher, S., Bessot, N., Sesboüé, B., Bulla, J., & Davenne, D. (2016). Circadian Characteristics of Older Adults and Aerobic Capacity. *The Journals of Gerontology. Series A, Biological Sciences and Medical Sciences*, 71(6), 817-822. <https://doi.org/10.1093/gerona/glv195>
- Eagger, S., Luxon, L. M., Davies, R. A., Coelho, A., & Ron, M. A. (1992). Psychiatric morbidity in patients with peripheral vestibular disorder: a clinical and neuro-otological study. *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry*, 55(5), 383-387.
- Economo, C. V. (1930). Sleep as a problem of localization. *The Journal of Nervous and Mental Disease*, 71(3), 249.

- Edwards, B., Waterhouse, J., Atkinson, G., & Reilly, T. (2002). Exercise does not necessarily influence the phase of the circadian rhythm in temperature in healthy humans. *Journal of Sports Sciences*, *20*(9), 725-732. <https://doi.org/10.1080/026404102320219437>
- Ekdale, E. G. (2016). Form and function of the mammalian inner ear. *Journal of Anatomy*, *228*(2), 324-337. <https://doi.org/10.1111/joa.12308>
- Ertl, M., & Boegle, R. (2019). Investigating the vestibular system using modern imaging techniques-A review on the available stimulation and imaging methods. *Journal of Neuroscience Methods*, *326*, 108363. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2019.108363>
- Fang, J., Egorova, N., Rong, P., Liu, J., Hong, Y., Fan, Y., ... Kong, J. (2017). Early cortical biomarkers of longitudinal transcutaneous vagus nerve stimulation treatment success in depression. *NeuroImage. Clinical*, *14*, 105-111. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.12.016>
- Fife, T. D., Tusa, R. J., Furman, J. M., Zee, D. S., Frohman, E., Baloh, R. W., ... Eviatar, L. (2000). Assessment: vestibular testing techniques in adults and children: report of the Therapeutics and Technology Assessment Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology*, *55*(10), 1431-1441.
- Fitzpatrick, R. C., & Day, B. L. (2004). Probing the human vestibular system with galvanic stimulation. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, *96*(6), 2301-2316. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00008.2004>
- Forsman, P., Haeggström, E., Wallin, A., Toppila, E., & Pyykkö, I. (2007). Daytime changes in postural stability and repeatability of posturographic measurements. *Journal of Occupational and Environmental Medicine*, *49*(6), 591-596. <https://doi.org/10.1097/JOM.obo13e3180577796>

- Fuller, C. A. (1985). Influence of exposure to a prolonged hyperdynamic field on body temperature in the squirrel monkey. *The Physiologist*, 28(6 Suppl), S157-158.
- Fuller, C. A., Murakami, D. M., & Demaria-Pesce, V. H. (1992). Entrainment of circadian rhythms in the rat by daily one hour G pulses. *The Physiologist*, 35(1 Suppl), S63-64.
- Fuller, C. A., Murakami, D. M., & Sulzman, F. M. (1989). Gravitational biology and the mammalian circadian timing system. *Advances in Space Research*, 9(11), 283-292. [https://doi.org/10.1016/0273-1177\(89\)90084-7](https://doi.org/10.1016/0273-1177(89)90084-7)
- Fuller, P. M., & Fuller, C. A. (2006). Genetic evidence for a neurovestibular influence on the mammalian circadian pacemaker. *Journal of Biological Rhythms*, 21(3), 177-184. <https://doi.org/10.1177/0748730406288148>
- Fuller, P. M., Jones, T. A., Jones, S. M., & Fuller, C. A. (2004). Evidence for macular gravity receptor modulation of hypothalamic, limbic and autonomic nuclei. *Neuroscience*, 129(2), 461-471. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2004.05.059>
- Fuller, Patrick M., Jones, T. A., Jones, S. M., & Fuller, C. A. (2002). Neurovestibular modulation of circadian and homeostatic regulation: Vestibulohypothalamic connection? *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(24), 15723-15728. <https://doi.org/10.1073/pnas.242251499>
- Gander, P. H., Connell, L. J., & Graeber, R. C. (1986). Masking of the circadian rhythms of heart rate and core temperature by the rest-activity cycle in man. *Journal of Biological Rhythms*, 1(2), 119-135. <https://doi.org/10.1177/074873048600100203>
- Gensberger, K. D., Kaufmann, A.-K., Dietrich, H., Branoner, F., Banchi, R., Chagnaud, B. P., & Straka, H. (2016). Galvanic Vestibular Stimulation: Cellular Substrates

- and Response Patterns of Neurons in the Vestibulo-Ocular Network. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, 36(35), 9097-9110. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.4239-15.2016>
- Gerretsen, P., Pothier, D. D., Falls, C., Armstrong, M., Balakumar, T., Uchida, H., ... Graff-Guerrero, A. (2017). Vestibular stimulation improves insight into illness in schizophrenia spectrum disorders. *Psychiatry Research*, 251, 333-341. <https://doi.org/10.1016/j.psychres.2017.02.020>
- Gliddon, C. M., Darlington, C. L., & Smith, P. F. (2003). Activation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis following vestibular deafferentation in pigmented guinea pig. *Brain Research*, 964(2), 306-310.
- González-Cabrera, J., Fernández-Prada, M., Iribar-Ibabe, C., & Peinado, J. M. (2014). Acute and chronic stress increase salivary cortisol: a study in the real-life setting of a national examination undertaken by medical graduates. *Stress (Amsterdam, Netherlands)*, 17(2), 149-156. <https://doi.org/10.3109/10253890.2013.876405>
- Gonzalez-Lima, F. (1987). Midbrain reticular stimulation produces patterns of metabolic activation and suppression in the cerebellum and vestibular nuclei: a 2-deoxyglucose study. *Brain Research*, 412(2), 275-284. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(87\)91134-6](https://doi.org/10.1016/0006-8993(87)91134-6)
- Gordon, N. P., Cleary, P. D., Parker, C. E., & Czeisler, C. (1986). The prevalence and health impact of shiftwork. *American Journal of Public Health*, 76(10), 1225-1228.
- Grabherr, L., Macaуда, G., & Lenggenhager, B. (2015). The Moving History of Vestibular Stimulation as a Therapeutic Intervention. *Multisensory Research*, 28(5-6), 653-687.

- Graf, W., & Klam, F. (2006). Le système vestibulaire : anatomie fonctionnelle et comparée, évolution et développement. *Comptes Rendus Palevol*, 5(3-4), 637-655. <https://doi.org/10.1016/j.crpv.2005.12.009>
- Graybiel, A., Wood, C. D., Miller, E. F., & Cramer, D. B. (1968). Diagnostic criteria for grading the severity of acute motion sickness. *Aerospace Medicine*, 39(5), 453-455.
- Gribble, P. A., Tucker, W. S., & White, P. A. (2007). Time-of-Day Influences on Static and Dynamic Postural Control. *Journal of Athletic Training*, 42(1), 35-41.
- Gronfier, C. (2009). Physiologie de l'horloge circadienne endogène : des gènes horloges aux applications cliniques. *Médecine du Sommeil*, 6(1), 3-11. <https://doi.org/10.1016/j.msom.2009.02.002>
- Gronfier, C., Wright, K. P., Kronauer, R. E., & Czeisler, C. A. (2007). Entrainment of the human circadian pacemaker to longer-than-24-h days. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 104(21), 9081-9086. <https://doi.org/10.1073/pnas.0702835104>
- Grossman, G. E., Leigh, R. J., Bruce, E. N., Huebner, W. P., & Lanska, D. J. (1989). Performance of the human vestibuloocular reflex during locomotion. *Journal of Neurophysiology*, 62(1), 264-272. <https://doi.org/10.1152/jn.1989.62.1.264>
- Gurvich, C., Maller, J. J., Lithgow, B., Haghgoie, S., & Kulkarni, J. (2013). Vestibular insights into cognition and psychiatry. *Brain Research*, 1537, 244-259. <https://doi.org/10.1016/j.brainres.2013.08.058>
- Haffen, E. (2009). [Measuring circadian rhythm]. *L'Encephale*, 35 Suppl 2, S63-67. [https://doi.org/10.1016/S0013-7006\(09\)75536-8](https://doi.org/10.1016/S0013-7006(09)75536-8)
- Haffen, E., & Sechter, D. (2006a). *Les dépressions saisonnières*. Montrouge, France: J. Libbey Eurotext.

- Haffen, E., & Sechter, D. (2006b). Perturbations des rythmes biologiques et troubles de l'humeur. *L'Encéphale*, *32*(5), 795-801. [https://doi.org/10.1016/S0013-7006\(06\)76233-9](https://doi.org/10.1016/S0013-7006(06)76233-9)
- Hakki Onen, S. (2005). Sommeil physiologique du sujet âgé. *Médecine du Sommeil*, *2*(5), 6-10. [https://doi.org/10.1016/S1769-4493\(05\)70133-3](https://doi.org/10.1016/S1769-4493(05)70133-3)
- Halberg, F., & Reinberg, A. (1967). [Circadian rhythm and low frequency rhythms in human physiology]. *Journal De Physiologie*, *59*(1 Suppl), 117-200.
- Halberg, F., Siffre, M., Engeli, M., Hillman, D., & Reinberg, A. (1965). Free-run study of circadian rhythms of the pulse, of wake-sleep alternation and estimation of time during the 2 months of subterranean sojourn of a young adult male. *Comptes Rendus Hebdomadaires Des Seances De l'Academie Des Sciences*, *260*, 1259-1262.
- Halberstadt, A. L., & Balaban, C. D. (2006). Serotonergic and nonserotonergic neurons in the dorsal raphe nucleus send collateralized projections to both the vestibular nuclei and the central amygdaloid nucleus. *Neuroscience*, *140*(3), 1067-1077. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.02.053>
- Hallaran, W. S. (1810). *An Enquiry Into the Causes Producing the Extraordinary Addition to the Number of Insane: Together with Extended Observations on the Cure of Insanity; with Hints as to the Better Management of Public Asylums for Insane Persons ...* Edwards & Savage.
- Härmä, M. I., Ilmarinen, J., & Yletyinen, I. (1982). Circadian variation of physiological functions in physically average and very fit dayworkers. *Journal of Human Ergology*, *11 Suppl*, 33-46.
- Harrington, M. E. (1997). The ventral lateral geniculate nucleus and the intergeniculate leaflet: interrelated structures in the visual and circadian systems. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, *21*(5), 705-727.

- Hastings, M. H., Reddy, A. B., & Maywood, E. S. (2003). A clockwork web: circadian timing in brain and periphery, in health and disease. *Nature Reviews. Neuroscience*, 4(8), 649-661. <https://doi.org/10.1038/nrn1177>
- Hattar, S., Lucas, R. J., Mrosovsky, N., Thompson, S., Douglas, R. H., Hankins, M. W., ... Yau, K.-W. (2003). Melanopsin and rod-cone photoreceptive systems account for all major accessory visual functions in mice. *Nature*, 424(6944), 76-81. <https://doi.org/10.1038/nature01761>
- Haug, H.-J., & Wirz-Justice, A. (1993). Diurnal variation of mood in depression: Important or irrelevant? *Biological Psychiatry*, 34(4), 201-203. [https://doi.org/10.1016/0006-3223\(93\)90072-L](https://doi.org/10.1016/0006-3223(93)90072-L)
- Herzog, E. D., Takahashi, J. S., & Block, G. D. (1998). Clock controls circadian period in isolated suprachiasmatic nucleus neurons. *Nature Neuroscience*, 1(8), 708-713. <https://doi.org/10.1038/3708>
- Hilber, P., Cendelin, J., Le Gall, A., Machado, M.-L., Tuma, J., & Besnard, S. (2019). Cooperation of the vestibular and cerebellar networks in anxiety disorders and depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 89, 310-321. <https://doi.org/10.1016/j.pnpbp.2018.10.004>
- Hoban-Higgins, T. M., Murakami, D. M., Tandon, T., & Fuller, C. A. (1995). Acute exposure to 2G phase shifts the rat circadian timing system. *Journal of Gravitational Physiology: A Journal of the International Society for Gravitational Physiology*, 2(1), P58-59.
- Holley, D. C., DeRoshia, C. W., Moran, M. M., & Wade, C. E. (2003). Chronic centrifugation (hypergravity) disrupts the circadian system of the rat. *Journal of Applied Physiology*, 95(3), 1266-1278. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00707.2002>

- Horak, F. B., Nashner, L. M., & Diener, H. C. (1990). Postural strategies associated with somatosensory and vestibular loss. *Experimental Brain Research*, *82*(1), 167-177. <https://doi.org/10.1007/bf00230848>
- Horii, A., Russell, N. A., Smith, P. F., Darlington, C. L., & Bilkey, D. K. (2004). Vestibular influences on CA1 neurons in the rat hippocampus: an electrophysiological study in vivo. *Experimental Brain Research*, *155*(2), 245-250. <https://doi.org/10.1007/s00221-003-1725-9>
- Horne, J. A., & Ostberg, O. (1976). A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *International Journal of Chronobiology*, *4*(2), 97-110.
- Horowitz, S. S., Blanchard, J. H., & Morin, L. P. (2004). Intergeniculate leaflet and ventral lateral geniculate nucleus afferent connections: An anatomical substrate for functional input from the vestibulo-visuomotor system. *The Journal of Comparative Neurology*, *474*(2), 227-245. <https://doi.org/10.1002/cne.20125>
- Horowitz, S. S., Blanchard, J., & Morin, L. P. (2005). Medial vestibular connections with the hypocretin (orexin) system. *The Journal of Comparative Neurology*, *487*(2), 127-146. <https://doi.org/10.1002/cne.20521>
- Iber, C., Ancoli-Israel, S., Chesson, A., & Quan, S. F. (2007). *The AASM Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events: Rules, Terminology and Technical Specifications*. American Academy of Sleep Medicine.
- Inouye, S. T., & Kawamura, H. (1979). Persistence of circadian rhythmicity in a mammalian hypothalamic « island » containing the suprachiasmatic nucleus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *76*(11), 5962-5966.
- Jacob, R. G. (1988). Panic disorder and the vestibular system. *The Psychiatric Clinics of North America*, *11*(2), 361-374.

- Jamon, M. (2014). The development of vestibular system and related functions in mammals: impact of gravity. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 8, 11. <https://doi.org/10.3389/fnint.2014.00011>
- Jorgensen, M. G., Rathleff, M. S., Laessoe, U., Caserotti, P., Nielsen, O. B. F., & Aagaard, P. (2012). Time-of-day influences postural balance in older adults. *Gait & Posture*, 35(4), 653-657. <https://doi.org/10.1016/j.gaitpost.2011.12.018>
- Kahle, W., Léonhardt, H., Platzer, W., Spitzer, G., Vitte, E., & Hasboun, D. (2002). *Atlas de poche d'anatomie, tome 3 : Système nerveux et organes des sens*. Paris: Flammarion Médecine-Sciences.
- Kalén, P., Karlson, M., & Wiklund, L. (1985). Possible excitatory amino acid afferents to nucleus raphe dorsalis of the rat investigated with retrograde wheat germ agglutinin and D-[3H]aspartate tracing. *Brain Research*, 360(1-2), 285-297.
- Kalsbeek, A., Palm, I. F., La Fleur, S. E., Scheer, F. a. J. L., Perreau-Lenz, S., Ruiters, M., ... Buijs, R. M. (2006). SCN outputs and the hypothalamic balance of life. *Journal of Biological Rhythms*, 21(6), 458-469. <https://doi.org/10.1177/0748730406293854>
- Kaya, Y., Uysal, H., Akkoyunlu, G., & Sarikcioglu, L. (2016). Constantin von Economo (1876–1931) and his legacy to neuroscience. *Child's Nervous System*, 32(2), 217-220. <https://doi.org/10.1007/s00381-015-2647-0>
- Khalsa, S. B. S., Jewett, M. E., Cajochen, C., & Czeisler, C. (2003). A phase response curve to single bright light pulses in human subjects. *The Journal of Physiology*, 549(Pt 3), 945-952. <https://doi.org/10.1113/jphysiol.2003.040477>
- Kim, J. (2013). Head movements suggest canal and otolith projections are activated during galvanic vestibular stimulation. *Neuroscience*, 253, 416-425. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2013.08.058>

- Kim, J., & Curthoys, I. S. (2004). Responses of primary vestibular neurons to galvanic vestibular stimulation (GVS) in the anaesthetised guinea pig. *Brain Research Bulletin*, 64(3), 265-271. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2004.07.008>
- Klein, D. C., Moore, R. Y., & Reppert, S. M. (1991). *Suprachiasmatic Nucleus: The Mind's Clock*. Oxford University Press.
- Klerman, E. B., Rimmer, D. W., Dijk, D.-J., Kronauer, R. E., Rizzo, J. F., & Czeisler, C. (1998). Nonphotic entrainment of the human circadian pacemaker. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 274(4), R991-R996. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1998.274.4.R991>
- Kompotis, K., Hubbard, J., Emmenegger, Y., Perrault, A., Mühlethaler, M., Schwartz, S., ... Franken, P. (2019). Rocking Promotes Sleep in Mice through Rhythmic Stimulation of the Vestibular System. *Current Biology*, 29(3), 392-401.e4. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2018.12.007>
- Kräuchi, K. (2007). The human sleep-wake cycle reconsidered from a thermoregulatory point of view. *Physiology & Behavior*, 90(2-3), 236-245. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2006.09.005>
- Krystal, A. D., Zammit, G. K., Wyatt, J. K., Quan, S. F., Edinger, J. D., White, D. P., ... Malhotra, A. (2010). The effect of vestibular stimulation in a four-hour sleep phase advance model of transient insomnia. *Journal of Clinical Sleep Medicine: JCSM: Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine*, 6(4), 315-321.
- Kumar, S., Archana, R., & Mukkadan, J. K. (2014). Controlled Vestibular Stimulation: A Physiological Method of Stress Relief. *Journal of Clinical and Diagnostic Research : JCDR*, 8(12), BM01-BM02. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2014/10312.5298>

- Kumar, S., Archana, R., & Mukkadan, J. K. (2016). *Impact of traditional vestibular stimulation on depression, anxiety and stress in college students.*
- Kumar, S., & Mukkadan, J. K. (2013). Can controlled vestibular stimulation reduce stress? *Health Sciences*, 2(3), 1-13.
- Kumar, S., & Mukkadan, J. K. (2015). Controlled Vestibular Stimulation, Standardization Of A Physiological Method To Release Stress In College Students. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*, 59(4), 436-441.
- Kumar, S., Rajagopalan, A., & Mukkadan, J. K. (2016). Vestibular Stimulation for Stress Management in Students. *Journal of Clinical and Diagnostic Research: JCDR*, 10(2), CC27-31. <https://doi.org/10.7860/JCDR/2016/17607.7299>
- Lack, L. C., & Wright, H. R. (2007). Chronobiology of sleep in humans. *Cellular and Molecular Life Sciences: CMLS*, 64(10), 1205-1215. <https://doi.org/10.1007/s00018-007-6531-2>
- Lall, G. S., Atkinson, L. A., Corlett, S. A., Broadbridge, P. J., & Bonsall, D. R. (2012). Circadian entrainment and its role in depression: a mechanistic review. *Journal of Neural Transmission (Vienna, Austria: 1996)*, 119(10), 1085-1096. <https://doi.org/10.1007/s00702-012-0858-z>
- Lavie, P. (1997). Melatonin: role in gating nocturnal rise in sleep propensity. *Journal of Biological Rhythms*, 12(6), 657-665. <https://doi.org/10.1177/074873049701200622>
- Leak, R. K., & Moore, R. Y. (2001). Topographic organization of suprachiasmatic nucleus projection neurons. *The Journal of Comparative Neurology*, 433(3), 312-334.
- LeBlanc, A. D., Spector, E. R., Evans, H. J., & Sibonga, J. D. (2007). Skeletal responses to space flight and the bed rest analog: a review. *Journal of Musculoskeletal & Neuronal Interactions*, 7(1), 33-47.

- Leproult, R., Colecchia, E. F., L'Hermite-Balériaux, M., & Van Cauter, E. (2001). Transition from dim to bright light in the morning induces an immediate elevation of cortisol levels. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, *86*(1), 151-157. <https://doi.org/10.1210/jcem.86.1.7102>
- Levine, J., Toder, D., Geller, V., Kraus, M., Gauchman, T., Puterman, M., & Grisar, N. (2012). Beneficial effects of caloric vestibular stimulation on denial of illness and manic delusions in schizoaffective disorder: a case report. *Brain Stimulation*, *5*(3), 267-273. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2011.03.004>
- Lewy, A. J., Wehr, T. A., Goodwin, F. K., Newsome, D. A., & Markey, S. P. (1980). Light suppresses melatonin secretion in humans. *Science (New York, N.Y.)*, *210*(4475), 1267-1269.
- Lopez, C. (2016). The vestibular system: balancing more than just the body. *Current Opinion in Neurology*, *29*(1), 74-83. <https://doi.org/10.1097/WCO.0000000000000286>
- Macar, F. (1980). *Le temps: perspectives psychophysiologiques*. Editions Mardaga.
- MacDowell, S. G., Wellons, R., Bissell, A., Knecht, L., Naquin, C., & Karpinski, A. (2018). The impact of symptoms of anxiety and depression on subjective and objective outcome measures in individuals with vestibular disorders. *Journal of Vestibular Research*, *27*(5-6), 295-303. <https://doi.org/10.3233/VES-170627>
- Manzoni, D., Pompeiano, O., Barnes, C. D., Stampacchia, G., & d'Ascanio, P. (1989). Responses of locus coeruleus neurons to convergent neck and vestibular inputs. *Acta Oto-Laryngologica. Supplementum*, *468*, 129-135.
- Martin, T. (2015). *Etude de l'implication du système vestibulaire dans la synchronisation des rythmes biologiques* (Thesis, Caen).
- Martin, T., Gauthier, A., Ying, Z., Benguigui, N., Moussay, S., Bulla, J., ... Bessot, N. (2018). Effect of sleep deprivation on diurnal variation of vertical perception

- and postural control. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 125(1), 167-174. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00595.2017>
- Martin, T., Mauvieux, B., Bulla, J., Quarck, G., Davenne, D., Denise, P., ... Besnard, S. (2014). Vestibular loss disrupts daily rhythm in rats. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 118(3), 310-318. <https://doi.org/10.1152/jappphysiol.00811.2014>
- Martin, T., Moussay, S., Bulla, I., Bulla, J., Toupet, M., Etard, O., ... Quarck, G. (2016). Exploration of Circadian Rhythms in Patients with Bilateral Vestibular Loss. *PLOS ONE*, 11(6), e0155067. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0155067>
- Mast, F. W., Preuss, N., Hartmann, M., & Grabherr, L. (2014). Spatial cognition, body representation and affective processes: the role of vestibular information beyond ocular reflexes and control of posture. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, 8, 44. <https://doi.org/10.3389/fnint.2014.00044>
- Mattis, J., & Sehgal, A. (2016). Circadian Rhythms, Sleep, and Disorders of Aging. *Trends in Endocrinology and Metabolism: TEM*, 27(4), 192-203. <https://doi.org/10.1016/j.tem.2016.02.003>
- Mauvieux, B., Gouthière, L., Sesboüé, B., Denise, P., & Davenne, D. (2007). Effets de l'entraînement physique et sportif sur le rythme circadien de la température et le rythme veille-sommeil chez la personne vieillissante. Exemples chez des retraités et des travailleurs de nuit. *ResearchGate*, 55(3), 205-207. <https://doi.org/10.1016/j.patbio.2006.12.007>
- Miller, S. M. (2016). Vestibular neuromodulation: stimulating the neural crossroads of psychiatric illness. *Bipolar Disorders*, 18(6), 539-543. <https://doi.org/10.1111/bdi.12427>
- Minors, D. S., & Waterhouse, J. M. (1989). Masking in humans: the problem and some attempts to solve it. *Chronobiology International*, 6(1), 29-53.

- Mistlberger, R. E. (2005). Circadian regulation of sleep in mammals: role of the suprachiasmatic nucleus. *Brain Research. Brain Research Reviews*, 49(3), 429-454. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2005.01.005>
- Mistlberger, R. E., & Skene, D. J. (2004). Social influences on mammalian circadian rhythms: animal and human studies. *Biological Reviews of the Cambridge Philosophical Society*, 79(3), 533-556.
- Miyazaki, T., Hashimoto, S., Masubuchi, S., Honma, S., & Honma, K. I. (2001). Phase-advance shifts of human circadian pacemaker are accelerated by daytime physical exercise. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 281(1), R197-205. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.2001.281.1.R197>
- Mondin, T. C., Cardoso, T. de A., Souza, L. D. de M., Jansen, K., da Silva Magalhães, P. V., Kapczinski, F., & da Silva, R. A. (2017). Mood disorders and biological rhythms in young adults: A large population-based study. *Journal of Psychiatric Research*, 84, 98-104. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychires.2016.09.030>
- Moore, R. Y. (1995). Organization of the mammalian circadian system. *Ciba Foundation Symposium*, 183, 88-99; discussion 100-106.
- Moore, R. Y. (2013). The Suprachiasmatic Nucleus and the Circadian Timing System. In *Chronobiology: Biological Timing in Health and Disease*. Academic Press.
- Moore, R. Y., & Eichler, V. B. (1972). Loss of a circadian adrenal corticosterone rhythm following suprachiasmatic lesions in the rat. *Brain Research*, 42(1), 201-206. [https://doi.org/10.1016/0006-8993\(72\)90054-6](https://doi.org/10.1016/0006-8993(72)90054-6)
- Moore, R. Y., & Lenn, N. J. (1972). A retinohypothalamic projection in the rat. *The Journal of Comparative Neurology*, 146(1), 1-14. <https://doi.org/10.1002/cne.901460102>

- Moore, R. Y., & Silver, R. (1998). Suprachiasmatic nucleus organization. *Chronobiology International*, 15(5), 475-487.
- Moore, R. Y., Speh, J. C., & Leak, R. K. (2002). Suprachiasmatic nucleus organization. *Cell and Tissue Research*, 309(1), 89-98. <https://doi.org/10.1007/s00441-002-0575-2>
- Moore, Robert Y. (2007). Suprachiasmatic nucleus in sleep-wake regulation. *Sleep Medicine*, 8 Suppl 3, 27-33. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2007.10.003>
- Morin, L. P. (2013). Neuroanatomy of the Extended Circadian Rhythm System. *Experimental neurology*, 243, 4-20. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2012.06.026>
- Morin, L. P., & Blanchard, J. H. (2005). Descending projections of the hamster intergeniculate leaflet: Relationship to the sleep/arousal and visuomotor systems. *The Journal of Comparative Neurology*, 487(2), 204-216. <https://doi.org/10.1002/cne.20546>
- Morris, C. J., Aeschbach, D., & Scheer, F. A. J. L. (2012). Circadian System, Sleep and Endocrinology. *Molecular and cellular endocrinology*, 349(1), 91-104. <https://doi.org/10.1016/j.mce.2011.09.003>
- Moruzzi, G., & Magoun, H. W. (1949). Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology*, 1(1), 455-473. [https://doi.org/10.1016/0013-4694\(49\)90219-9](https://doi.org/10.1016/0013-4694(49)90219-9)
- Murakami, D. M., Erkman, L., Hermanson, O., Rosenfeld, M. G., & Fuller, C. A. (2002). Evidence for vestibular regulation of autonomic functions in a mouse genetic model. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 99(26), 17078-17082. <https://doi.org/10.1073/pnas.252652299>
- Murphy, F. C., Sahakian, B. J., Rubinsztein, J. S., Michael, A., Rogers, R. D., Robbins, T. W., & Paykel, E. S. (1999). Emotional bias and inhibitory control processes in

- mania and depression. *Psychological Medicine*, 29(6), 1307-1321.
<https://doi.org/10.1017/S0033291799001233>
- Muscat, L., & Morin, L. P. (2006). Intergeniculate leaflet: Contributions to photic and non-photoc responsiveness of the hamster circadian system. *Neuroscience*, 140(1), 305-320. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.01.050>
- Nauta, W. J. H. (1946). Hypothalamic regulation of sleep in rats; an experimental study. *Journal of Neurophysiology*, 9, 285-316.
<https://doi.org/10.1152/jn.1946.9.4.285>
- Nitsche, M. A., & Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *The Journal of Physiology*, 527 Pt 3, 633-639.
- Noguchi, K., Gel, Y. R., Brunner, E., & Konietzschke, F. (2012). nparLD: An R Software Package for the Nonparametric Analysis of Longitudinal Data in Factorial Experiments. *Journal of Statistical Software*, 50(1), 1-23.
<https://doi.org/10.18637/jss.v050.i12>
- Normand, H., Etard, O., & Denise, P. (1997). Otolithic and tonic neck receptors control of limb blood flow in humans. *Journal of Applied Physiology (Bethesda, Md.: 1985)*, 82(6), 1734-1738. <https://doi.org/10.1152/jappl.1997.82.6.1734>
- Ogle, W. (1866). On the diurnal variations in the temperature of the human body in health. *St George's Hospital Reports*, (1), 221-245.
- Oken, B. S., Salinsky, M. C., & Elsas, S. M. (2006). Vigilance, alertness, or sustained attention: physiological basis and measurement. *Clinical Neurophysiology*, 117(9), 1885-1901. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2006.01.017>
- Omlin, X., Crivelli, F., Näf, M., Heinicke, L., Skorucak, J., Malafeev, A., ... Achermann, P. (2018). The Effect of a Slowly Rocking Bed on Sleep. *Scientific Reports*, 8(1), 2156. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-19880-3>

- Ossenkopp, K.-P., Rabi, Y. J., Eckel, L. A., & Hargreaves, E. L. (1994). Reductions in body temperature and spontaneous activity in rats exposed to horizontal rotation: Abolition following chemical labyrinthectomy. *Physiology & Behavior*, *56*(2), 319-324. [https://doi.org/10.1016/0031-9384\(94\)90201-1](https://doi.org/10.1016/0031-9384(94)90201-1)
- Oyama, J. (1975). Response and adaptation of beagle dogs to hypergravity. *Life Sciences and Space Research*, *13*, 11-17.
- Oyama, J., Platt, W. T., & Holland, V. B. (1971). Deep-body temperature changes in rats exposed to chronic centrifugation. *The American Journal of Physiology*, *221*(5), 1271-1277. <https://doi.org/10.1152/ajplegacy.1971.221.5.1271>
- Paillard, A. C., Lamôré, M., Etard, O., Millot, J.-L., Jacquot, L., Denise, P., & Quarck, G. (2014). Is there a relationship between odors and motion sickness? *Neuroscience Letters*, *566*(Supplement C), 326-330. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2014.02.049>
- Palla, A., & Lenggenhager, B. (2014). Ways to investigate vestibular contributions to cognitive processes. *Frontiers in Integrative Neuroscience*, *8*, 40. <https://doi.org/10.3389/fnint.2014.00040>
- Peplow, M. (2013). Structure: The anatomy of sleep. *Nature*, *497*(7450), S2-S3. <https://doi.org/10.1038/497S2a>
- Peterson, B. W., & Richmond, F. J. (1988). *Control of Head Movement*. Oxford University Press.
- Pinheiro, J., & Bates, D. (2006). *Mixed-Effects Models in S and S-PLUS*. Springer Science & Business Media.
- Pisoni, A., Mattavelli, G., Papagno, C., Rosanova, M., Casali, A. G., & Romero Lauro, L. J. (2018). Cognitive Enhancement Induced by Anodal tDCS Drives Circuit-Specific Cortical Plasticity. *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)*, *28*, 1132-1140. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhx021>

- Portaluppi, F., Touitou, Y., & Smolensky, M. H. (2008). Ethical and methodological standards for laboratory and medical biological rhythm research. *Chronobiology International*, 25(6), 999-1016. <https://doi.org/10.1080/07420520802544530>
- Porter, J. D., & Balaban, C. D. (1997). Connections between the vestibular nuclei and brain stem regions that mediate autonomic function in the rat. *Journal of Vestibular Research: Equilibrium & Orientation*, 7(1), 63-76.
- Pozzo, T., Berthoz, A., & Lefort, L. (1990). Head stabilization during various locomotor tasks in humans. I. Normal subjects. *Experimental Brain Research*, 82(1), 97-106.
- Preuss, N., Hasler, G., & Mast, F. W. (2014). Caloric vestibular stimulation modulates affective control and mood. *Brain Stimulation*, 7(1), 133-140. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2013.09.003>
- Purves, D., Augustine, G. J., Fitzpatrick, D., Volterra, A., & Jeannerod, M. (2015). *Neurosciences* (5ème édition; J.-M. Coquery, N. Tajeddine, & P. Gailly, Trad.). Louvain-la-Neuve, Belgique: De Boeck Supérieur.
- Quarck, G., & Denise, P. (2005). Caractéristiques du reflexe vestibulo-oculaire chez les gymnastes. *Movement & Sport Sciences*, no 55(2), 101-112.
- Quinn, V. F., MacDougall, H. G., & Colagiuri, B. (2015). Galvanic Vestibular Stimulation: a new model of placebo-induced nausea. *Journal of Psychosomatic Research*, 78(5), 484-488. <https://doi.org/10.1016/j.jpsychores.2014.12.011>
- Rajagopalan, A., Jinu, K. V., Sailesh, K. S., Mishra, S., Reddy, U. K., & Mukkadan, J. K. (2017). Understanding the links between vestibular and limbic systems regulating emotions. *Journal of Natural Science, Biology, and Medicine*, 8(1), 11-15. <https://doi.org/10.4103/0976-9668.198350>

- Ralph, M. R., Foster, R. G., Davis, F. C., & Menaker, M. (1990). Transplanted suprachiasmatic nucleus determines circadian period. *Science (New York, N.Y.)*, *247*(4945), 975-978.
- Raphan, T., Imai, T., Moore, S. T., & Cohen, B. (2001). Vestibular compensation and orientation during locomotion. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *942*, 128-138.
- Reason, J. T. (1978). Motion sickness adaptation: a neural mismatch model. *Journal of the Royal Society of Medicine*, *71*(11), 819-829.
- Rechtschaffen, A., & Kales, A. (1968). *A Manual of Standardized Terminology, Techniques and Scoring System for Sleep Stages of Human Subjects*. U. S. National Institute of Neurological Diseases and Blindness, Neurological Information Network.
- Reinberg, A. (1993). *Les Rythmes biologiques*. Paris: Presses universitaires de France.
- Reinberg, A. (1994). *Les rythmes biologiques mode d'emploi*. Flammarion.
- Reinberg, A., & Ashkenazi, I. (2003). Concepts in human biological rhythms. *Dialogues in Clinical Neuroscience*, *5*(4), 327-342.
- Reinberg, A., Halberg, F., Ghata, J., & Siffre, M. (1966). *Spectre thermique (rythmes de la température rectale) d'une femme adulte avant, pendant et après son isolement souterrain de trois mois* (compte-rendu N° 262; p. 782-785).
- Reppert, S. M., Perlow, M. J., Ungerleider, L. G., Mishkin, M., Tamarkin, L., Orloff, D. G., ... Klein, D. C. (1981). Effects of damage to the suprachiasmatic area of the anterior hypothalamus on the daily melatonin and cortisol rhythms in the rhesus monkey. *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience*, *1*(12), 1414-1425.

- Robinson, E., & Fuller, C. (2000). Gravity and thermoregulation: metabolic changes and circadian rhythms | SpringerLink. *European Journal of Physiology*, 441(suppl 1), R32-8. <https://doi.org/10.1007/s004240000329>
- Rosenwasser, A. M. (2009). Functional neuroanatomy of sleep and circadian rhythms. *Brain Research Reviews*, 61(2), 281-306. <https://doi.org/10.1016/j.brainresrev.2009.08.001>
- Sadeh, A. (2015). Iii. Sleep assessment methods. *Monographs of the Society for Research in Child Development*, 80(1), 33-48. <https://doi.org/10.1111/mono.12143>
- Sakka, L., & Vitte, E. (2004). [Anatomy and physiology of the vestibular system: review of the literature]. *Morphologie: Bulletin De l'Association Des Anatomistes*, 88(282), 117-126.
- Saman, Y., Bamiou, D. E., Gleeson, M., & Dutia, M. B. (2012). Interactions between Stress and Vestibular Compensation – A Review. *Frontiers in Neurology*, 3. <https://doi.org/10.3389/fneur.2012.00116>
- Scheer, F. A., & Buijs, R. M. (1999). Light affects morning salivary cortisol in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 84(9), 3395-3398. <https://doi.org/10.1210/jcem.84.9.6102>
- Schmidt, C., Collette, F., Cajochen, C., & Peigneux, P. (2007). A time to think: circadian rhythms in human cognition. *Cognitive Neuropsychology*, 24(7), 755-789. <https://doi.org/10.1080/02643290701754158>
- Schuerger, R. J., & Balaban, C. D. (1999). Organization of the coeruleo-vestibular pathway in rats, rabbits, and monkeys. *Brain Research. Brain Research Reviews*, 30(2), 189-217.
- Serratrice, G. (2005). Émotion et émotions. *EMC - Neurologie*, 2(2), 148-156. <https://doi.org/10.1016/j.emcn.2004.09.006>

- Severac, A. (1992). Electrical vestibular stimulation and space motion sickness. *Acta Astronautica*, 28, 401-408.
- Shapiro, S. S., & Wilk, M. B. (1965). An analysis of variance test for normality (complete samples). *Biometrika*, 52(3-4), 591-611. <https://doi.org/10.1093/biomet/52.3-4.591>
- Simon, N. M., Pollack, M. H., Tuby, K. S., & Stern, T. A. (1998). Dizziness and panic disorder: a review of the association between vestibular dysfunction and anxiety. *Annals of Clinical Psychiatry: Official Journal of the American Academy of Clinical Psychiatrists*, 10(2), 75-80.
- Smith, P. F., & Darlington, C. L. (2013). Personality changes in patients with vestibular dysfunction. *Frontiers in Human Neuroscience*, 7. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2013.00678>
- Snyder, M., Tseng, Y., Brandt, C., Croghan, C., Hanson, S., Constantine, R., & Kirby, L. (2001). A glider swing intervention for people with dementia. *Geriatric Nursing (New York, N.Y.)*, 22(2), 86-90.
- Son, G. H., Chung, S., & Kim, K. (2011). The adrenal peripheral clock: glucocorticoid and the circadian timing system. *Frontiers in Neuroendocrinology*, 32(4), 451-465. <https://doi.org/10.1016/j.yfrne.2011.07.003>
- Soza Ried, A. M., & Aviles, M. (2007). Asymmetries of vestibular dysfunction in major depression. *Neuroscience*, 144(1), 128-134. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2006.09.023>
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., & Lushene, R. E. (1970). *Manual for the State-Trait Anxiety Inventory*.
- Stephan, F. K., & Zucker, I. (1972). Circadian rhythms in drinking behavior and locomotor activity of rats are eliminated by hypothalamic lesions. *Proceedings*

- of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 69(6), 1583-1586.
- Strat, Y. L., Ramoz, N., & Gorwood, P. (2008). Troubles de l'humeur et rythmes biologiques. */data/revues/00034509/00660003/08000436/*.
- Ticher, A., Ashkenazi, I. E., & Reinberg, A. E. (1995). Preservation of the functional advantage of human time structure. *The FASEB Journal*, 9(2), 269-272.
- Touitou. (2006). Synchronisation et désynchronisation de l'horloge biologique chez l'homme. *L'Encéphale*, 32(5), 834-839. [https://doi.org/10.1016/S0013-7006\(06\)76239-X](https://doi.org/10.1016/S0013-7006(06)76239-X)
- Touitou, Bogdan, A., Haus, E., & Touitou, C. (1997). Modifications of circadian and circannual rhythms with aging. *Experimental Gerontology*, 32(4-5), 603-614.
- Touitou, Y., & Haus, E. (2012). *Biologic Rhythms in Clinical and Laboratory Medicine*. Springer Science & Business Media.
- Trémine, T. (2007). Dépression et rythmes circadiens. *L'information psychiatrique*, 83(1), 63-68.
- Trevizol, A. P., Shiozawa, P., Taiar, I., Soares, A., Gomes, J. S., Barros, M. D., ... Cordeiro, Q. (2016). Transcutaneous Vagus Nerve Stimulation (taVNS) for Major Depressive Disorder: An Open Label Proof-of-Concept Trial. *Brain Stimulation*, 9(3), 453-454. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2016.02.001>
- Trumbo, M. C., Matzen, L. E., Coffman, B. A., Hunter, M. A., Jones, A. P., Robinson, C. S. H., & Clark, V. P. (2016). Enhanced working memory performance via transcranial direct current stimulation: The possibility of near and far transfer. *Neuropsychologia*, 93(Pt A), 85-96. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2016.10.011>
- Turner, B. M., Paradiso, S., Marvel, C. L., Pierson, R., Boles Ponto, L. L., Hichwa, R. D., & Robinson, R. G. (2007). The cerebellum and emotional experience.

- Utz, K. S., Dimova, V., Oppenländer, K., & Kerkhoff, G. (2010). Electrified minds: Transcranial direct current stimulation (tDCS) and Galvanic Vestibular Stimulation (GVS) as methods of non-invasive brain stimulation in neuropsychology—A review of current data and future implications. *Neuropsychologia*, 48, 2789-2810.
- Vaillancourt, L., & Bélanger, C. (2007). [Panic disorder and vestibular/equilibrium dysfunctions: state of the art]. *L'Encephale*, 33(5), 738-743.
- Van Reeth, O. (1998). Sleep and circadian disturbances in shift work: strategies for their management. *Hormone Research*, 49(3-4), 158-162.
- Van Reeth, O., Sturis, J., Byrne, M. M., Blackman, J. D., L'Hermite-Balériaux, M., Leproult, R., ... Van Cauter, E. (1994). Nocturnal exercise phase delays circadian rhythms of melatonin and thyrotropin secretion in normal men. *The American Journal of Physiology*, 266(6 Pt 1), E964-974.
<https://doi.org/10.1152/ajpendo.1994.266.6.E964>
- Van Someren, E. J. (2000). More than a marker: interaction between the circadian regulation of temperature and sleep, age-related changes, and treatment possibilities. *Chronobiology International*, 17(3), 313-354.
<https://doi.org/10.1081/cbi-100101050>
- Van Someren, E. J., Swaab, D. F., Colenda, C. C., Cohen, W., McCall, W. V., & Rosenquist, P. B. (1999). Bright light therapy: improved sensitivity to its effects on rest-activity rhythms in Alzheimer patients by application of nonparametric methods. *Chronobiology International*, 16(4), 505-518.
- Velluti, R. A. (1997). Interactions between sleep and sensory physiology. *Journal of Sleep Research*, 6(2), 61-77.

- Ventre-Dominey, J., Nighoghossian, N., & Denise, P. (2005). Interaction between Cortical Control of Vestibular Function and Spatial Representation in Man. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1039(1), 494-497. <https://doi.org/10.1196/annals.1325.052>
- Vignaud, P., Mondino, M., Poulet, E., Palm, U., & Brunelin, J. (2018). Duration but not intensity influences transcranial direct current stimulation (tDCS) after-effects on cortical excitability. *Neurophysiologie Clinique*, 48(2), 89-92. <https://doi.org/10.1016/j.neucli.2018.02.001>
- Vignaux, G., Besnard, S., Ndong, J., Philoxène, B., Denise, P., & Elefteriou, F. (2013). Bone remodeling is regulated by inner ear vestibular signals. *Journal of Bone and Mineral Research: The Official Journal of the American Society for Bone and Mineral Research*, 28(10), 2136-2144. <https://doi.org/10.1002/jbmr.1940>
- Volta, A., Accademia nazionale dei Lincei, & R. Istituto lombardo di scienze e lettere, M. (1918). *Le opere di Alessandro Volta*. Milano: Hoepli.
- Weinert, & Waterhouse. (2007). The circadian rhythm of core temperature: effects of physical activity and aging. *Physiology & Behavior*, 90(2-3), 246-256. <https://doi.org/10.1016/j.physbeh.2006.09.003>
- Weitzman, E. D., Nogueire, C., Perlow, M., Fukushima, D., Sassin, J., McGregor, P., & Hellman, L. (1974). Effects of a prolonged 3-hour sleep-wake cycle on sleep stages, plasma cortisol, growth hormone and body temperature in man. *The Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism*, 38(6), 1018-1030. <https://doi.org/10.1210/jcem-38-6-1018>
- Winter, L., Kruger, T. H. C., Laurens, J., Engler, H., Schedlowski, M., Straumann, D., & Wollmer, M. A. (2012). Vestibular Stimulation on a Motion-Simulator Impacts on Mood States. *Frontiers in Psychology*, 3(499). <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2012.00499>

- Winter, L., Wollmer, M. A., Laurens, J., Straumann, D., & Kruger, T. H. C. (2013). Cox's Chair Revisited: Can Spinning Alter Mood States? *Frontiers in Psychiatry*, 4(132). <https://doi.org/10.3389/fpsy.2013.00132>
- Wolf, M., Ashkenazi, I. E., & Leventon, G. (1990). Circadian variation of nystagmus in healthy and sick subjects. *Archives of Otolaryngology--Head & Neck Surgery*, 116(2), 221-223.
- Woodward, S., Tauber, E. S., Spielmann, A. J., & Thorpy, M. J. (1990). Effects of otolithic vestibular stimulation on sleep. *Sleep*, 13(6), 533-537.
- Wronski, T. J., Morey-Holton, E., & Jee, W. S. (1981). Skeletal alterations in rats during space flight. *Advances in Space Research: The Official Journal of the Committee on Space Research (COSPAR)*, 1(14), 135-140.
- Yamanaka, Y., Hashimoto, S., Tanahashi, Y., Nishide, S.-Y., Honma, S., & Honma, K.-I. (2010). Physical exercise accelerates reentrainment of human sleep-wake cycle but not of plasma melatonin rhythm to 8-h phase-advanced sleep schedule. *American Journal of Physiology. Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 298(3), R681-691. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.00345.2009>
- Yates, B. J. (1998). Autonomic reaction to vestibular damage. *Otolaryngology--Head and Neck Surgery: Official Journal of American Academy of Otolaryngology-Head and Neck Surgery*, 119(1), 106-112. [https://doi.org/10.1016/S0194-5998\(98\)70179-2](https://doi.org/10.1016/S0194-5998(98)70179-2)
- Yates, B. J., Siniatia, M. S., & Miller, A. D. (1995). Descending pathways necessary for vestibular influences on sympathetic and inspiratory outflow. *The American Journal of Physiology*, 268(6 Pt 2), R1381-1385. <https://doi.org/10.1152/ajpregu.1995.268.6.R1381>

- Youngstedt, S. D., Elliott, J. A., & Kripke, D. F. (2019). Human circadian phase-response curves for exercise. *The Journal of Physiology*, *597*(8), 2253-2268. <https://doi.org/10.1113/JP276943>
- Zeitzer, J. M., Friedman, L., & Yesavage, J. A. (2011). Effectiveness of evening phototherapy for insomnia is reduced by bright daytime light exposure. *Sleep Medicine*, *12*(8), 805-807. <https://doi.org/10.1016/j.sleep.2011.02.005>
- Zheng, Y., Goddard, M., Darlington, C. L., & Smith, P. F. (2009). Long-term deficits on a foraging task after bilateral vestibular deafferentation in rats. *Hippocampus*, *19*(5), 480-486. <https://doi.org/10.1002/hipo.20533>
- Zordan, M. A., Rosato, E., Piccin, A., & Foster, R. (2001). Photic entrainment of the circadian clock: from *Drosophila* to mammals. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, *12*(4), 317-328. <https://doi.org/10.1006/scdb.2001.0259>
- Zouabi, A. (2013). *Rythmes biologiques, fonctionnement vestibulaire et contrôle postural* (Thesis, Caen).
- Zouabi, A., Quarck, G., Martin, T., Grespinet, M., & Gauthier, A. (2016). Is there a circadian rhythm of postural control and perception of the vertical? *Chronobiology International*, *33*(10), 1320-1330. <https://doi.org/10.1080/07420528.2016.1215993>

Table des illustrations

Figure 1 : Représentation de l'appareil vestibulaire et de la cochlée. D'après Bear, Connors, & Paradiso (2015).	29
Figure 2 : Section transversale de cellules ciliées et de cellules de soutien (A). Touffes de cils vues du dessus (B). D'après Purves et al. (2015).	30
Figure 3 : Organisation fonctionnelle des canaux semi-circulaires. D'après Purves et al. (2015).	31
Figure 4 : Représentation de la crête ampullaire d'un canal semi-circulaire (vue en coupe. A : lorsque la tête est immobile, B : lors d'une accélération angulaire de la tête vers la gauche D'après Bear, Connors, et Paradiso (2015).	32
Figure 5 : Section transversale de la macula utriculaire. D'après Purves et al. (2015).	33
Figure 6 : Déplacements de la membrane otolithique et de la macula en fonction des forces agissant sur la tête. D'après Purves et al. (2015).	34
Figure 7 : Orientation de la macula au niveau de l'utricule (en haut) et du saccule (en bas). D'après Bear, Connors, et Paradiso (2015).	35
Figure 8 : Représentation des projections vestibulaires centrales des noyaux médian et latéral à partir des afférences périphériques. D'après Bear, Connors, et Paradiso (2015).	36
Figure 9 : Modèle neuro-anatomique et fonctionnel du système vestibulaire. Adapté de Gurvich et al. (2013).	39
Figure 10: Schéma du nystagmus physiologique suite à une rotation de la tête. D'après Purves et al. (2015).	40
Figure 11 : Illustration des différentes techniques de stimulation vestibulaire et des composants du système vestibulaire activés. Les stimulations principales sont représentées en rouge et les stimulations secondaires en jaune orangé. D'après Ertl et Boegle (2019).	48
Figure 12 : Représentation de chaises rotatoires à usage thérapeutique. Dispositif mouvant développé par Ernst Mach (A), chaise rotatoire de Robert Barany (B). D'après Grabherr et al. (2015).	49
Figure 13 : Illustration du fonctionnement du réflexe canaliculo-oculaire. D'après site des ressources d'ACCES.	50
Figure 14 : Dispositif de stimulation vestibulaire galvanique. A : électrodes de stimulation et bandeau de fixation. B : boîtier de stimulation programmable.....	52

Figure 15 : Paramètres caractéristiques d'une fonction rythmique (modifié de Touitou & Haus, 2012).	59
Figure 16 : Représentation des propriétés endogènes et exogènes de l'horloge biologique. Tirée de T. Martin (2016), adapté de Davenne (2004).....	61
Figure 17 : Représentation des rythmes de la température (cercles noirs) et cycle veille/sommeil chez un homme placé en condition d'isolement temporel (extrait de Aschoff, 1965). Les périodes de veille sont modélisées par les barres noires.....	64
Figure 18 : Période circadienne endogène chez l'Homme. D'après Gronfier et al. (2009).	66
Figure 19 : Courbe de réponse de phase du rythme de l'activité suite à une exposition lumineuse de 15 min. D'après Dann & Pittendrigh (1976).	67
Figure 20 : Représentation des structures et des voies du système circadien. D'après Rosenwasser (2009).	69
Figure 21 : Fluctuations des rythmes de la température orale de travailleurs de nuits sédentaires (ligne pointillée) et actifs (ligne continue). Extrait de Mauvieux et al. (2007).	73
Figure 22 : Courbe de réponse de phase de l'acrophase (à gauche) et du début de sécrétion (à droite) de la 6-sulfatoxymélatonine au cours de la journée. * : changement de phase significatif par rapport à 0. Les changements de phase significatifs entre deux mesures sont symbolisés par les lettres minuscules. D'après Youngstedt et al. (2019).	75
Figure 23 : Courbe de réponse de phase de la sécrétion de la mélatonine endogène suite à la prise de mélatonine. D'après Claustrat et al. (2009).	76
Figure 24 : Représentation schématique des connexions entre les NSC et les parties antérieure et postérieure de l'hypothalamus. D'après Mistlberg (2005).	79
Figure 25 : Suivi EEG des différents niveaux de vigilance. De haut en bas : veille, somnolence, stades 1, 2 et 3-4 du sommeil lent ; sommeil paradoxal. D'après Dauvilliers et Billiard (2004).	81
Figure 26 : Exemple d'hypnogramme. Ce tracé permet de rendre compte de l'enchaînement des différents stades de sommeil au cours de la nuit ainsi que de la durée passée dans chaque stade.....	82
Figure 27 : Représentation du modèle de régulation du sommeil à deux composantes (processus S, processus C). D'après Schmidt & Collette (2007).....	84

Figure 28 : Représentation du rythme de la température corporelle chez l'Homme au cours d'une journée. La courbe continue retrace l'évolution des valeurs moyennes de la population étudiée. Le courbe en pointillés représente la modélisation mathématique (COSINOR). 85

Figure 29 : Représentation de l'implication de la sécrétion de mélatonine dans la synchronisation endogène des rythmes circadiens. D'après Claustat (2009). 86

Figure 30 : Représentation graphique de l'évolution de la concentration de mélatonine (trait pointillé) et de la température corporelle (trait continu) au cours d'une période de 24h. Les périodes de veille sont symbolisées par des barres blanches et la période de sommeil par une barre noire. D'après Lack & Wright (2007). 87

Figure 31 : Schéma des connexions anatomiques entre les noyaux vestibulaires et les structures impliquées dans la rythmicité biologique (NSC) et l'éveil (formation réticulée). S : noyau vestibulaire supérieur ; M : noyau vestibulaire médial, L : noyau vestibulaire latéral ; I : noyau vestibulaire inférieur ; NSC : noyaux suprachiasmatiques, TGH : tractus géniculo -hypothalamique. Adapté des travaux de thèse de T. Martin (2016) 96

Figure 32 : Modèle hypothétique des liens anatomiques entre le système circadien et les agents d'entraînement lumineux et vestibulaires. D'après Fuller & Fuller (2006). 97

Figure 33 : Représentation du suivi de la température corporelle de souris wild type (contrôle) (**A**) et het (**B**). L'exposition à 2G est précédée par 48h à 1G. On remarque une chute brutale de la température et une perte de rythmicité chez les souris wild type. Ces effets sont très atténués chez les souris het. D'après Fuller et al. (2002)..... 99

Figure 34 : Représentation du niveau moyen de température (bleu) et d'activité motrice (noir) d'une population de rats au cours du temps (jour). La seringue en rouge indique le moment de l'injection bilatérale d'arsalinate de sodium dans l'oreille. Le rythme de la température affichait un rythme ultradien les jours suivants l'injection. 100

Figure 35 : Représentation des pourcentages de chaque stade sommeil par rapport au temps total de sommeil pour les conditions lit stationnaire et en mouvement. D'après Bayer et al. (2011). 102

Figure 36 : Représentation du lit (haut) et de la chaise (bas) conçus par Hallaran au cours du XIX^{ème} siècle..... 109

Figure 37 : Représentation schématique des connexions entre les structures du système nerveux central et les afférences vestibulaires dans la réponse au stress. D'après Saman et al. 2012.....	112
Figure 38 : Représentation de la stimulation RAIG appliquée lors de la session stimulation.....	127
Figure 39 : Niveau moyen d'activité (moyenne \pm écart-type) pour les trois conditions (niveau de base, contrôle, stimulation). ** $p < 0.01$	130
Figure 40 : Modélisation mathématique du rythme de l'activité motrice le jour 3 pour les trois conditions expérimentales (niveau de base, contrôle, stimulation) selon la méthode du COSINOR. On observe une avance de phase significative pour la condition stimulation (courbe noire) par rapport aux conditions contrôle et niveau de base (courbe grise).....	131
Figure 41 : Représentation du niveau de mal des transports (moyenne \pm écart-type) en fonction des facteurs condition (contrôle, stimulation) et temps (pré-tests, post-tests, post-tests+1h, post-tests+2h, post-tests+24h, post-tests+48h). *** $p < 0.001$	133
Figure 42 : Représentation des scores moyens obtenus à l'échelle de Graybiel en fonction des facteurs condition (contrôle, stimulation) et temps (pré-tests, post-tests).	144
Figure 43 : Représentation graphique du niveau moyen d'activité mesuré pour chaque condition entre 14h00 et 00h le jour 1.	145
Figure 44 : Représentation du niveau d'activité (coups/min) le jour suivant chaque condition expérimentale (niveau de base, contrôle, stimulation). Les courbes continues (trait plein) correspondent à une régression polynomiale locale. Les courbes en pointillés représentent l'intervalle de confiance à 95%.	146
Figure 45 : Schéma de l'organisation temporelle des sessions expérimentales.* L'ordre des sessions (contrôle, simple-dose, double-dose) était contrebalancé.....	156
Figure 46 : Représentation graphique des scores moyens obtenus à l'échelle de Graybiel pour les facteurs session (contrôle, simple-dose, double-dose) et temps (pré-tests, post-tests). ** $p < 0.01$	158
Figure 47 : Représentation graphique des scores moyens obtenus au test EVA anxiété pour les facteurs session (contrôle, simple-dose, double-dose) et temps (pré-tests, post-tests). * $p < 0.05$	159

Tableau 1 : Classification des rythmes biologiques en fonction de leur période (issu de Halberg & Reinberg, 1967).	60
Tableau 2 : Synthèse des effets de la stimulation vestibulaire sur l'humeur.....	110
Tableau 3 : Résultats du questionnaire de Horne et Ostberg pour la population étudiée.	126
Tableau 4 : Paramètres des modèles du rythme circadien de l'activité motrice deux jours après les conditions niveau de base, contrôle et stimulation	132
Tableau 5 : Représentation du nombre de participants pour chaque typologie circadienne mesurée grâce au test de Horne et Östberg.....	140
Tableau 6 : Paramètres des modèles du COSINOR du rythme circadien de l'activité motrice le jour 2.....	146
Tableau 7 : Synthèse des données du rythme veille/sommeil mesurées par actimétrie et des valeurs de p associées.....	147
Tableau 8 : Synthèse des moyennes \pm écart-type et des valeurs de p des variables mesurées lors du test de latence d'endormissement.	148

Annexes

Annexe 1

Effect of time of day on vestibular function in young and older adults

Martin et al., (soumis dans la revue Chronobiology International)

Effect of time of day on vestibular function in young and older adults

Tristan Martin¹, Amira Zouabi¹, Florane Pasquier¹, Pierre Denise¹, Antoine Gauthier¹ and Gaëlle Quarck^{1*}

¹ UMR-S 1075 COMETE : MOBILITES "Vieillessement, Pathologies, Santé", INSERM-Normandy University, Caen, France

*Correspondence:

Dr Gaëlle Quarck

UFR STAPS - Université de Caen Normandie

Campus 2 - Bâtiment Sciences 2 - Bureau 220

UMR UCN/INSERM U1075 - COMETE

gaelle.quarck@unicaen.fr

Effect of time of day on vestibular function in young and older adults

Abstract

Animal and human studies demonstrate the existence of anatomical and functional links between the vestibular nuclei and the circadian timing system. This promotes the hypothesis of a circadian rhythm of the vestibular function. The objective of this study was to evaluate the vestibular function through the vestibulo-ocular reflex using a rotatory chair at different times of the day to assess whether there is circadian rhythmicity of the vestibular function. Two identical studies evaluating the diurnal variation of the vestibulo-ocular reflex (VOR) were performed, the first in young adults, and the second in older adults. The slow phase velocity and time constant of the VOR were evaluated in 6 separate test sessions, each carried out at 2 AM, 6 AM, 10 AM., 2 PM, 6 PM, and 10 PM. In both studies, markers of circadian rhythmicity (temperature, fatigue, and sleepiness) displayed normal daily variation. In young adults, the time constant of the VOR showed variation throughout the day ($p < 0.005$), with a maximum at 6 AM and a progressive decrease throughout the day until 2 AM. In older adults, the slow phase velocity and time constant displayed daily variation ($p < 0.05$). Minimum values were recorded at 2 AM, and post hoc analysis revealed a significant increase between 2 AM and 6 AM measures for both. The present study demonstrates that vestibular function is not constant throughout the day. The implication of the vestibular system in equilibrium exposes them to a risk of losing balance and falling.

Keywords: vestibular system, vestibulo-ocular reflex, biological rhythms, temperature, time of day

Introduction

It is well established that various physiological functions fluctuate according to a circadian rhythm, a periodical phenomenon repeated at a constant rate over a period of 24 hours. Such variables as body temperature (Baxter & Reilly 1983), heart rate (Little & Rummel 1971; Reilly et al. 1984), muscular strength (Ilmarinen et al. 1980; Gauthier et al. 1996), and metabolic functions (Yamaji et al. 1981) display consistent circadian rhythmicity.

During the period of diurnal activity, individuals have to manage their posture and spatial orientation. The vestibular system is continuously involved in equilibration reactions and orientation. Head movements stimulate the vestibular sensors: semicircular canals are activated by angular accelerations of the head (canal-ocular reflex) and otolithic maculae are stimulated by linear acceleration or repositioning of the head according to gravity (otolithic-ocular reflex) (Zee & Hain 1993). Vestibular stimulation triggers the vestibulo-ocular reflexes (VOR) that consist of compensatory eye movements in the opposite direction of head movement, enabling stabilization of the gaze with respect to one's surroundings (Halmagyi et al. 1993). Vestibular stimulation also initiates vestibulo-spinal reflexes generating the motor responses necessary to maintain balance. Thus, integration of vestibular information is predominant during diurnal activities.

Since important physiological functions – such as heart rate, muscular strength, or metabolic functions - fluctuate according to a circadian rhythm, we can legitimately question whether the vestibular function also presents such a circadian fluctuation. This question is of importance because, if the vestibular function presents circadian fluctuation, spatial orientation and postural control could be impacted.

In animals, some evidence found in the literature demonstrates the existence of a link between the vestibular system and biological rhythms. Vestibular nuclei are anatomically related to hypothalamic regions involved in circadian rhythmicity, namely the intergeniculate leaflet which directly projects to the suprachiasmatic nucleus (Horowitz et al. 2004), the posterior hypothalamus (Cavdar et al. 2001), and orexin neurons of the lateral hypothalamus (Horowitz et al. 2005). From a functional approach, chronic exposure of mice to hypergravity (2G via a centrifuge) has resulted in a loss of circadian rhythmicity of body temperature, whereas this stimulation had no effect in mice lacking gravity receptors (*het* mice) (Fuller et al. 2002). Moreover, compared to normal mice,

het mice had a different circadian period of locomotor activity when kept in constant darkness or lit conditions (Fuller & Fuller 2006). Studies on bilateral vestibular system function loss (BVL) have shown that a BVL due to chemical lesion in rats causes a loss of circadian rhythmicity affecting both temperature and locomotor activity (Martin et al. 2015). In humans, persons having idiopathic BVL display fragmented sleep at night, higher cortisol levels, and a mismatch between their rest-activity cycle and their temperature circadian rhythms. (Martin et al. 2016)

While these studies support the hypothesis of an influence of the vestibular system on circadian rhythms, they did not evaluate the rhythmicity of the vestibular function itself.

To our knowledge there is only one study addressing the circadian rhythm of the vestibular system that has been conducted in humans. Wolf et al. (Wolf et al. 1990) measured the diurnal variations of the canal-ocular reflex using a caloric stimulation to record duration, maximal slow phase velocity, and frequency of the VOR. The authors showed that maximal slow phase velocity of the vestibular nystagmus is higher in the morning in normal subjects. This study remains unique and used a vestibular stimulation that is far removed from natural stimulation of the vestibular system. The caloric stimulation indeed stimulates only one semicircular canal (one side), whereas a “natural” angular head movement stimulates one side (e.g. the right vestibular system for a right head rotation) and inhibits the other side.

The goal of this study was to evaluate the vestibular function via the vestibulo-ocular reflex using a rotatory chair at different times of the day (6 time points over 24 hours) to assess whether there is circadian rhythmicity of the vestibular function. Two studies were performed. The first evaluated the diurnal variation of the VOR in young adults and the the second study was identical to the previous one and measured the VOR in older adults. The main hypothesis is that VOR, like other physiological functions, can display daily variation in both young and older adults.

Materiel and methods

Subjects

Participants in Study 1 included 11 active young male subjects (age: 22.4 ± 1.5 years) who had taken part in a previous study (Zouabi et al. 2016). In Study 2, eight older adults were recruited (7 female and 1 male; 70.7 ± 4.7 years). In both studies, each subject underwent a medical visit which allowed us to check inclusion and exclusion criteria. Participants with postural, vestibular, or sleep difficulties or orthopaedic irregularities were not included. The experimental procedure conforms to the requirements for biological rhythm research on humans (Portaluppi et al. 2008). In Study 1, all young participants were of the “intermediate” chronotype, based on the Horne and Ostberg (1976) self-assessment questionnaire. In Study 2, five older participants were of the “intermediate” chronotype and three were “moderate morning” chronotypes. At each test session, each subject’s temperature, a major chronobiological marker, was taken orally using a digital thermometer after 15 minutes of horizontal rest. All participants provided written informed consent after the study procedures had been explained to them in detail. This study received ethical approval by the local ethics committee (CPP nord III, ID: no. RCB: 2011-A001359-32), CHU Côte de Nacre, Caen, France and are in accordance with the Declaration of Helsinki and its later amendments.

Experimental procedure

The experimental design was the same for both Studies 1 and 2, and has already been described in a previous study (Zouabi et al. 2016). A “discontinuous” procedure, composed of 6 separate test sessions carried out at 2 AM, 6 AM, 10 AM, 2 PM, 6 PM, and 10 PM, was set up. Sessions were randomized according to the Williams design (Williams, 1949) at the rate of one session of tests per week in order to avoid the effects of fatigue and habituation.

Before the 6 AM test session, subjects were instructed to get up at 5 AM to prevent sleep-induced inertia (Baxter and Reilly, 1983; Reilly and Bambaiechi, 2003; Bougard et al., 2009). In order to prevent post-prandial effects such as increased body temperature, the subjects were asked to fast before coming to the laboratory (Bougard et al., 2009), and were only allowed to drink one glass of water (15-20 cL) prior to the test (Reilly and Brooks, 1982). For the test sessions carried out at 2 PM, 6 PM, and 10 PM, the subjects were required to eat at least 4 hours

before the test sessions to avoid post-prandial effects (Reilly and Bambaiechi, 2003). Before the 10 PM and 2 AM test sessions, the subjects were required to remain awake and perform standard activities (e.g. reading or watching TV).

During the 24 hours before each test session, participants were prohibited from eating or drinking any stimulants e.g. caffeine or any other ergogenic drug that could enhance wakefulness (Reilly and Bambaiechi, 2003). Participants did not engage in any tiring exercise during the testing period (Reilly and Bambaiechi, 2003), and they were instructed to adhere as closely as possible to their usual sleeping habits for at least one week before the start of the testing period (controlled by sleep agenda).

Measured parameters

In both studies, the same procedure was applied to record parameters of interest as follows.

Oral temperature was recorded using an oral thermometer throughout the experiment (Thermofina Digital®; range: 32°C to 43.9°C, accuracy: $\pm 0.1^\circ\text{C}$). Before each temperature recording, participants had a 15-min rest period in a sitting position. Sleepiness and fatigue were evaluated using subjective rating scales. The Karolinska Sleepiness Scale (KSS) (Akerstedt & Gillberg, 1990) was used to estimate subjective sleepiness. Participants rated their sleepiness on a scale from 1 to 9 (1 = “very alert”; 9 = “very sleepy”). Subjective fatigue was evaluated using a 100 mm Visual Analogical Scale (VAS). Participants were asked to “Describe how tired you feel now” ranging between “very tired” (0 mm) and “not at all tired” (100 mm). For more clarity, results for VAS were inverted for analysis, and figures were matched with KSS scores (higher scores reflecting more fatigue).

VOR was evaluated using an automatized rotatory chair. The subject was seated in the rotary chair, then immobilized using a harness, with the head held in place with a bite-bar. Each subject underwent two sequences of stimulation during each experimental session. All tests were carried out in complete darkness to avoid visual-vestibular interaction. The two sequences were identical except for the direction of rotation, which was reversed from one sequence to the next (randomized order) (Quarck et al. 2000). For each direction of rotation, the test

involved two stages: (1) an Earth vertical axis rotation (EVAR), the velocity step rising from 0 to 60°/s in 1 s during a 90-s period (per-rotatory stimulation); and (2) a second EVAR: the rotation was stopped after 1 s, causing a post-rotatory stimulation in the other direction for 90 s. Acceleration and deceleration of the chair stimulates the semicircular canals, causing a nystagmus to appear (canal-ocular reflex) with slow compensatory phases, i.e. in the opposite direction to the chair rotation, alternating with rapid anticomensatory phases. The maximal slow phase velocity of nystagmus (SPV) decreases exponentially over time. *Recording of horizontal eye movements*

Eye movements were recorded by video-oculography (Chronos Eye Tracker, Chronos Vision, Berlin) and were sampled at 100Hz. Each experimental session started and ended with a calibration using sequentially illuminating light emitting diodes. Eye movement velocity was calculated digitally using the two-point central difference algorithm with a step size of 50 ms (Bahill and McDonald 1983). From the eye velocity signal, the rapid anticomensatory phases were removed and replaced by a linear interpolation resulting in an SPV (Denise et al. 1996), then systematic checks were done and corrected manually as required. All subsequent analyses were performed on SPV.

For the pre- and post-rotatory stimulations, an exponential curve was fit on the SPV. The variables studied were the SPV and TC (s) of the exponential decrease in SPV. The TC was estimated as the time at which the area subtended by the SPV curve is equal to 63% of the total area subtended by the entire SPV curve (Denise et al. 1996). The (SPV) was the fastest slow phase, which was determined manually. The mean value of the TC was calculated from the values obtained during the four examinations: clockwise (CW) per- and post-rotatory, and counterclockwise (CCW) per- and post-rotatory. The CW and CCW data were pooled because there were no significant differences between the four examinations.

Statistical analysis

To identify the circadian rhythm and to demonstrate that the rhythm amplitude differed from 0, core temperature, KSS and fatigue, TC, and SPV were subjected to a repeated measures (RM) analysis of variance (ANOVA) for repeated measures with the factor “time of day”. When significant effects were detected by ANOVA, a post hoc analysis (Tukey’s test) was performed to compare the mean values recorded. Results for KSS and VAS in young

adults presented in the current study 1 are extracted from the 11 participants who underwent VOR testing in our previous study by Zouabi et al. all statistical analysis was then performed for these 11 young participants only.

For temperature data, a least-squares linear regression analysis using cosinor analysis was used to determine the best fit of a 24-hour period cosine function (Nelson et al., 1979): $Y(t_i) = M + A \cos(\omega t_i + \phi)$, where M is the MESOR (Median Estimating Statistic Of Rhythm which corresponds to the estimated mean level of the rhythm), A is the amplitude (equal to 0.5 of the peak-to-trough variation due to rhythmicity), and ϕ is the acrophase (clock time at the maximal level in circadian rhythm). Amplitudes in the results are presented as the peak to trough amplitude. The batyphase (clock time at the minimal level in circadian rhythm) occurs 12 hours before the acrophase. The existence of a sinusoidal circadian rhythm was confirmed or rejected on the basis of the 95% confidence interval.

The statistical tests were performed using Statistica Software (Statsoft, Tulsa, Oklahoma, USA), and all values are expressed as mean (\pm SD). Statistical significance was accepted at $p = 0.05$.

Results

Study 1

Temperature

Oral temperature in the 11 young adults displayed significant daily variations ($p < 0.001$). Lowest values were recorded at 6 AM ($35.81 \pm 0.37^\circ\text{C}$), and a plateau of temperature was observed from 2 PM to 10 PM. Post hoc analysis revealed that oral temperature values measured 6 AM were significantly lower than at 2 AM (36.16 ± 0.22 ; $p < 0.05$), 10 AM ($36.12 \pm 0.34^\circ\text{C}$; $p < 0.01$), 2 PM ($36.30 \pm 0.34^\circ\text{C}$; $p < 0.01$) and 6 PM ($36.29 \pm 0.40^\circ\text{C}$; $p < 0.01$) and 10 PM (36.30 ± 0.31 ; $p < 0.01$). Cosinor analysis calculated an acrophase at $6:25 \pm 2:35$ PM, a MESOR of $36.17 \pm 0.19^\circ\text{C}$, and an amplitude of $0.64 \pm 0.28^\circ\text{C}$ (Figure 1A).

Subjective sleepiness and fatigue

The KSS scores presented daily variations ($F = 10.25$; $p < .001$). The scores were highest at 6 AM (5.91 ± 1.44) and lowest at 10 AM (3.00 ± 1.21). The post-hoc analysis showed that the 6 AM KSS scores were statistically higher than at 10 AM (3.00 ± 1.21 ; $p < 0.001$); 2 PM (4.00 ± 1.48 ; $p < 0.005$); 6 PM (4.00 ± 1.86 ; $p < 0.01$), 10 PM (3.36 ± 0.98 ; $p < 0.001$). Moreover, scores at 2 AM (5.36 ± 1.82) was significantly higher than at 10 AM ($p < 0.01$) and 10 PM ($p < 0.05$). KSS score at 10 AM was lower than at 2 PM ($p < 0.05$) (Figure 1B).

The subjective fatigue scores showed variations throughout the day ($F = 7.81$; $p < .001$) regarding the following characteristics: the maximum score was recorded at 6 AM (7.10 ± 0.92 cm) and the minimum score at 10 AM (3.95 ± 1.18 cm). The post-hoc analysis showed that the 6 AM scores were statistically higher than at 10 AM ($p < 0.001$); 2 PM (4.93 ± 1.84 ; $p < 0.01$); 6 PM (4.62 ± 1.86 ; $p < 0.005$), 10 PM (4.65 ± 1.37 ; $p < 0.005$). Moreover, scores at 2 AM (5.98 ± 1.85) was significantly higher than at 10 AM ($p < 0.05$). KSS score at 10 AM was lower than at 2 PM ($p < 0.05$) (Figure 1C).

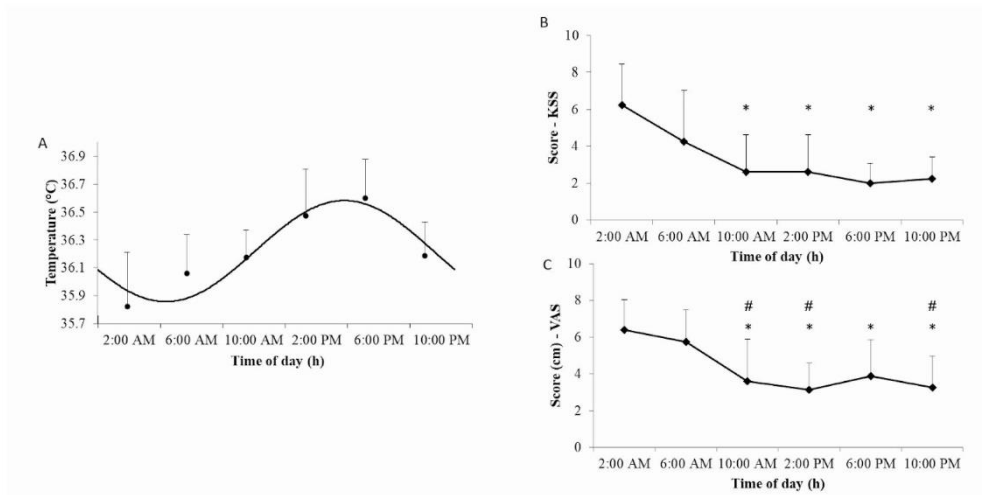


Figure 1: Oral Temperature in young adults (A): Best-fit curve between the experimental data (●) and the cosine curve (—) is shown (mean values). KSS (B) and VAS fatigue (C): effect of time of day on the score obtained in the questionnaire KSS subjective self-assessment of sleepiness and VAS subjective self-assessment of fatigue. *, #, and \$ respectively indicate a significant difference from scores recorded at 2:00 AM, 6:00 AM and 10 AM.

Vestibulo-ocular reflex

TC of the VOR showed variation throughout the day ($p < 0.005$), with a maximum TC at 6 AM (13.01 ± 3.40 s) (Figure 2A). Post hoc analysis indicated differences between 6 AM and 2 AM TC values (11.26 ± 3.05 s) ($p < 0.005$).

RM ANOVA did not reveal any effect of time of day on the SPV of the nystagmus ($p = 0.48$) (Figure (2B)).

Collinearity between subjective sleepiness and VOR time of day variation was controlled by adding KSS scores as covariable in the RM ANOVA model. In young adults, no significant interaction was found between repeated factor “time” and KSS scores for CT ($p=0.50$).

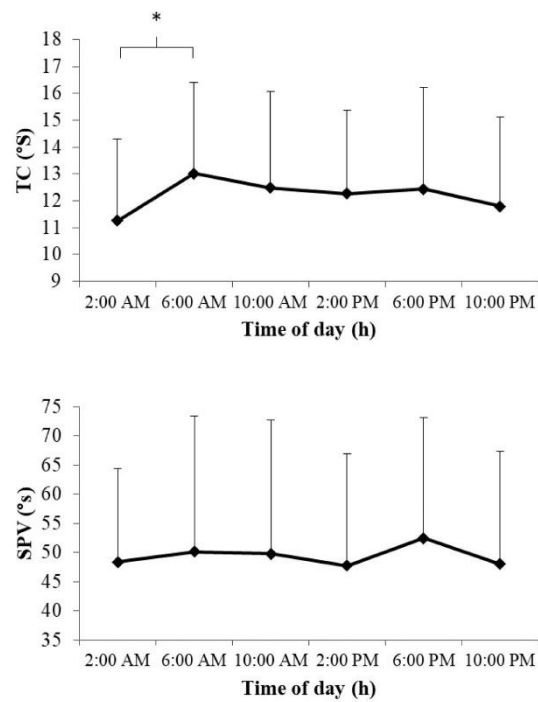


Figure 2: TC (A) and SPV (B) of the VOR as a function of time of day in young adults (n = 11). * indicates a significant difference.

Study 2

Temperature

Oral temperature displayed significant daily variations ($p < 0.001$). Lowest values were recorded at 2 AM. ($35.83 \pm 0.39^\circ\text{C}$), and a progressive increase throughout the day was observed until a peak value was reached at 6 PM. ($36.6 \pm 0.28^\circ\text{C}$). Post hoc analysis revealed that oral temperature values measured at 2 AM and 6 AM were significantly lower than at 2 PM ($36.46 \pm 0.24^\circ\text{C}$; $p < 0.05$) and 6 PM ($36.6 \pm 0.28^\circ\text{C}$; $p < 0.01$). In addition, oral temperature was lower at 10 AM ($36.18 \pm 0.20^\circ\text{C}$) than at 6 PM ($36.6 \pm 0.28^\circ\text{C}$; $p < 0.05$). Cosinor analysis

calculated an acrophase at $4:35 \pm 1:47$ PM, an amplitude of 0.73 ± 0.40 .°C, and a MESOR of 36.22 ± 0.17 °C (Figure 3A).

Subjective sleepiness and fatigue

Subjective sleepiness (KSS) and fatigue (VAS) scores showed significant differences at different times of the day ($p < 0.001$).

The KSS score was highest at 2 AM (6.25 ± 2.19) and lowest at 6 PM (2 ± 1.07). Post hoc analysis demonstrated a significant decrease between the highest KSS scores at 2 AM and scores recorded at 10 AM (2.63 ± 1.99), 2 PM (2.6 ± 1.99), 6 PM (2 ± 1.07), and 10 PM (2.25 ± 1.16) ($p < 0.001$). Moreover, we noted a strong tendency ($p = 0.06$) to report a decreased KSS score between 6 AM and 6 PM (Figure 3B).

VAS showed a minimum score at 2 PM (3.14 ± 1.46) and a maximum at 2 AM (6.39 ± 1.64). Post hoc analysis indicated a significant decrease in fatigue between 2 AM and 10 AM (3.61 ± 2.29 ; $p < 0.01$), 2 PM (3.14 ± 1.46 ; $p < 0.001$), 6 PM (3.89 ± 1.99 ; $p < 0.01$), and 10 PM (3.26 ± 1.71 ; $p < 0.001$) (Figure 3C). Fatigue at 6 AM was also higher than at 10 AM ($p < 0.05$), 2 PM ($p < 0.01$), and 10 PM ($p < 0.01$).

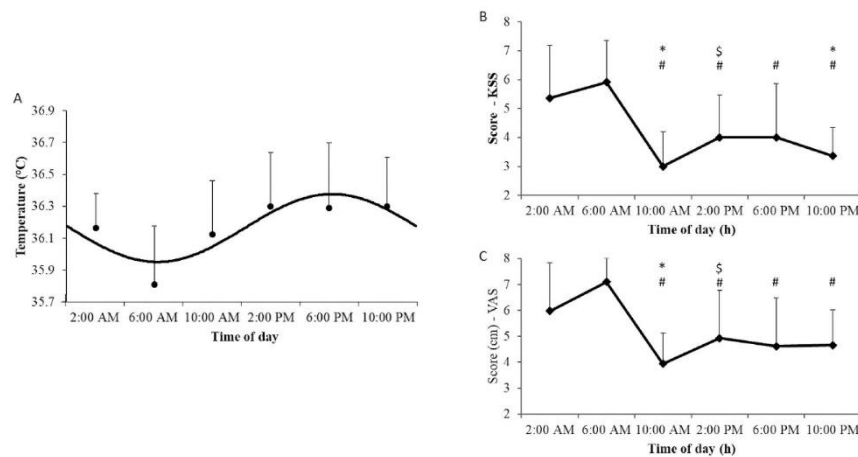


Figure 3: Oral temperature in older adults (A). Best-fit curve between the experimental data (●) and the cosine curve (—) is shown (mean values). KSS (B) and VAS fatigue (C) scores in older adults. * indicates a significant difference from scores recorded at 2 AM. # indicates a significant difference from scores recorded at 6 AM.

Vestibulo-ocular reflex

TC of the VOR displayed daily variation ($p < 0.05$). The lowest score was recorded at 2 AM (8.83 ± 2.98 s), and post hoc analysis indicated a significant increase between 2 AM and 6 AM (10.87 ± 3.09 s; $p < 0.05$) (Figure 4A).

SPV was also affected by time of day, with a minimum value at 2 AM (28.72 ± 8.93 °/s) and a maximum at 6 AM (35.38 ± 8.61 °/s). Post hoc analysis demonstrated a significant increase between measurements at 2 AM and 6 AM (35.38 ± 8.61 °/s ; $p < 0.01$), 10 AM (35.11 ± 8.90 °/s; $p < 0.01$), and 2 PM (35.02 ± 6.73 °/s; $p < 0.01$). (Figure 4B).

Collinearity between subjective sleepiness and VOR time of day variation was controlled by adding KSS scores as covariable in the RM ANOVA model. In older adults, no interaction was found for SPV and KSS ($p=0.57$). A quadratic effect of KSS ($p=0.013$) was found on “time” factor for TC in old adults, but a time of day effect remained significant. Post hoc showed a difference between TC at 2 AM and 2 PM (10.45 °/s).

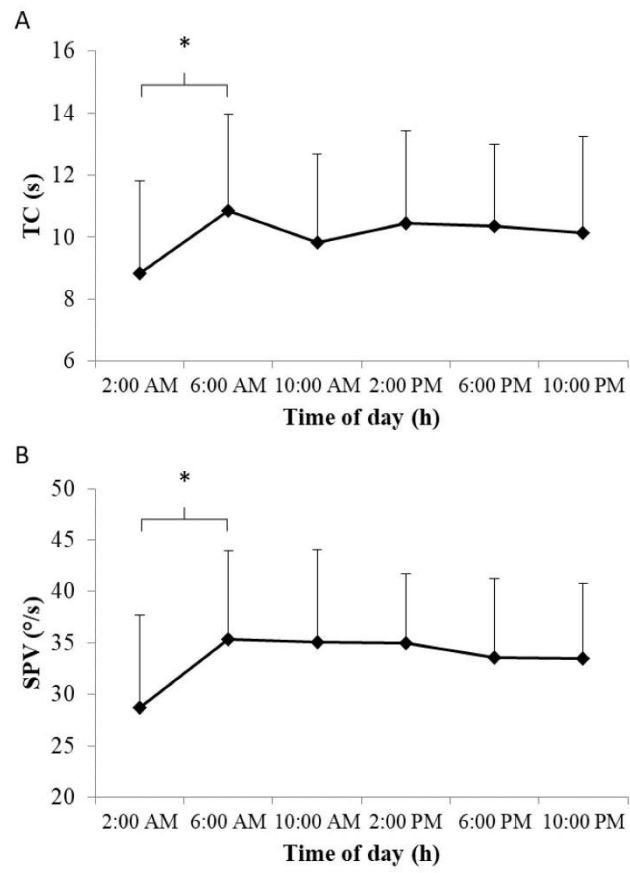


Figure 4: TC (A) and SPV (B) of the VOR as a function of time of day in older adults (n = 8). * indicates a significant difference.

Discussion

Our main finding is that VOR is not constant throughout the day. In young adults (study 1), its duration (TC) is longer at 6 AM and decreases at night, but the strength of the reflex (SPV) is not altered by the time of day. In older adults, both duration and strength of the reflex shows variation throughout the day, with a higher value in the early morning for TC and a low SPV value during the night compared to the rest of the day.

The novelty of this research lies in the presence of time of day variation in the VOR parameters, which is relevant for two fields, i.e. those of chronobiology and vestibular physiology. Results from the present study consolidate the sparse knowledge about vestibular function which displays, as most of the physiological functions of the body, time of day variation. Moreover, it provides a new approach to the study of VOR by adding a physiologic feature which can influence it.

Time of day variation of temperature, subjective fatigue and sleepiness.

Oral temperature was recorded as a control variable to ensure normal rhythmicity in our participants and avoid possible confounding factors. Young participants had a circadian rhythm in agreement with the literature (Atkinson et al. 1993; Kräuchi & Wirz-Justice 1994; Souissi et al. 2007a) and in accordance with persons having a neutral chronotype (Gauthier et al. 2001; Souissi et al. 2004; Souissi et al. 2007b). Although no comparison between participants of both studies have been done, we observed that older adults in Study 2 had an acrophase of temperature around 1h 34 min later, and the amplitude was twice as low as that in young participants. Such modification of rhythmicity has been demonstrated in older people (Czeisler et al. 1992).

As in young participants, subjective sleepiness and fatigue scores presented fluctuation throughout the day, being higher in the period when the trough of body temperature is likely to occur (Dijk & Czeisler 1995). Surprisingly, fatigue and sleepiness scores seemed to be low in older adults during the day. By contrast, low daytime sleepiness was expected in young adults. An explanation would be that young participants in our study were students in the physiotherapy department, and repetitive practice during the week coupled with daily classes would have made

them perceive higher sleepiness and fatigue. Altogether, these findings confirmed that all participants had stable circadian rhythms throughout the 6-week protocol, without deviating from their habitual rhythmicity.

Time of day variation of the VOR

These results show that VOR has time of day variation. Wolf et al (Wolf et al. 1990) found variation in SPV in young adults as a marker of VOR. This was not the case in the present study, since the variation of VOR was reflected by TC, which was not explored by Wolf et al. using caloric testing (Wolf et al. 1990). Caloric testing does not induce the same evocative stimulation as a rotatory chair, since it is far removed from a natural stimulation of the vestibular system (caloric test stimulates one side of the vestibular system, whereas EVAR or sinusoidal tests both stimulate and inhibit one side and the other, respectively). Moreover, Wolf et al. (1990) carried out 5 caloric tests in a 24-h period. Repeated stimulation of the inner ear usually produce an habituation of the VOR response. A repeated EVAR protocol has produced a decrease in VOR responses, specifically SPV responses (Clément et al. 2008; Clément et al. 2013). For this reason, we chose a “discontinuous” protocol, which imposes a rest period of 7 days between two test sessions, with a crossover design. Experimental conditions are less likely to be perfectly standardized throughout the experiment due to variation (climate conditions, lifestyle, etc.) during the entire study period. However, this type of protocol prevents the effects that the learning factor and fatigue can have on measurements. Moreover, the protocol has been demonstrated to be reliable for observing the diurnal variation of physiological function (Gauthier et al. 1997).

Based on results from the current study, we can form two hypotheses. The first would suppose that the decrease in VOR throughout the day is only due to fatigue, and that the pressure to sleep increases as the wake state becomes longer as the day progresses (Borbély 1982). Adenosine release in the brain during the day promotes the sleep state (Porkka-Heiskanen et al. 1997; McCarley 2007), and its accumulation could decrease neural activity in the cerebral region involved in VOR generation, such as the brainstem (see in (Bjorness & Greene 2009)). This study failed to support this hypothesis since a time of day variation still persists when KSS was added to the model as a covariable. Moreover, our group showed in a previous study that sleep deprivation increases, not decreases, VOR gain (Quarck et al. 2006).

The second hypothesis would be that the vestibular function exhibits a circadian rhythm directed by the bodyclock as in other physiological functions. This would not be surprising since vestibular nuclei are indirectly connected to the suprachiasmatic nuclei via the intergeniculate leaflet (Horowitz et al. 2004) as well as the visual pathways. A pathway between the vestibular nuclei and the posterior hypothalamus has been shown, the latter playing an important role in biological rhythmicity (Cavdar et al. 2001). Reciprocal connections between the vestibular nuclei and orexin neurons of the lateral hypothalamus have been highlighted; orexin neurons play a role in the sleep-wake cycle (Horowitz et al. 2005). We have previously postulated that these pathways can convey vestibular information to the biological clock to help circadian rhythm synchronization, since both vestibular stimulation (2G exposure) and loss drastically modify circadian rhythms (Fuller et al. 2002; Murakami et al. 2002; Martin et al. 2015; Martin et al. 2016). It is thus fair to consider that the biological clock can reciprocally influence vestibular responses through hypothalamic-vestibular neural pathways, generating a circadian rhythm of VOR responses. However, even if a time of day effect is demonstrated in the present study, the discontinual protocol employed in the present study involved different sleep episode between tests session. Given that throughout a 24 h day the circadian and sleep-wake homeostatic (sleep history) effects are confounded, results from the present study cannot fully conclude about a circadian modulation of VOR. Sleep history could have influence the observed time of day effect in this study.

Consequences of time of day variation of the VOR

VOR responses to EVAR can be characterized using two main parameters. The TC, which reflects the time duration of the VOR, corresponds to the progressive SPV decline. VOR TC is about 3 times longer than the TC of the activity the vestibular peripheral organ. This increase in TC results from central integration (Demer & Robinson 1983).

Circadian variation in vestibular function could have deleterious consequences. A decrease in TC in both young and old populations implies a decreased VOR time duration.

SPV was not affected by time of day in young adults, with nighttime values similar to daytime values. In older adults, SPV fell at night and rose in the morning. This decrease in SPV in older adults at night would cause image

motion on the retina, resulting in blurred vision during head movement. With related elderly vision troubles, this may have a considerable influence on postural control capabilities and locomotion, especially in older adults. VOR gain decreases with age (Chan et al. 2016). Evaluation of the horizontal canal function has indicated a better gain for persons between 70 and 80 years of age than those older than 80 years (Teggi et al. 2017). The diminution of the number of vestibular hair cells, intracellular anatomic changes, and electrophysiologic alterations with age are the mechanisms at the origin of the decline in the vestibular function in the elderly (Sloane et al. 1989). These deteriorations lead to decreased vestibular information integration and decreased vestibular reflex efficiency and can contribute to postural instability.

To the best of our knowledge, Jorgensen et al., (2012) conducted the only study on the effect of time of day on postural control in the elderly. Postural control was evaluated at 9 AM, 12:30 PM, and 4 PM by an instrumented force plate. Their results revealed that the confidence ellipse area, total sway area, and velocity-moment were significantly larger at 12:30 PM and 4 PM compared to the 9 AM measurements. Increased sleepiness throughout the day, general muscle fatigue, or daily changes in hormone secretions could be responsible for this time of day variation in postural control (Jorgensen et al. 2012). The present study provides another possible explanation regarding the vestibular contribution in equilibrium. The decrease in the VOR efficiency during the day can have a negative impact on postural control. The vestibular system being implicated in body orientation (Roy & Cullen 2004; Yoder & Taube 2009) and perception of verticality (Barra & Pérennou 2013), the time of day variation of the VOR could be linked to the decreased subjective visual vertical perception present in the evening, at least in young adults. Both vertical and body orientation perception being associated (Angelaki & Cullen 2008), the variation of the VOR with deteriorated performance in the late evening could heighten perception of the vertical decrease, and thus environmental perception by the individual.

Limitations

This study focused on VOR during an EVAR, only involving semicircular canals, and it did not evaluate the otolithic system. The main reason we only used EVAR was the time needed to complete the entire test. Moreover,

EVAR is not stressful and does not induce motion sickness. The otolithic system needs to be explored because of its strong implication in postural control through gravity information.

Additionally, the two studies were performed separately, and we did not choose to compare VOR values in young and older adults because of the unmatched number of participants. Although we can suppose that there was a decreased VOR in the elderly in the present study, a validated statistical comparison could have been of interest. Finally, the discontinual protocol infers that sleep at home between test sessions may have influence the time of day variation of the VOR observed in our study (despite the absence of association between KSS and VOR). More research on the circadian rhythms of the VOR using forced desynchronization or ultrashort sleep–wake schedule in a laboratory is needed to confirm these first results.

Conclusion

To conclude, the present study showed that vestibular function, through the VOR, had time of day variation with better responses in the morning and poorer responses at night. This was observed in young adults with variation in time duration of the VOR, and in older adults where both time duration and strength of the VOR were affected. This variation can have various implications at the functional level, with a higher risk of losing balance in the evening in older adults, with all the consequences it infers, such as falls. Moreover; this variation could have useful applications in rehabilitation: if VOR responses may vary, it could be useful to set up vestibular training sessions at times when responses are high, in the morning according our results. Future studies should consider this time of day variation in their protocol and aim to test all participant at the same time to avoid confounding effects of the variation in the VOR response.

Acknowledgment

Authors sincerely thank all participants for their participation to the study. We also thank Valérie Fong-Constans for English editing work. UMR-S 1075 COMETE : MOBILITES "Vieillesse, Pathologies, Santé" acknowledge the Normandy region and the Emergence program. This work was supported by the the Normandy region via "Emergence Program" under Grant 11P03919/11P03921.

Declaration of interest statement

The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

References

- Angelaki DE, Cullen KE. 2008. Vestibular system: the many facets of a multimodal sense. *Annu Rev Neurosci.* 31:125–150.
- Atkinson G, Coldwells A, Reilly T, Waterhouse J. 1993. A comparison of circadian rhythms in work performance between physically active and inactive subjects. *Ergonomics.* 36:273–281.
- Barra J, Pérennou D. 2013. Le sens de verticalité est-il vestibulaire ? *Neurophysiologie Clinique/Clinical Neurophysiology.* 43:197–204.
- Baxter C, Reilly T. 1983. Influence of time of day on all-out swimming. *Br J Sports Med.* 17:122–127.
- Bjorness TE, Greene RW. 2009. Adenosine and sleep. *Curr Neuropharmacol.* 7:238–245.
- Borbély AA. 1982. A two process model of sleep regulation. *Hum Neurobiol.* 1:195–204.
- Bougard C, Moussay S, Gauthier A, Espié S, Davenne D. 2009. Effects of waking time and breakfast intake prior to evaluation of psychomotor performance in the early morning. *Chronobiol Int.* 26:324–336.
- Cavdar S, Onat F, Aker R, Sehirlil U, San T, Yananli HR. 2001. The afferent connections of the posterior hypothalamic nucleus in the rat using horseradish peroxidase. *J Anat.* 198:463–472.
- Chan FM, Galatioto J, Amato M, Kim AH. 2016. Normative data for rotational chair stratified by age. *Laryngoscope.* 126:460–463.
- Clément G, Tilikete C, Courjon J-H. 2008. Retention of habituation of vestibulo-ocular reflex and sensation of rotation in humans. *Exp Brain Res.* 190:307–315.
- Clément G, Tilikete C, Courjon J-H. 2013. Influence of stimulus interval on the habituation of vestibulo-ocular reflex and sensation of rotation in humans. *Neurosci Lett.* 549:40–44.

- Czeisler CA, Dumont M, Duffy JF, Steinberg JD, Richardson GS, Brown EN, Sánchez R, Ríos CD, Ronda JM. 1992. Association of sleep-wake habits in older people with changes in output of circadian pacemaker. *Lancet*. 340:933–936.
- Demer JL, Robinson DA. 1983. Different time constants for optokinetic and vestibular nystagmus with a single velocity-storage element. *Brain Res*. 276:173–177.
- Dijk DJ, Czeisler CA. 1995. Contribution of the circadian pacemaker and the sleep homeostat to sleep propensity, sleep structure, electroencephalographic slow waves, and sleep spindle activity in humans. *J Neurosci*. 15:3526–3538.
- Duffy JF, Dijk DJ, Klerman EB, Czeisler CA. 1998. Later endogenous circadian temperature nadir relative to an earlier wake time in older people. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 275:R1478.
- Duffy JF, Zitting K-M, Chinoy ED. 2015. Aging and Circadian Rhythms. *Sleep Medicine Clinics*. 10:423–434.
- Dupont Rocher S, Bessot N, Sesboüé B, Bulla J, Davenne D. 2015. Circadian Characteristics of Older Adults and Aerobic Capacity. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*.
- Fuller PM, Fuller CA. 2006. Genetic evidence for a neurovestibular influence on the mammalian circadian pacemaker. *J Biol Rhythms*. 21:177–184.
- Fuller PM, Jones TA, Jones SM, Fuller CA. 2002. Neurovestibular modulation of circadian and homeostatic regulation: Vestibulohypothalamic connection? *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 99:15723–15728.
- Gauthier A, Davenne D, Gentil C, Van Hoecke J. 1997. Circadian rhythm in the torque developed by elbow flexors during isometric contraction. Effect of sampling schedules. *Chronobiol Int*. 14:287–294.
- Gauthier A, Davenne D, Martin A, Cometti G, Van Hoecke J. 1996. Diurnal rhythm of the muscular performance of elbow flexors during isometric contractions. *Chronobiol Int*. 13:135–146.
- Gauthier A, Davenne D, Martin A, Van Hoecke J. 2001. Time of day effects on isometric and isokinetic torque developed during elbow flexion in humans. *European journal of applied physiology*. 84:249–252.
- Gubin DG, Gubin GD, Waterhouse J, Weinert D. 2006. The Circadian Body Temperature Rhythm in the Elderly: Effect of Single Daily Melatonin Dosing. *Chronobiology International*. 23:639–658.
- Halmagyi GM, Curthoys IS, Aw ST, Todd MJ. 1993. The human vestibulo-ocular reflex after unilateral vestibular deafferentation - The results of high-acceleration impulsive testing. In: *The vestibulo-ocular reflex and vertigo*. Raven Press. New York: Sharpe JA, Barber HO; p. 45–54.
- Hofman MA. 2000. The human circadian clock and aging. *Chronobiol Int*. 17:245–259.
- Horne JA, Ostberg O. 1976. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol*. 4:97–110.
- Horowitz SS, Blanchard J, Morin LP. 2005. Medial vestibular connections with the hypocretin (orexin) system. *The Journal of Comparative Neurology*. 487:127–146.
- Horowitz SS, Blanchard JH, Morin LP. 2004. Intergeniculate leaflet and ventral lateral geniculate nucleus afferent connections: An anatomical substrate for functional input from the vestibulo-visuomotor system. *The Journal of comparative neurology*. 474:227–245.

- Ilmarinen J, Ilmarinen R, Korhonen O, Nurminen M. 1980. Circadian variation of physiological functions related to physical work capacity. *Scand J Work Environ Health*. 6:112–122.
- Jorgensen MG, Rathleff MS, Laessoe U, Caserotti P, Nielsen OBF, Aagaard P. 2012. Time-of-day influences postural balance in older adults. *Gait Posture*. 35:653–657.
- Kräuchi K, Wirz-Justice A. 1994. Circadian rhythm of heat production, heart rate, and skin and core temperature under unmasking conditions in men. *Am J Physiol*. 267:R819-829.
- Little MA, Rummel JA. 1971. Circadian variations in thermal and metabolic responses to heat exposure. *J Appl Physiol*. 31:556–561.
- Martin T, Gauthier A, Ying Z, Benguigui N, Moussay S, Bulla J, Davenne D, Bessot N. 2018. Effect of sleep deprivation on diurnal variation of vertical perception and postural control. *Journal of Applied Physiology*. 125:167–174.
- Martin T, Mauvieux B, Bulla J, Quarck G, Davenne D, Denise P, Philoxène B, Besnard S. 2015. Vestibular loss disrupts daily rhythm in rats. *J Appl Physiol*. 118:310–318.
- Martin T, Moussay S, Bulla I, Bulla J, Toupet M, Etard O, Denise P, Davenne D, Coquerel A, Quarck G. 2016. Exploration of Circadian Rhythms in Patients with Bilateral Vestibular Loss. *PLoS ONE*. 11:e0155067.
- McCarley RW. 2007. Neurobiology of REM and NREM sleep. *Sleep Med*. 8:302–330.
- Murakami DM, Erkman L, Hermanson O, Rosenfeld MG, Fuller CA. 2002. Evidence for vestibular regulation of autonomic functions in a mouse genetic model. *Proceedings of the National Academy of Sciences*. 99:17078.
- Nelson W, Tong YL, Lee JK, Halberg F. 1979. Methods for cosinor-rhythmometry. *Chronobiologia*. 6:305–323.
- Porkka-Heiskanen T, Strecker RE, Thakkar M, Bjorkum AA, Greene RW, McCarley RW. 1997. Adenosine: a mediator of the sleep-inducing effects of prolonged wakefulness. *Science*. 276:1265–1268.
- Portaluppi F, Touitou Y, Smolensky MH. 2008. Ethical and methodological standards for laboratory and medical biological rhythm research. *Chronobiol Int*. 25:999–1016.
- Quarck G, Ventre J, Etard O, Denise P. 2006. Total sleep deprivation can increase vestibulo-ocular responses. *J Sleep Res*. 15:369–375.
- Reilly T, Bambaiechi E. 2003. Methodological Issues in Studies of Rhythms in Human Performance. *Biological Rhythm Research*. 34:321–336.
- Reilly T, Brooks GA. 1982. Investigation of circadian rhythms in metabolic responses to exercise. *Ergonomics*. 25:1093–1107.
- Reilly T, Robinson G, Minors DS. 1984. Some circulatory responses to exercise at different times of day. *Med Sci Sports Exerc*. 16:477–482.
- Roy JE, Cullen KE. 2004. Dissociating self-generated from passively applied head motion: neural mechanisms in the vestibular nuclei. *J Neurosci*. 24:2102–2111.
- Sloane PD, Baloh RW, Honrubia V. 1989. The vestibular system in the elderly: clinical implications. *Am J Otolaryngol*. 10:422–429.
- Souissi N, Bessot N, Chamari K, Gauthier A, Sesboüé B, Davenne D. 2007a. Effect of Time of Day on Aerobic Contribution to the 30-s Wingate Test Performance. *Chronobiology International*. 24:739–748.

- Souissi N, Bessot N, Chamari K, Gauthier A, Sesboué B, Davenne D. 2007b. Effect of time of day on aerobic contribution to the 30-s Wingate test performance. *Chronobiol Int.* 24:739–748.
- Souissi N, Gauthier A, Sesboué B, Larue J, Davenne D. 2004. Circadian rhythms in two types of anaerobic cycle leg exercise: force-velocity and 30-s Wingate tests. *Int J Sports Med.* 25:14–19.
- Teggi R, Trimarchi M, Gatti O, Fornasari F, Bussi M. 2017. Decrease of Horizontal Canal Vestibulo-Oculomotor Reflex Gain in the Elderly with Dysequilibrium without Lifetime Vertigo. *ORL J Otorhinolaryngol Relat Spec.* 79:178–184.
- Weinert D. 2000. Age-dependent changes of the circadian system. *Chronobiology international.* 17:261–283.
- Weitzman ED, Moline ML, Czeisler CA, Zimmerman JC. 1982. Chronobiology of aging: temperature, sleep-wake rhythms and entrainment. *Neurobiol Aging.* 3:299–309.
- Williams E. 1949. Experimental Designs Balanced for the Estimation of Residual Effects of Treatments. *Aust J Chem.* 2:149–168.
- Wolf M, Ashkenazi IE, Leventon G. 1990. Circadian variation of nystagmus in healthy and sick subjects. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 116:221–223.
- Yamaji K, Sakamoto H, Nakaguchi M, Kitamura K, Shephard RJ. 1981. Biological rhythms of PWC170 and maximal oxygen intake. *J Hum Ergol (Tokyo).* 10:213–219.
- Yoder RM, Taube JS. 2009. Head Direction Cell Activity in Mice: Robust Directional Signal Depends on Intact Otolith Organs. *Journal of Neuroscience.* 29:1061–1076.
- Zee DS, Hain TC. 1993. Otolith-Ocular Reflexes. In: *the Vestibulo-Ocular Reflexe and Vertigo.* Raven Press. New York: James A. Sharpe and Hugh O. Barber; p. 69–78.
- Zouabi A, Quarck G, Martin T, Grespinet M, Gauthier A. 2016. Is there a circadian rhythm of postural control and perception of the vertical? *Chronobiology International.* 33:1320–1330.

Annexe 2

Effect of vestibular stimulation using rotatory chair in human rest/activity rhythm Pasquier et al., (en révision dans la revue Chronobiology International)

Effect of vestibular stimulation using a rotatory chair in human rest/activity rhythm

Florane Pasquier^{a*}, Nicolas Bessot^a, Tristan Martin^a, Antoine Gauthier^a, Jan Bulla^{b, c}, Pierre Denise^a, Gaëlle
Quarck^a

^a Normandie Univ, UNICAEN, INSERM, COMETE, GIP CYCERON, 14000 Caen, France

^b Department of Mathematics, University of Bergen, Bergen, Norway

^c Department of Psychiatry and Psychotherapy, University Regensburg, Regensburg, Germany

* Corresponding author at:

Florane Pasquier, Ph.D student

E-mail address: florane.pasquier@unicaen.fr phone: +33 (0)2.31.56.82.14 fax: +33 (0)2.31.56.82.19

Effect of vestibular stimulation using a rotatory chair in human rest/activity rhythm

Abstract

The vestibular system is responsible for sensing every angular and linear head accelerations, mainly during periods of motor activity. Previous animal and human experiments showed biological rhythms disruptions in small rodents exposed to hypergravity environment, but also in patients with bilateral vestibular loss compared to control population. This raised the hypothesis of the vestibular afferents influence on the circadian rhythm synchronization. The present study aimed to test the impact of vestibular stimulation induced by a rotatory chair on the rest/activity rhythm in human subjects. Thirty-four healthy adults underwent both sham (SHAM) and vestibular stimulation (STIM) sessions. An off-vertical axis rotation on a rotatory chair was used to ecologically stimulate the vestibular system by head accelerations. Rest/activity rhythm was continuously registered by actigraphy. The recording started one week before the first session (BASELINE), continued the week between the two sessions and one week after the second session. Vestibular stimulation caused a significant decrease of the average activity level on the evening following the vestibular stimulation. A significant phase advance of the rest/activity rhythm occurred two days after the vestibular stimulation session. Moreover, the level of motion sickness symptoms increased significantly after the vestibular stimulation. The present study confirms previous results about the effect of vestibular stimulation and the role of vestibular afferents on the circadian biological rhythmicity. Our results support the hypothesis of the implication of vestibular afferents as non-photic stimuli on the circadian rhythms.

Keywords

Actigraphy; circadian rhythms; motor activity; rest/activity rhythm; vestibular system

Introduction

All mammal organisms display daily changes over a 24 hour-period. Thus, all physiological function such as temperature, rest/activity cycle or hormonal secretions show circadian variations (Haffen 2009) which are essential to prepare the body for the daily activities and night time rest. Mammals' central biological clock in charge of the genesis and maintenance of the biological rhythms is located in the suprachiasmatic nuclei of the hypothalamus (Stephan & Zucker 1972; Inouye & Kawamura 1979). It needs to be trained daily to synchronize and keep circadian rhythms in line with its environmental time. That can be mainly achieved through the day/night alternance, transmitting a photic information directly to the central biological clock through the visual system (Moore & Silver 1998). If light represents the main stimulus for entraining mammalian circadian rhythms (Zordan et al. 2001; Duffy & Wright 2005), non-photoc stimuli, such as physical activity and social activities, have proved to effectively synchronize circadian rhythms in humans (Barger et al. 2004; Mistlberger & Skene 2004).

Recent literature raises the hypothesis that vestibular afferents could influence the circadian timing system. The vestibular system, located in the inner ear, is composed of three semi-circular canals and two otolithic organs respectively responsible for angular and linear head accelerations detection. It is principally involved in postural control and gaze stabilization during locomotion (Peterson & Richmond 1988; Grossman et al. 1989). A continuous change in canalar and otolithic information is integrated by the central nervous system, during the day when head accelerations in space occur. This information is mostly reduced to an uncommon change in otolithic organs' activity during the night period. Thus, the vestibular system works in line with human activity, particularly with motor activity. This functioning raises the question of the potential implication of the vestibular system as a synchronizer of biological rhythms.

Although the true nature of the mechanism remains unknown, anatomical evidences, which could explain links between the vestibular system and the circadian timing system, were demonstrated in rodents. Cavdar et al., (2001) reported vestibular projections from medial and lateral vestibular nuclei to the posterior hypothalamic nucleus. Reciprocal projections between the medial vestibular nucleus and the orexin neurons involved in the sleep/wake cycle were demonstrated in rodents (Horowitz et al. 2005). The paradigms using hypergravity environment reinforce anatomical observations. Chronic 2G centrifugation caused a robust c-Fos expression in

the NSC of the hypothalamus in wildtype mice compared to het mice (otoconia deficient) (Fuller et al. 2004). This study confirmed the role of the otolithic organs in the mammalian circadian system.

Chronic 2G centrifugation induces a loss of circadian rhythmicity which generally occurred from one day to one week, as observed in mouse, dog and squirrel monkey (Oyama et al. 1971; Oyama 1975; Fuller 1985; Murakami et al. 2002; Holley et al. 2003). At the reverse, body temperature rhythm disruptions were not reported in het mice exposed to 2G (Fuller et al. 2002). Also, animal studies demonstrated that the vestibular macular gravity receptors influence the intrinsic circadian biological clock period and the period-altering response to changes in tonic light intensity (Fuller & Fuller 2006). The loss of vestibular functions in animals and in humans with bilateral vestibular loss also caused circadian rhythms changes, with a total loss of circadian rhythms of temperature, locomotor activity in animals (Martin et al., 2015), and altered the rest/activity cycle, temperature and cortisol variations in humans (Martin et al., 2016). These results support the hypothesis of the involvement of the vestibular inputs in the circadian rhythm regulation.

In humans, vestibular stimulation through swinging demonstrated an accelerated effect in the wake/sleep transition and highlighted sleep consolidation during napping (Bayer et al. 2011). Otolith stimulation induced by accelerated linear bed movements seems to have a potential effect on drowsiness (Woodward et al. 1990; Crivelli et al. 2016). Positive effects of the vestibular stimulation on the wake/sleep transition were recently confirmed in mouse (Kompotis et al. 2019). Even though vestibular stimulation can modulate sleep parameters such as sleep latency or the wake/sleep transition, the impact of the vestibular stimulation on the rest/activity rhythm has not been tested.

The present study aimed to evaluate the impact of vestibular stimulation, using a rotatory chair, on the rest/activity rhythm of young healthy adults. The rotatory chair enables the stimulation of the semi-circular canals and the otolith organs. It is a standard clinical examination used by physiologists and clinicians to test the vestibular function. This method reproduces the natural stimulation of the vestibular system, unlike the caloric vestibular stimulation. Our objective is to demonstrate that the vestibular stimulation induced by a rotatory chair is able to modify the rest/activity rhythm in human.

Materials and methods

Subjects

Thirty-four healthy adults (aged $23,32 \pm 2.57$ years; 13 women and 21 men) were recruited. The protocol was approved by an ethics committee and conducted in accordance with current national and international laws and regulations governing the use of human subjects (Declaration of Helsinki II) and complied with the ethical and methodological standards for laboratory and medical human biological rhythm research (Portaluppi et al. 2008). All participants provided written informed consent after having been explained the study procedures in detail. The subjects presented vestibular or sleep disorders, and night workers or shift workers were excluded. The participants' chronotype was determined using the Horne and Östberg Morningness-Eveningness Questionnaire. Twenty-four participants were of « intermediate » chronotype, three were of « moderate morning » type, five were of « moderate evening » type, one was of « definitely morning » type and one was of « definitely evening » type (Horne & Ostberg 1976).

Vestibular stimulation

The subjects were seated in a rotatory chair, then immobilized using a harness. Each subject underwent a sham session (SHAM) and a stimulation session (STIM) in a counterbalanced order. The two sessions were carried out in the late afternoon (6 p.m.), on the same day of the week, and at the same hour to avoid any diurnal or weekly variations (Zouabi et al. 2016). During the STIM session, the vestibular stimulation was divided into two sequences. During the first trial, the chair moved in an Off Vertical Axis Rotation (OVAR) for ten minutes in a clockwise direction. After a two-minute break, they underwent a second OVAR phase that lasted ten minutes in counterclockwise direction. The order of direction (clockwise, counterclockwise) was counterbalanced. During the OVAR a tilt angle of 15° and a rotational velocity of $60^\circ/\text{s}$ were chosen in order to make the examination moderately nauseogenic (Denise et al. 1996). The velocity step was rising from 0 to $60^\circ/\text{s}$ in 1 second. The OVAR was used to naturally stimulate the semi-circular canals and otolith organs by linear and angular head accelerations. Semi-circular canals were stimulated by the velocity step and the otoliths by the tilt angle. We have change the rotation direction (clockwise, counterclockwise) to stimulate both right and left horizontal semi-circular canal of the vestibular system. The horizontal semicircular canal on the right side of the head is activated during right horizontal acceleration while the contralateral canal on the left side is inhibited (Baloh & Honrubia 2011)

During the SHAM session the rotatory chair didn't move and was not inclined to avoid any vestibular stimulation. All sessions were carried out in complete darkness to avoid visual stimulation.

Actigraphy measure

Actigraphy was measured continuously one week before the first session (BASELINE), the week between the first and second sessions, and one week after the second session. Each subject wore an actigraph (Motion Watch 8 ®, Neurotechnology, Cambridge, UK) on the non-dominant hand during all three weeks of the protocol, except when showering or swimming. An accelerometer placed on the actigraph allowed the body movements to be accurately recorded. The amount of time per 1-min period in which the level of the signal produced in response to movement was above a 0.1G threshold was recorded. They were also asked to complete their daily sleep schedule including bedtime, estimated sleep onset, wake times, and nighttime awakenings.

Data analysis

Six subjects withdrew from the protocol. They were excluded from all statistical analysis. We have excluded them from our analysis as they have stopped the stimulation. They pressed the panic button when the stimulation took place on account of high level of motion sickness symptoms. Thus, the stimulation received was not similar to other participants.

Two participants were also withdrawn from rest/activity rhythm analysis, and from actigraphic estimates of sleep/wake cycle analysis due to a dysfunction of the actigraph.

Rest/activity rhythm

The average activity level measured between 4:00 p.m. and 12:00 p.m. after the three conditions (BASELINE, SHAM, STIM) was compared to evaluate the short-term effects of the vestibular stimulation.

The rest/activity rhythm was analyzed with the cosinor method. To capture the condition effect of the actigraph variables, we selected a generalized nonlinear least squares regression approach. More specifically, we used the common cosinor function parameterized by

$$Y(t) = \text{mesor} + \text{ampl} \cdot \cos\left(\frac{(t - \text{phase}) \cdot 2 \cdot \pi}{p}\right)$$

The interpretation of the parameters of this function is as follows.

mesor: the average level

ampl: amplitude (acrophase – mesor). Acrophase is defined as the peak activity level.

phase: the time of the acrophase.

P: Period of the rhythm.

Actigraphic estimates of sleep/wake cycle

The data were analyzed by motionwatch MotionWare Software (Cambridge Neurotechnology Ltd., Cambridge, UK). The following data were selected for data analysis: wake-up time, bedtime, assumed sleep time, sleep efficiency and sleep fragmentation. The L5: least active 5-hour period, and M10: most active 10-hour period were provided by the Non-Parametric Circadian Rhythm Analysis (NPCRA) (Van Someren et al. 1999).

Motion sickness measure

Motion sickness symptoms were assessed using the Graybiel scale form (Graybiel et al. 1968). They were measured before (pre-tests) and after (post-tests) SHAM and STIM sessions. The measures were repeated one hour (post-tests +1h), two hours (post-tests +2h), twenty-four hours (post-tests +24h), and forty-eight hours (post-tests +48h) after the two sessions.

Statistical analysis

Because of the disparities from both the normality assumption and the homoscedasticity and sphericity, we performed multifactorial non-parametric analyses of variance for repeated measures (Brunner et al. 2002) for

several variables. The methods used are implemented in the R package nparLD (Noguchi et al. 2012). This non-parametric analysis technique is particularly suited to data with repeated measures in factorial experiments and served for examining the effects and possible interactions of the repeated factors condition (with levels BASELINE, SHAM, STIM) and time (with levels pre-tests, post-tests, post-tests+1h, post-tests+2h, post-tests+24h, post-tests+48h) or day (next day, two days) depending on the variable. We shall follow the same logic for our analysis. First, we fitted a full model for the “ld.f2” design. If a significant effect was indicated by the Wald statistic, we proceeded the second step with post-hoc testing by means of Wilcoxon tests. The p-values of the post-hoc testing were adjusted by Holm’s method in order to account for multiple comparisons. Furthermore, we carried out a unifactorial non-parametric variance analysis for repeated measures using the “ld.f1” design for the average activity measured at the end of day one between 4:00 p.m. and midnight. The predictor variable was the repeated factor condition (with levels BASELINE, SHAM, STIM), and as described above Wilcoxon’s test served for post-hoc analysis.

Concerning the cosinor analysis, we evaluated the condition effects (BASELINE, SHAM, STIM) by adding progressively (one by one) these effects on mesor values, amplitude and phase. In order to evaluate which model is best appropriate for the data analysis, we considered various model specifications and compared them by means of the model selection criteria Akaike Information Criterion (AIC), Bayesian Information Criterion (BIC), and the Likelihood Ratio Tests (LRT) (Pinheiro & Bates 2000). In the results section, we present parameter estimation results only for the best model, that is the model which couldn’t be improved by adding any effects. More specifically, the core statistical result presented in addition to AIC and BIC is a model comparison based on LRT. We show the values of this statistic and associated p value. When the LRT indicated a significant effect of a variable, the coefficients of the model were further examined and represented as the t and p values associated with each variable tested. Probability (p) values of less than 0.05 were assumed to indicate statistical significance.

Results

Rest/activity rhythm

The average activity levels measured in the evening after BASELINE, SHAM and STIM conditions demonstrated a significant condition effect ($p < 0.01$). The post-hoc analysis revealed a significant decrease after the STIM condition (161.71 ± 45.73) compared with the SHAM (207.97 ± 86.86) condition (Figure 1).

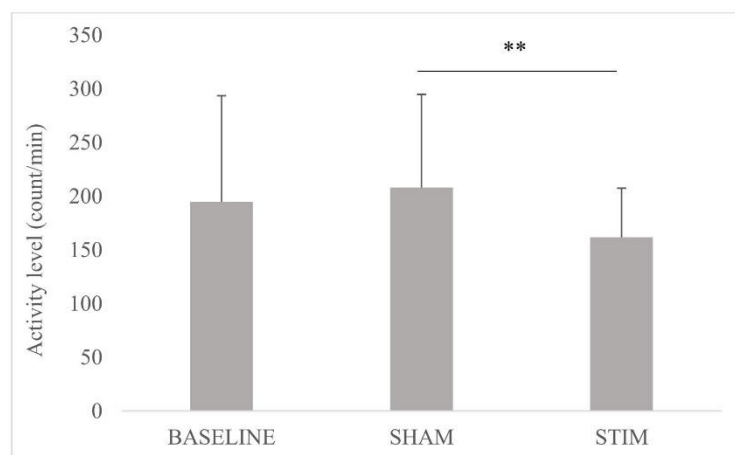


Figure 1: Average activity level (score \pm SD) for the three conditions (BASELINE, SHAM, STIM). ** $p < 0.01$.

The statistical analysis revealed a significant phase advance ($p < 0.001$) of the rest/activity rhythm acrophase by 1.15 h in the STIM condition (3:22 p.m) compared to the BASELINE and SHAM conditions (4:37 p.m.), two days after the session (Figure 2). The circadian amplitude (123.31 ± 5.48) and mesor (146.59 ± 3.89) gave similar results, regardless of the condition. The analysis has not proven any significant effect on the day following the sessions ($p = 0.39$).

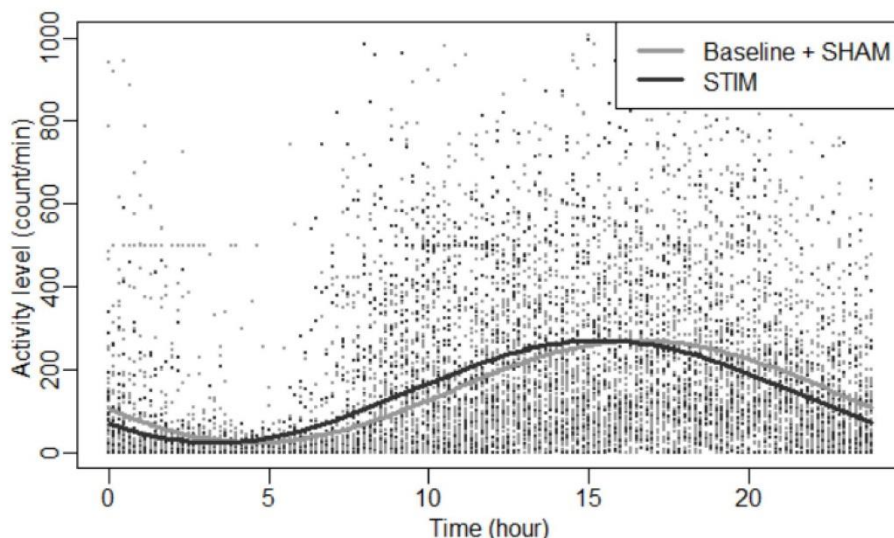


Figure 2: Rest/activity cosinor curves for STIM (black) and (BASELINE + SHAM) (grey) conditions. A significant phase advance (1.15 h) is observed in STIM condition (3:22 p.m), compared to (BASELINE + SHAM) (4:37 p.m.). Mesor (146.59 ± 3.89) and amplitude (123.31 ± 5.48) did not differ in the three conditions.

Table 1 shows all models fitted to the data. The models are categorized by increasing complexity, starting with the “null model”, only consisting of a constant. The columns show (from left to right) the model name, the number of degrees of freedom (df) of the model, the AIC, the BIC, the log-likelihood (loglik), the models tested by a LRT, the statistic of the LRT, and the p-value of the LRT. This table reads as follows. The lower values of AIC and BIC indicate the best model. Both criteria favor the third model, which incorporates a phase effect in the STIM condition.

Table 1. Parameters of the circadian rhythm of the rest/activity, two days after the BASELINE, SHAM and STIM conditions.

	df	AIC	BIC	loglik	LRT	p-value
Null model (constant)						
Session effect: none	3	137915,9	137937,8	-68954,95		
Cosinor model						
Session effect: none	5	137511,0	137547,5	-68750,53	408,8525	< 0,001
Cosinor model						
STIM session effect: phase	6	137500,8	137544,5	-68744,40	12,2533	< 0,001
Cosinor model						
STIM session effect: phase						
SHAM session effect: phase	7	137499,4	137550,4	-68742,68	3,4464	0,0634

Actigraphic estimates of sleep/wake cycle

Vestibular stimulation did not affect the sleep habits, wake-up time (condition $p = 0.29$; day $p = 0.09$; condition*day $p = 0.09$) and bedtime (condition $p = 0.38$; day $p = 0.38$; condition*day $p = 0.92$) and therefore did not show any significant effects. Likewise, the assumed sleep time (condition $p = 0.87$; day $p = 0.67$; condition*day $p = 0.34$), sleep efficiency (condition $p = 0.25$; day $p = 0.89$; condition*day $p = 0.30$) and sleep fragmentation (condition $p = 0.43$; day $p = 0.26$; condition*day $p = 0.34$) did not differ, no matter the conditions. The L5 (condition $p = 0.72$; day $p = 0.42$; condition*day $p = 0.91$) and M10 (condition $p = 0.23$; day $p = 0.53$; condition*day $p = 0.71$) measured after BASELINE, SHAM and STIM conditions did not show significant differences. Each analysis includes both the first and second day after each condition.

Motion sickness symptoms

The statistical analysis of motion sickness symptoms measured by the graybiel scale demonstrated a significant interaction between condition (SHAM, STIM) and time (pre-tests, post-tests, post-tests +1h, post-tests +2h, post-tests +24h, post-tests +48h) factors ($p < 0.001$). In the STIM condition post-hoc showed a significant increase of motion sickness symptoms between the post-tests (3.04 ± 4.49) and the pre-tests (0.57 ± 1.07), post-tests +1h (0.92 ± 1.72), post-tests +2h (1.21 ± 1.84), post-tests +24h (0.31 ± 1.23), and post-tests +48h (0.27 ± 1.19) (Figure 3).

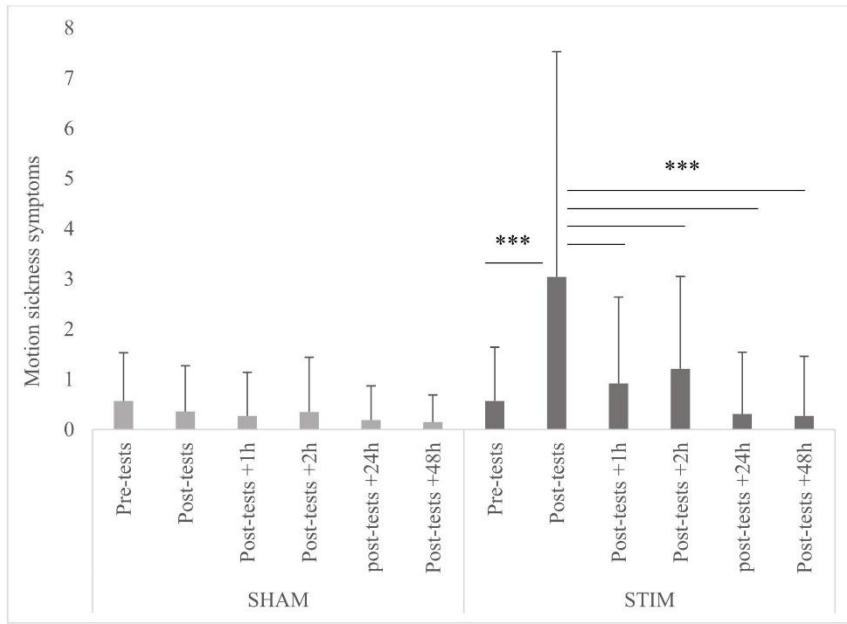


Figure 3: Mean motion sickness level (score \pm SD) for SHAM and STIM sessions for pre-tests, and post-tests (+1h, +2h, +24h, +48h) measures. *** $p < 0.001$.

Discussion

The present study aimed at investigating the impact of vestibular stimulation induced by a rotatory chair on the rest/activity rhythm recorded by actigraphy. The main results demonstrated a decrease of the average activity level measured after vestibular stimulation by comparing the SHAM condition. In addition, it revealed a significant phase advance on the second day after the vestibular stimulation session has been done. However, the vestibular stimulation did not influence actigraphic estimates of sleep/wake cycle. Motion sickness symptoms increased significantly after the vestibular stimulation.

Our results showed a decreased activity level on the evening following the vestibular stimulation. This result reinforces the hypothesis of the implication of vestibular afferents on the rest/activity rhythm in human by modulating the motor activity rhythm. It corroborates similar findings about the increase of motor activity level in patients with bilateral vestibular loss during the rest period (Martin et al., 2016). The literature demonstrated that swinging stimulation release anxiety and stress by decreasing the heart rate, blood pressure, and cortisol level (Kumar, Archana, & Mukkadan, 2014; Snyder et al., 2001). We assume that the relaxing effect of vestibular stimulation could explain the decrease of activity level following the stimulation. The increased symptoms of motion sickness caused by vestibular stimulation represent an alternative explanation to the decrease of activity level. The participants felt nauseous and drowsy, so they naturally reduced their movements.

The current study showed that a significant phase advance of the rest activity rhythm occurred after the late afternoon vestibular stimulation. This result supports the hypothesis about the potential effect of vestibular stimulation on the circadian rhythms. Until now, the literature paid particular attention to the effect of physical activity on circadian rhythms. Regular physical training activity in individuals working at night maintains biological rhythmicity (Mauvieux et al. 2007). Early evening aerobic exercise can cause a significant phase advance of melatonin secretion in comparison with a non-exercise group (Buxton et al. 2003). Conversely, late night exercise caused a phase delay of melatonin (Barger et al. 2004). The vestibular system is thus more solicited in activity periods, and particularly during physical activity. The phase advance caused by vestibular stimulation in the current study suggests that the effect of physical activity on circadian rhythmicity can be, at least partially, conveyed through the vestibular system. Even though mechanisms are not clearly understood macular gravity

receptors seem to be involved in the regulation of the biological rhythms by vestibular afferents (Fuller et al. 2002; Fuller & Fuller 2006). The phase advance effect of the rest activity rhythm occurred two days after the stimulation session. These results were unexpected since the majority of previous studies which investigated the acute impact of the exercise session, mostly focused on the effect on the day following the exercise session (Buxton et al. 2003; Baehr et al. 2003). Moreover, the above mentioned studies in humans mainly focused on a biological variable such as melatonin, but we can expect a different response of the circadian timing system to non-photic stimulus among the studied circadian rhythms. Indeed, Yamanaka et al. (2010) observed a different resynchronization of the sleep/wake schedule and melatonin to a same exercise stimulus. These authors hypothesized that a different entrainment to non-photic stimuli occurred for the sleep/wake cycle when compared to melatonin. Additionally, the vestibular stimulation induced by the rotatory chair is different from the natural stimulation caused by the participant's movements. Our repetitive stimulation is unusual and certainly non-optimal, which would help explain the delay effect.

This study would therefore constitute the primary step concerning the possibility of using vestibular stimulation to modulate biological rhythmicity. Some methodological limits should be discussed. We decided to use mechanical vestibular stimulation induced by a rotatory chair. This technic naturally stimulates the vestibular system in comparison with the caloric vestibular stimulation or galvanic vestibular stimulation. Some studies focusing on the effects of swinging beds used similar methods to induce a canalicular and/or otolithic stimulation (Woodward et al. 1990; Bayer et al. 2011). However, this technique induced significant motion sickness symptoms and six participants had to stop the experiment due to a high level of symptoms. The nauseogenic effect depends on each individual's sensibility and stimulation parameters (velocity, angle tilt) (Denise et al. 1996).

In addition, behaviors can have a mask effect on the level of motor activity. Melatonin secretion and temperature have to be measured in further experimental protocol, to confirm the role of the vestibular afferents on the biological clock.

In conclusion, the present study highlighted the possibility to entrain biological rhythms through vestibular stimulation. On the evening following the rotatory chair stimulation, one could observe a decrease of the activity level. We also revealed a phase advance effect of rest/activity rhythm two days following the stimulation session.

These observations support the literature about the potent effect of non-photic stimuli as vestibular afferents on biological rhythms synchronization. Although the rotatory chair is close to the natural stimulation of the vestibular system, its use causes important motion sickness symptoms. Physical activity represents a natural way to induce head accelerations; indeed, its impact on biological rhythms was already demonstrated. Further research is necessary to test and develop the use of vestibular stimulation in patients presenting biological disorders.

Funding details

While working on her Ph.D; Florane Pasquier has been supported by the French Ministry of Higher Education and Research. This study was also supported by the U1075 Comete.

Disclosure of interest

The authors report no conflict of interest.

References

- Baehr EK, Eastman CI, Revelle W, Olson SHL, Wolfe LF, Zee PC. 2003. Circadian phase-shifting effects of nocturnal exercise in older compared with young adults. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 284:R1542-1550.
- Baloh RW, Honrubia V. 2011. Baloh and Honrubia's Clinical Neurophysiology of the Vestibular System. [place unknown]: Oxford University Press.
- Barger LK, Wright KP Jr, Hughes RJ, Czeisler CA. 2004. Daily exercise facilitates phase delays of circadian melatonin rhythm in very dim light. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 286:R1077-1084.
- Bayer L, Constantinescu I, Perrig S, Vienne J, Vidal P-P, Mühlethaler M, Schwartz S. 2011. Rocking synchronizes brain waves during a short nap. *Curr Biol CB.* 21:R461-462.
- Brunner E, Domhof S, Langer F. 2002. Nonparametric analysis of longitudinal data in factorial experiments. New York, NY: J. Wiley,.
- Buxton OM, Lee CW, L'Hermitte-Balériaux M, Turek FW, Van Cauter E. 2003. Exercise elicits phase shifts and acute alterations of melatonin that vary with circadian phase. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 284:R714-724.
- Cavdar S, Onat F, Aker R, Sehirlı U, San T, Yananlı HR. 2001. The afferent connections of the posterior hypothalamic nucleus in the rat using horseradish peroxidase. *J Anat.* 198:463-472.
- Crivelli F, Omlin X, Rauter G, von Zitzewitz J, Achermann P, Riener R. 2016. Somnomat: a novel actuated bed to investigate the effect of vestibular stimulation. *Med Biol Eng Comput.* 54:877-889.
- Denise P, Etard O, Zupan L, Darlot C. 1996. Motion sickness during off-vertical axis rotation: prediction by a model of sensory interactions and correlation with other forms of motion sickness. *Neurosci Lett.* 203:183-186.
- Duffy JF, Wright KP. 2005. Entrainment of the human circadian system by light. *J Biol Rhythms.* 20:326-338.
- Fuller CA. 1985. Influence of exposure to a prolonged hyperdynamic field on body temperature in the squirrel monkey. *The Physiologist.* 28:S157-158.
- Fuller PM, Fuller CA. 2006. Genetic evidence for a neurovestibular influence on the mammalian circadian pacemaker. *J Biol Rhythms.* 21:177-184.
- Fuller PM, Jones TA, Jones SM, Fuller CA. 2002. Neurovestibular modulation of circadian and homeostatic regulation: Vestibulohypothalamic connection? *Proc Natl Acad Sci U S A.* 99:15723-15728.
- Fuller PM, Jones TA, Jones SM, Fuller CA. 2004. Evidence for macular gravity receptor modulation of hypothalamic, limbic and autonomic nuclei. *Neuroscience.* 129:461-471.
- Graybiel A, Wood CD, Miller EF, Cramer DB. 1968. Diagnostic criteria for grading the severity of acute motion sickness. *Aerosp Med.* 39:453-455.
- Grossman GE, Leigh RJ, Bruce EN, Huebner WP, Lanska DJ. 1989. Performance of the human vestibuloocular reflex during locomotion. *J Neurophysiol.* 62:264-272.
- Haffen E. 2009. [Measuring circadian rhythm]. *L'Encephale.* 35 Suppl 2:S63-67.
- Holley DC, DeRoshia CW, Moran MM, Wade CE. 2003. Chronic centrifugation (hypergravity) disrupts the circadian system of the rat. *J Appl Physiol.* 95:1266-1278.

- Horne JA, Ostberg O. 1976. A self-assessment questionnaire to determine morningness-eveningness in human circadian rhythms. *Int J Chronobiol.* 4:97–110.
- Horowitz SS, Blanchard J, Morin LP. 2005. Medial vestibular connections with the hypocretin (orexin) system. *J Comp Neurol.* 487:127–146.
- Inouye ST, Kawamura H. 1979. Persistence of circadian rhythmicity in a mammalian hypothalamic “island” containing the suprachiasmatic nucleus. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 76:5962–5966.
- Kompotis K, Hubbard J, Emmenegger Y, Perrault A, Mühlethaler M, Schwartz S, Bayer L, Franken P. 2019. Rocking Promotes Sleep in Mice through Rhythmic Stimulation of the Vestibular System. *Curr Biol.* 29:392–401.e4.
- Kumar S, Archana R, Mukkadan JK. 2014. Controlled Vestibular Stimulation: A Physiological Method of Stress Relief. *J Clin Diagn Res JCDR.* 8:BM01–BM02.
- Martin T, Mauvieux B, Bulla J, Quarck G, Davenne D, Denise P, Philoxène B, Besnard S. 2015. Vestibular loss disrupts daily rhythm in rats. *J Appl Physiol Bethesda Md* 1985. 118:310–318.
- Martin T, Moussay S, Bulla I, Bulla J, Toupet M, Etard O, Denise P, Davenne D, Coquerel A, Quarck G. 2016. Exploration of Circadian Rhythms in Patients with Bilateral Vestibular Loss. *PLOS ONE.* 11:e0155067.
- Mauvieux B, Gouthière L, Sesboüé B, Denise P, Davenne D. 2007. Effets de l’entraînement physique et sportif sur le rythme circadien de la température et le rythme veille–sommeil chez la personne vieillissante. Exemples chez des retraités et des travailleurs de nuit. *ResearchGate.* 55:205–207.
- Mistlberger RE, Skene DJ. 2004. Social influences on mammalian circadian rhythms: animal and human studies. *Biol Rev Camb Philos Soc.* 79:533–556.
- Moore RY, Silver R. 1998. Suprachiasmatic nucleus organization. *Chronobiol Int.* 15:475–487.
- Murakami DM, Erkman L, Hermanson O, Rosenfeld MG, Fuller CA. 2002. Evidence for vestibular regulation of autonomic functions in a mouse genetic model. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 99:17078–17082.
- Noguchi K, Gel YR, Brunner E, Konietzschke F. 2012. nparLD: An R Software Package for the Nonparametric Analysis of Longitudinal Data in Factorial Experiments. *J Stat Softw.* 50:1–23.
- Oyama J. 1975. Response and adaptation of beagle dogs to hypergravity. *Life Sci Space Res.* 13:11–17.
- Oyama J, Platt WT, Holland VB. 1971. Deep-body temperature changes in rats exposed to chronic centrifugation. *Am J Physiol.* 221:1271–1277.
- Peterson BW, Richmond FJ. 1988. *Control of Head Movement.* [place unknown]: Oxford University Press.
- Pinheiro JC, Bates DM. 2000. *Mixed-effects models in S and S-PLUS.* [place unknown]: Springer.
- Portaluppi F, Touitou Y, Smolensky MH. 2008. Ethical and methodological standards for laboratory and medical biological rhythm research. *Chronobiol Int.* 25:999–1016.
- Snyder M, Tseng Y, Brandt C, Croghan C, Hanson S, Constantine R, Kirby L. 2001. A glider swing intervention for people with dementia. *Geriatr Nurs N Y N.* 22:86–90.
- Stephan FK, Zucker I. 1972. Circadian rhythms in drinking behavior and locomotor activity of rats are eliminated by hypothalamic lesions. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 69:1583–1586.

Van Someren EJ, Swaab DF, Colenda CC, Cohen W, McCall WV, Rosenquist PB. 1999. Bright light therapy: improved sensitivity to its effects on rest-activity rhythms in Alzheimer patients by application of nonparametric methods. *Chronobiol Int.* 16:505–518.

Woodward S, Tauber ES, Spielmann AJ, Thorpy MJ. 1990. Effects of otolithic vestibular stimulation on sleep. *Sleep.* 13:533–537.

Yamanaka Y, Hashimoto S, Tanahashi Y, Nishide S-Y, Honma S, Honma K-I. 2010. Physical exercise accelerates reentrainment of human sleep-wake cycle but not of plasma melatonin rhythm to 8-h phase-advanced sleep schedule. *Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol.* 298:R681-691.

Zordan MA, Rosato E, Piccin A, Foster R. 2001. Photoc entrainment of the circadian clock: from *Drosophila* to mammals. *Semin Cell Dev Biol.* 12:317–328.

Zouabi A, Quarck G, Martin T, Grespinet M, Gauthier A. 2016. Is there a circadian rhythm of postural control and perception of the vertical? *Chronobiol Int.* 33:1320–1330.

Annexe 3

Etude des effets à court terme de la stimulation vestibulaire galvanique sur le rythme de l'activité motrice et la latence d'endormissement.

Résultats du Pittsburgh Sleep Quality Index et de l'échelle de somnolence d'Epworth.

Code participant	Pittsburgh Sleep Quality Index	Echelle de somnolence d'Epworth
S01E221	4	4
S02E221	4	3
S03E221	1	2
S04E212	3	3
S05E212	3	7
S06E221	2	3
S07E221	2	7
S08E221	3	6
S09E212	4	5
S10E221	5	3
S11E212	3	6
S12E221	4	3
S13E212	3	7
S14E221	4	10
S15E221	2	10
S16E212	3	7
S17E212	4	1
S18E212	4	9
S19E212	1	8
S20E221	1	2
S21E212	4	6
S22E212	5	4
S23E221	5	10
S24E212	3	10
S25E221	3	4

Annexe 4

Impact of galvanic vestibular stimulation on anxiety level in young adults. Publié dans la revue *Frontiers in Systems Neuroscience* (Pasquier et al., 2019)



Impact of Galvanic Vestibular Stimulation on Anxiety Level in Young Adults

Florane Pasquier*, Pierre Denise, Antoine Gauthier, Nicolas Bessot and Gaëlle Quarck

Normandie Université, Unicaen, Inserm, Comete, GIP Cyceron, Caen, France

OPEN ACCESS

Edited by:

María V. Sanchez-Vives,
August Pi i Sunyer Biomedical
Research Institute (IDIBAPS), Spain

Reviewed by:

Jose Antonio Lopez-Escamez,
Junta de Andalucía de Genómica e
Investigación Oncológica (GENYO),
Spain

F. Gonzalez-Lima,
University of Texas at Austin,
United States

*Correspondence:

Florane Pasquier
florane.pasquier@unicaen.fr

Received: 14 December 2018

Accepted: 27 March 2019

Published: 16 April 2019

Citation:

Pasquier F, Denise P, Gauthier A,
Bessot N and Quarck G
(2019) Impact of Galvanic Vestibular
Stimulation on Anxiety Level in
Young Adults.
Front. Syst. Neurosci. 13:14.
doi: 10.3389/fnsys.2019.00014

Galvanic vestibular stimulation (GVS) is a non-invasive method used to stimulate the vestibular system. The vestibular system includes the sensors, neural pathways, vestibular nuclei and the cortical areas receiving integrated vestibular inputs. In addition to its role in postural control or gaze stabilization, the vestibular system is involved in some cognitive functions and in emotion processing. Several studies have revealed a modulating effect of vestibular stimulation on mood state, emotional control, and anxiety level. Nevertheless, GVS is known to induce motion sickness symptoms such as nausea. The aim of the present study was to evaluate the tolerability and efficacy of a GVS protocol to be used potentially as a treatment for anxiety, and also to test the impact of stimulation parameters (duration) on anxiety. Twenty-two students underwent three stimulation conditions: (1) a sham session (no stimulation); (2) a single-duration session (38 min of GVS); and (3) a double-duration session (76 min of GVS). Before and after each stimulation, participants completed a Graybiel Scale form for motion sickness symptoms evaluation and a visual analog scale form for anxiety. We observed a significant diminution of anxiety level after a 38-min session of GVS, while a low level of motion sickness was only found following a 76-min session of GVS. Our preliminary study confirms the feasibility of using GVS to modulate anxiety and corroborates the involvement of the vestibular system in the emotional process.

Keywords: anxiety, galvanic vestibular stimulation, motion sickness, vestibular system, direct current (DC)

INTRODUCTION

Galvanic vestibular stimulation (GVS) was discovered at the beginning of the 19th century in the context of Alessandro Volta's experiments (Volta et al., 1918). GVS induces disturbances in equilibrium, and nystagmus through stimulation of the vestibulo-cochlear nerve (Curthoys and MacDougall, 2012). It activates both primary otolithic neurons and primary semi-circular canal neurons (Curthoys and MacDougall, 2012). In GVS, the electrodes are

Abbreviations: ANOVA, analysis of variance; GVS, galvanic vestibular stimulation; tDCS, transcranial direct current stimulation.

attached to the mastoids behind the ears to stimulate the vestibular afferents, and their cortical projections named vestibular cortex (Dieterich and Brandt, 2008; Utz et al., 2010).

In addition to its role in gaze stabilization and postural control, the vestibular system has an influence on aspects of emotion processing, mood state and mental health (Lopez, 2016; MacDowell et al., 2018). Many studies report a higher probability for patients with vestibular disorder to suffer from depression, panic or any anxiety disorders (Egger et al., 1992; Mast et al., 2014). Moreover, abnormal asymmetries of vestibulo-ocular reflex were found in major depression population (Soza Ried and Aviles, 2007). Recent studies test the effect of swing protocol or caloric vestibular stimulation on mood state and affective control (Winter et al., 2012; Preuss et al., 2014; Kumar et al., 2016). They report a modulating effect of vestibular stimulation on anxiety level and mood state. Furthermore, anatomical pathways support the link between vestibular system and mental conditions. A review demonstrated that several brain regions are involved in both vestibular signal processing and psychiatric disorders, including the raphe nuclei, locus coeruleus, hippocampus, amygdala, insular cortex, anterior cingulate cortex, putamen, prefrontal cortex, parietal lobe, occipital lobe, and cerebellum (Gurvich et al., 2013).

These researches open new perspectives in the use of vestibular stimulation to improve psychiatric illness, in particular, anxiety disorders. GVS is a variant of transcranial direct current stimulation (tDCS) used to treat depression. GVS and tDCS have several technical advantages: simplicity of use, portability, and the possibility for participants to use them by themselves. Positive effects of tDCS protocols are due to a modification of cortical excitability (Bennabi and Haffen, 2018). In most tDCS studies, electrodes are applied to stimulate the somatosensory cortex or the primary visual cortex but different locations can be used (Utz et al., 2010). This method has a limitation concerning the perimeter of the stimulated zone, because of the large electrode size (Utz et al., 2010). The electric current could diffuse and stimulate other cortical areas, including the brain circuits related to vestibular processing. Moreover, another type of tDCS—the transcutaneous vagal nerve stimulation with electrodes placed behind the ears—has shown promising results in treating major depressive disorders (Fang et al., 2017). This observation is in line with the current diffusion hypothesis.

Despite their technical advantages and the potential effect of GVS on mental disorders, this vestibular stimulation can provoke symptoms of motion sickness such as nausea, vertigo or cold sweating (Quinn et al., 2015). Taking account of this limitation, the primary objective was to demonstrate the tolerability of our experimental protocol almost similar to the stimulation parameters (intensity, duration) used in tDCS treatment (Utz et al., 2010). The second objective was to test the impact of GVS on anxiety. Considering that stimulation parameters (duration, intensity, electrode placements) contribute to the variability of the therapeutic effects of tDCS (Utz et al., 2010; Bennabi and Haffen, 2018), the third

objective was to test whether the impact of GVS on anxiety was duration dependent.

MATERIALS AND METHODS

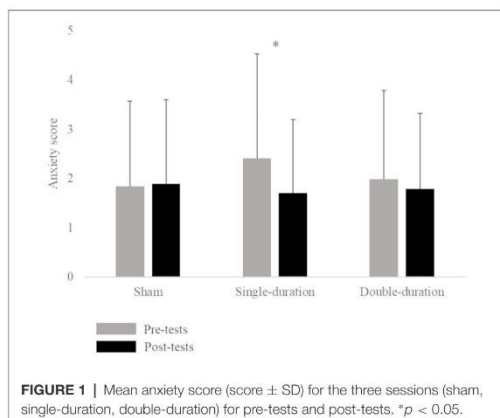
Twenty-two students from the University of Caen, Normandy, participated in this study (age: 21.90 ± 1.37 years; 10 females and 12 males). The protocol was approved by CPP Sud Méditerranée 2017-A02440-53. All subjects gave informed consent in accordance with the Declaration of Helsinki, before participating in this study. We excluded individuals with vestibular disorders and those with current or prior psychiatric disorders. One participant stopped the protocol after the first session. For women, experiments were scheduled outside of the menstrual period in order to avoid any bias due to hormonal fluctuations (Dennerstein and Burrows, 1979). The sessions were carried out in the late afternoon, on the same day of the week, and at the same hour to avoid any diurnal or weekly anxiety variations (Haffen and Sechter, 2006), for a total of three randomized sessions, for three consecutive weeks. Before and after each stimulation, participants completed a Graybiel Scale form for motion sickness evaluation (Graybiel et al., 1968), and a 100 mm visual analog scale form (relaxed—tense; Abend et al., 2014) to evaluate mood and psychophysiological alterations (Zealley and Aitken, 1969; Winter et al., 2012; Winter et al., 2013).

Subjects underwent three test sessions: (1) a sham session (no stimulation); (2) a single-duration session (38 min of GVS); and (3) a double-duration session (76 min of GVS). GVS was delivered by a galvanic stimulator (NeuroConn®, Germany). Stimulation consisted of 1 mA (Utz et al., 2010) and the polarity was changed four or eight times, depending on the stimulation duration. Anodal stimulation increases cortical excitability (Nitsche and Paulus, 2000). The polarity shifts promote plastic modifications in right and left vestibular cortex. During the stimulation, participants were seated in a quiet room. When stimulation was finished, the participants waited for 10 min to ensure potential neural plasticity before they completed post-tests.

An analysis of variance (ANOVA) was performed on all tests with two repeated factors, session (sham, single-duration, double-duration) and time (pre-tests, post-tests). A Tukey adjusted for multiple comparisons was done as a *post hoc* test. *P*-values ≤ 0.05 were considered statistically significant.

RESULTS

The ANOVA for the Graybiel Scale form indicated a significant interaction between session and time factors ($F = 5.92, p = 0.005$). The Tukey *post hoc* test demonstrated an increase in motion sickness symptoms between pre-tests (0.48 ± 1.03) and post-tests (1.62 ± 2.20) of the double-duration session. The statistical analysis also revealed a significant interaction between session and time factors for the anxiety score ($F = 3.70, p = 0.033$). A *post hoc* test showed a significant decrease between pre-tests (2.41 ± 2.12) and post-tests (1.71 ± 1.49) of the single-duration session (Figure 1; Supplementary Table S1). We did not observe



any effect of gender on anxiety. There was no significant interaction of session, time and gender factors ($p = 0.68$).

DISCUSSION

Our primary objective was to demonstrate the tolerability of GVS protocol similar to tDCS treatment parameters (duration, intensity), in relation to the symptoms of motion sickness. Our results confirm that GVS induced motion sickness symptoms (Quinn et al., 2015). According to the neural mismatch model proposed by Reason and Brand (1975), sensory conflict induced by GVS leads to vegetative symptoms (Reason, 1978). GVS creates a sensory conflict between the information from an illusory lateral pulse of linear and angular accelerations and other sensory inputs from proprioception and vision (Severac, 1992). In the present study, vegetative disturbances rated by the participants appeared only for the double-duration session and provoked a low level of motion sickness symptoms (Paillard et al., 2014).

The secondary objective was to test the effect of GVS on anxiety. The present study demonstrates a significant decrease in anxiety level in a student population after a single-duration session of GVS. This result corroborates with similar findings that natural vestibular stimulation can induce a modification of mood state and anxiety (Winter et al., 2012, 2013; Kumar et al., 2016). In 2016, Kumar et al. (2016) demonstrated an improvement of anxiety state (STAI Y-A) and anxiety trait (STAI Y-B; Spielberger et al., 1970) in student population after a swinging protocol. Moreover, vestibular stimulation due to swinging can provoke immediate effects on mood state (Winter et al., 2012). Literature demonstrates that women can show cyclical changes in affect (Dennerstein and Burrows, 1979). Nevertheless, the present study demonstrated no effect of gender on anxiety measure. The positive effect of GVS on anxiety did not differ according to gender.

No significant result was obtained for the anxiety level during the double-duration session. This result indicates that the impact

of GVS on anxiety is not duration dependent. In most studies, the improvement of emotional control occurs after 20 min of stimulation (Utz et al., 2010; Yokoi et al., 2017).

The modification of cortical excitability is a possible explanation to the positive effect of GVS on anxiety. In tDCS protocols, the application of direct current directly to the scalp induces regional changes in cortical excitability (Bennabi and Haffen, 2018). Beneficial effects of electric stimulation are due to modifications in synaptic connections. A possible hypothesis is the sedative effect of GVS on arousal state. Midbrain reticular formation is implicated in arousal and its electrical stimulation suppresses metabolic activity of vestibular nuclei in experimental animals (Gonzalez-Lima, 1987). Therefore, we might suppose that vestibular stimulation at low level is sedative, by working in antagonism to the ascending reticular activating system for arousal. Thereby, the reduced score in anxiety scale found might be explained by a decrease in arousal state. More researches about the impact of GVS are necessary to understand underlying neural mechanisms.

This research is a preliminary study of the possibility of using GVS in clinical applications. Some methodological limits should be discussed. Trait anxiety (STAI Y-B) was not assessed. This measure refers to stable interpersonal differences in anxiety propensity and will allow categorizing our population. Additionally, it seems interesting to complete the visual analog scale form measure with anxiety state test (STAI Y-A; Spielberger et al., 1970). Further research must include anxiety trait and state evaluations. In addition, forthcoming studies should increase the sample size in order to confirm these preliminary results.

After cortical stimulation, as with tDCS, plastic changes are detectable if the stimulated area is activated by a concurrent task execution (Trumbo et al., 2016; Pisoni et al., 2018). According to the literature and our present observations, it would be interesting to conduct another experimental protocol applying 20 min of stimulation in combination with a simultaneous affective task to promote cortical plasticity.

In conclusion, our study seems to show that 38 min of GVS decrease the anxiety level of young healthy adults. We also confirm the tolerability of a 38 min of GVS. It is well adapted for use and displays several technical advantages for potential future use as a treatment for anxiety disorders. Like tDCS, GVS represents a promising non-invasive tool to modulate neuronal excitability (Bennabi and Haffen, 2018). These results suggest that further research is necessary to confirm the role of GVS in the treatment of anxiety disorders and to understand the underlying mechanisms.

ETHICS STATEMENT

This study was carried out in accordance with the recommendations of CPP Sud Méditerranée 2017-A02440-53 with written informed consent from all subjects. All subjects gave written informed consent in accordance with the Declaration of Helsinki. The protocol was approved by the CPP Sud Méditerranée.

AUTHOR CONTRIBUTIONS

FP, PD, AG, NB and GQ participated sufficiently in this submission to take public responsibility for its content. FP performed the experiment. FP and NB analyzed the data, and all authors participated in drafting the final article. Submission has been approved by all authors.

FUNDING

The French Ministry of Higher Education and Research has supported FP in her Ph.D. This study was supported also by the U1075 Comete.

REFERENCES

- Abend, R., Dan, O., Maoz, K., Raz, S., and Bar-Haim, Y. (2014). Reliability, validity and sensitivity of a computerized visual analog scale measuring state anxiety. *J. Behav. Ther. Exp. Psychiatry* 45, 447–453. doi: 10.1016/j.jbtep.2014.06.004
- Bennabi, D., and Haffen, E. (2018). Transcranial direct current stimulation (tDCS): a promising treatment for major depressive disorder? *Brain Sci.* 8:E81. doi: 10.3390/brainsci8050081
- Curthoys, I. S., and MacDougall, H. G. (2012). What galvanic vestibular stimulation actually activates. *Front. Neurol.* 3:117. doi: 10.3389/fneur.2012.00117
- Dennerstein, L., and Burrows, G. D. (1979). Affect and the menstrual cycle. *J. Affect. Disord.* 1, 77–92. doi: 10.1016/0165-0327(79)90027-2
- Dieterich, M., and Brandt, T. (2008). Functional brain imaging of peripheral and central vestibular disorders. *Brain* 131, 2538–2552. doi: 10.1093/brain/awn042
- Eagger, S., Luxon, L. M., Davies, R. A., Coelho, A., and Ron, M. A. (1992). Psychiatric morbidity in patients with peripheral vestibular disorder: a clinical and neuro-otological study. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 55, 383–387. doi: 10.1136/jnnp.55.5.383
- Fang, J., Egorova, N., Rong, P., Liu, J., Hong, Y., Fan, Y., et al. (2017). Early cortical biomarkers of longitudinal transcutaneous vagus nerve stimulation treatment success in depression. *Neuroimage Clin.* 14, 105–111. doi: 10.1016/j.nicl.2016.12.016
- Gonzalez-Lima, F. (1987). Midbrain reticular stimulation produces patterns of metabolic activation and suppression in the cerebellum and vestibular nuclei: a 2-deoxyglucose study. *Brain Res.* 412, 275–284. doi: 10.1016/0006-8993(87)91134-6
- Graybiel, A., Wood, C. D., Miller, E. F., and Cramer, D. B. (1968). Diagnostic criteria for grading the severity of acute motion sickness. *Aerosp. Med.* 39, 453–455.
- Gurvich, C., Maller, J. J., Lithgow, B., Haghgooei, S., and Kulkarni, J. (2013). Vestibular insights into cognition and psychiatry. *Brain Res.* 1537, 244–259. doi: 10.1016/j.brainres.2013.08.058
- Haffen, E., and Sechter, D. (2006). Perturbations des rythmes biologiques et troubles de l'humeur. *L'encéphale* 32, 795–801. doi: 10.1016/s0013-7006(06)76233-9
- Kumar, S. S., Rajagopalan, A., and Mukkadan, J. K. (2016). Vestibular stimulation for stress management in students. *J. Clin. Diagn. Res.* 10, CC27–CC31. doi: 10.7860/JCDR/2016/17607.7299
- Lopez, C. (2016). The vestibular system: balancing more than just the body. *Curr. Opin. Neurol.* 29, 74–83. doi: 10.1097/WCO.0000000000000286
- MacDowell, S. G., Wellons, R., Bissell, A., Knecht, L., Naquin, C., and Karpinski, A. (2018). The impact of symptoms of anxiety and depression on subjective and objective outcome measures in individuals with vestibular disorders. *J. Vestib. Res.* 27, 295–303. doi: 10.3233/VES-170627
- Mast, F. W., Preuss, N., Hartmann, M., and Grabherr, L. (2014). Spatial cognition, body representation and affective processes: the role of vestibular information beyond ocular reflexes and control of posture. *Front. Integr. Neurosci.* 8:44. doi: 10.3389/fnint.2014.00044
- Nitsche, M. A., and Paulus, W. (2000). Excitability changes induced in the human motor cortex by weak transcranial direct current stimulation. *J. Physiol.* 527, 633–639. doi: 10.1111/j.1469-7793.2000.011-00633.x
- Paillard, A. C., Lamoré, M., Etard, O., Millot, J.-L., Jacquot, L., Denise, P., et al. (2014). Is there a relationship between odors and motion sickness? *Neurosci. Lett.* 566, 326–330. doi: 10.1016/j.neulet.2014.02.049
- Pisoni, A., Mattavelli, G., Papagno, C., Rosanova, M., Casali, A. G., and Romero Lauro, L. J. (2018). Cognitive enhancement induced by anodal tDCS drives circuit-specific cortical plasticity. *Cereb. Cortex* 28, 1132–1140. doi: 10.1093/cercor/bhx021
- Preuss, N., Hasler, G., and Mast, F. W. (2014). Caloric vestibular stimulation modulates affective control and mood. *Brain Stimul.* 7, 133–140. doi: 10.1016/j.brs.2013.09.003
- Quinn, V. F., MacDougall, H. G., and Colagiuri, B. (2015). Galvanic vestibular stimulation: a new model of placebo-induced nausea. *J. Psychosom. Res.* 78, 484–488. doi: 10.1016/j.jpsychores.2014.12.011
- Reason, J. T. (1978). Motion sickness adaptation: a neural mismatch model. *J. R. Soc. Med.* 71, 819–829. doi: 10.1177/014107687807101109
- Reason, J., and Brand, J. J. (1975). *Motion Sickness*. London; New York: Academic Press.
- Severac, A. (1992). Electrical vestibular stimulation and space motion sickness. *Acta Astronaut.* 28, 401–408. doi: 10.1016/0094-5765(92)90044-j
- Soza Ried, A. M., and Aviles, M. (2007). Asymmetries of vestibular dysfunction in major depression. *Neuroscience* 144, 128–134. doi: 10.1016/j.neuroscience.2006.09.023
- Spielberger, C. D., Gorsuch, R. L., and Lushene, R. E. (1970). Manual for the state-trait anxiety inventory. Available online at: <http://ubir.buffalo.edu/xmlui/handle/10477/2895> [Accessed on September 12, 2017].
- Trumbo, M. C., Matzen, L. E., Coffman, B. A., Hunter, M. A., Jones, A. P., Robinson, C. S. H., et al. (2016). Enhanced working memory performance via transcranial direct current stimulation: the possibility of near and far transfer. *Neuropsychologia* 93, 85–96. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2016.10.011
- Utz, K. S., Dimova, V., Oppenländer, K., and Kerkhoff, G. (2010). Electrified minds: transcranial direct current stimulation (tDCS) and galvanic vestibular stimulation (GVS) as methods of non-invasive brain stimulation in neuropsychology—A review of current data and future implications. *Neuropsychologia* 48, 2789–2810. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2010.06.002
- Volta, A., Accademia nazionale dei Lincei, R., and Istituto lombardo di scienze e lettere, M. (1918). *Le Opere di Alessandro Volta*. Milano: Hoepli.
- Winter, L., Kruger, T. H. C., Laurens, J., Engler, H., Schedlowski, M., Straumann, D., et al. (2012). Vestibular stimulation on a motion-simulator

ACKNOWLEDGMENTS

We thank our volunteers for kindly participating in this study, and Elodie Parisse for her help in English writing.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fnsys.2019.00014/full#supplementary-material>

TABLE S1 | Anxiety score and Graybiel score for time and session factors for all participants.

- impacts on mood states. *Front. Psychol.* 3:499. doi: 10.3389/fpsyg.2012.00499
- Winter, L., Wollmer, M. A., Laurens, J., Straumann, D., and Kruger, T. H. C. (2013). Cox's chair revisited: can spinning alter mood states? *Front. Psychiatry* 4:132. doi: 10.3389/fpsyg.2013.00132
- Yokoi, Y., Narita, Z., and Sumiyoshi, T. (2017). Transcranial direct current stimulation in depression and psychosis: a systematic review. *Clin. EEG Neurosci.* 49, 93–102. doi: 10.1177/1550059417732247
- Zealley, A. K., and Aitken, R. C. (1969). Measurement of mood. *Proc. R. Soc. Med.* 62, 993–996.

Conflict of Interest Statement: The authors declare that the research was conducted in the absence of any commercial or financial relationships that could be construed as a potential conflict of interest.

Copyright © 2019 Pasquier, Denise, Gauthier, Bessot and Quarck. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) and the copyright owner(s) are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

Etude de l'implication de la fonction vestibulaire dans la rythmicité biologique chez l'Homme

Résumé :

L'objectif de ce travail de thèse était de tester si la stimulation vestibulaire peut influencer les rythmes biologiques circadiens chez l'Homme. Pour répondre à cet objectif, nous avons évalué les effets de deux techniques de stimulation vestibulaire (fauteuil rotatoire et Stimulation Vestibulaire Galvanique/SVG) sur le rythme de l'activité motrice de sujets jeunes sains. Ce projet a également évalué la tolérabilité des protocoles appliqués. La proximité de la technique de SVG avec la stimulation transcrânienne à courant direct (tDCS) utilisée dans les troubles de l'humeur ainsi que les liens entre les troubles des rythmes biologiques et de l'humeur nous ont conduits à évaluer les effets de la stimulation vestibulaire sur le niveau d'anxiété.

Une première étude a permis de démontrer que la stimulation induite par un fauteuil rotatoire en fin de journée provoque une diminution du niveau d'activité motrice, ainsi qu'une avance de phase du rythme de l'activité motrice deux jours après la stimulation. Une seconde étude a montré que la SVG appliquée en milieu de journée n'a pas d'effets significatifs sur le rythme de l'activité motrice et la transition entre les états de veille et de sommeil. Enfin, une troisième étude a permis de montrer que la SVG diminue le niveau d'anxiété et que cet effet dépend des paramètres de stimulation appliqués (durée). La technique de SVG est bien tolérée par les participants contrairement à la stimulation sur fauteuil rotatoire qui provoque une augmentation des symptômes de mal des transports.

Ces résultats confirment que la stimulation vestibulaire peut être utilisée pour moduler les rythmes biologiques et l'humeur chez l'Homme. Cependant, les effets observés dépendent des paramètres de stimulation appliqués (technique de stimulation, moment de la journée). Ces résultats encouragent la poursuite des investigations concernant l'utilisation de la stimulation vestibulaire comme synchroniseur des rythmes biologiques et la SVG comme outil potentiel de réhabilitation des rythmes biologiques et de l'humeur.

Mots clés : Système vestibulaire - Stimulations vestibulaires - Rythmes biologiques circadiens – Humeur - Anxiété

Implication of the vestibular function in human biological rhythmicity

Abstract:

The main objective of this thesis was to test if the vestibular stimulation can impact the circadian biological rhythms in human. We have evaluated the effects of two vestibular stimulation methods (rotatory chair, Galvanic Vestibular Stimulation/GVS) on the motor activity rhythm of young healthy adults. This project also evaluated tolerability of the stimulation protocols. The similarities between GVS and transcranial Direct Current Stimulation (tDCS) used in the treatment of depression, and the links between biological rhythms disorders and mood disorders, have led us to assess the effects of vestibular stimulation on the anxiety level.

Effects of vestibular stimulation induced by a rotatory chair at the end of the afternoon has been tested in the first study. We observed a decrease in motor activity level after the vestibular stimulation, and a phase advance effect two days after the stimulation. The second study demonstrated no significant effects of the GVS applied in the middle of the day on the motor activity rhythm, and the wake/sleep transition. Finally, the third study showed that GVS can decrease the anxiety level. This effect depends on the stimulation parameters (duration). GVS method was well tolerated by the participants. On the contrary, the rotatory chair induced motion sickness symptoms.

These results confirm the influence of vestibular stimulation on biological rhythms and mood in human. However, the observed effects depend on the stimulation parameters (technique, time of the day). These results promote studies about the use of vestibular stimulation in the regulation of biological rhythms, and the GVS in the treatment of the biological rhythms and mood disorders.

Keywords: Vestibular system – Vestibular stimulation – Circadian biological rhythms – Mood - Anxiety