



HAL
open science

Compensation oculomotrice dans le déficit vestibulaire : un modèle d'intégration multisensorielle ?

Ruben Hermann

► **To cite this version:**

Ruben Hermann. Compensation oculomotrice dans le déficit vestibulaire : un modèle d'intégration multisensorielle ?. Neurosciences. Université Claude Bernard - Lyon I, 2023. Français. NNT : 2023LYO10062 . tel-04555351

HAL Id: tel-04555351

<https://theses.hal.science/tel-04555351>

Submitted on 22 Apr 2024

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.



**THESE de DOCTORAT DE
L'UNIVERSITE CLAUDE BERNARD LYON 1**

**Ecole Doctorale N° 476
NEUROSCIENCES ET COGNITION**

Discipline : Neurosciences

Soutenue publiquement le 14/04/2023, par :
Ruben Hermann

**COMPENSATION OCULOMOTRICE DANS
LE DEFICIT VESTIBULAIRE : UN
MODELE D'INTEGRATION
MULTISENSORIELLE ?**

Devant le jury composé de :

Truy, Eric	PU-PH	(UCLB1)	Président
Charpiot, Anne	PU-PH	(UNISTRA)	Rapporteure
Hitier, Martin	PU-PH	(UNICAEN)	Rapporteur
Charlotte, Hautefort	Docteur	(AP-HP)	Examinatrice
Froment, Caroline	PU-PH	(UCBL1)	Directrice de thèse
Pelisson, Denis	Chercheur	(INSERM)	Co-Directeur de thèse

Université Claude Bernard – LYON 1

Président de l'Université	M. Frédéric FLEURY
Président du Conseil Académique	M. Hamda BEN HADID
Vice-Président du Conseil d'Administration	M. Didier REVEL
Vice-Président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire	Mme Céline BROCHIER
Vice-Président de la Commission de Recherche	M. Petru MIRONESCU
Directeur Général des Services	M. Pierre ROLLAND

COMPOSANTETES SANTE

Département de Formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine	Directrice : Mme Anne-Marie SCHOTT
Faculté d'Odontologie	Doyenne : Mme Dominique SEUX
Faculté de Médecine et Maïeutique Lyon Sud - Charles Mérieux	Doyenne : Mme Carole BURILLON
Faculté de Médecine Lyon-Est	Doyen : M. Gilles RODE
Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation (ISTR)	Directeur : M. Xavier PERROT
Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques (ISBP)	Directeur : M. Claude DUSSART

COMPOSANTES & DEPARTEMENTS DE SCIENCES & TECHNOLOGIE

Département Génie Electrique et des Procédés (GEP)	Directrice : Mme Rosaria FERRIGNO
Département Informatique	Directeur : M. Behzad SHARIAT
Département Mécanique	Directeur M. Marc BUFFAT
Ecole Supérieure de Chimie, Physique, Electronique (CPE Lyon)	Directeur : Gérard PIGNAULT
Institut de Science Financière et d'Assurances (ISFA)	Directeur : M. Nicolas LEBOISNE
Institut National du Professorat et de l'Education	Directeur : M. Pierre CHAREYRON
Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1	Directeur : M. Christophe VITON
Observatoire de Lyon	Directrice : Mme Isabelle DANIEL
Polytechnique Lyon	Directeur : Emmanuel PERRIN
UFR Biosciences	Administratrice provisoire : Mme Kathrin GIESELER
UFR des Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives (STAPS)	Directeur : M. Yannick VANPOULLE
UFR Faculté des Sciences	Directeur : M. Bruno ANDRIOLETTI

Résumé

Introduction

L'objectif commun des mouvements oculaires est d'améliorer la vision. Chez l'homme, les mouvements oculaires sont divisés en deux grandes classes : les mouvements de fovéalisation correspondant essentiellement aux saccades et les mouvements de stabilisation oculaire pour maintenir stables les images sur la rétine. En cas de mouvements rapides de la tête, seul le réflexe vestibulo-oculaire permet cette stabilisation. Il implique un arc réflexe initié par la stimulation des cellules ciliées du labyrinthe postérieur lors d'un mouvement de la tête, conduisant à un mouvement quasiment instantané des yeux de même amplitude mais de sens opposé. Certaines pathologies peuvent entraîner une perte de fonction bilatérale de la totalité ou quasi-totalité du système vestibulaire périphérique ayant pour conséquence une aréflexie vestibulo-oculaire. L'insuffisance de stabilisation oculaire du fait de l'atteinte du RVO nécessite le déclenchement de saccades de compensation : des mouvements oculaires rapides modifiant l'orientation du regard entre des points de fixation. Ces saccades de refixation ou Catch up Saccades (CuS) constituent un phénomène de remplacement d'un mouvement oculaire lent de stabilisation par un mouvement rapide de fovéalisation.

Le développement d'outils permettant l'enregistrement des mouvements des yeux et de la tête au cours de mouvements brusques (Head Impulse Test [HIT]) a permis de quantifier l'atteinte du RVO des patients souffrant d'aréflexie vestibulaire mais également d'identifier deux types de CuS différents. Les Short Latency Catch up saccades (SL-CuS), pouvant survenir pendant le mouvement de la tête et dont les latences peuvent être de moins de 100ms, et les Catch up saccades dont la latence se rapproche de celle de saccades visuellement guidées. Les SL-CuS présentent plusieurs particularités. Tout d'abord la latence de leur déclenchement après le début d'un mouvement de tête peut dans certain cas être inférieur à la latence des Express Saccades connues comme étant les latences les plus courtes des saccades visuellement guidées. De plus les SL-CuS semblent anticiper la position finale de la tête et réduire l'erreur de position du regard avant même que la tête s'arrête de bouger.

Il existe un grand nombre de questions scientifiques concernant ces SL-CuS, notamment leurs substrats anatomiques, leur origine, sensorielle.s et/ou autoinitiée, et leur impact fonctionnel dans l'aréflexie vestibulaire bilatérale.

Ce travail de thèse adresse ces différentes questions, grâce aux études suivantes :

Etude 1

En cas d'atteinte vestibulaire, l'absence de stabilisation de l'image sur la rétine lors de mouvement de la tête peut être responsable d'oscillopsie et d'une diminution de l'acuité visuelle en mouvement ou acuité visuelle dynamique (AVD). En diminuant l'erreur de position du regard notre hypothèse est que les SL-CuS améliorent l'AVD des patients souffrant d'aréflexie vestibulaire bilatérale.

Pour répondre à cette hypothèse, nous avons réalisé un enregistrement de l'acuité visuelle dynamique et des mouvements oculaires au cours de HIT dans le plan des canaux horizontaux chez 18 patients souffrant d'aréflexie vestibulaire bilatérale. Nous avons ensuite analysé la fréquence, la latence, la régularité de la latence des SL-CuS et les gains de RVO résiduels, et corrélé ces paramètres aux mesures d'acuité visuelle dynamique.

Une corrélation a été mise en évidence entre l'AVD et la fréquence ou le gain de ces SL-CuS (corrélation positive) et entre l'AVD et la latence des SL-CuS (corrélation positive). Aucun lien n'a été retrouvé entre le RVO résiduel et la régularité de la latence des SL-CuS et l'AVD. Bien que la stabilisation du regard dans l'espace au cours de SL-CuS soit brève, ces saccades semblent bien améliorer la vision au cours de mouvement de la tête en cas d'aréflexie vestibulaire bilatérale.

Etude 2

Dans les suites immédiates d'une atteinte vestibulaire la latence des CuS saccades déclenchées pour compenser le RVO déficient est relativement longue et se rapproche de celle de saccades visuellement guidées. La latence de CuS semble ensuite se raccourcir avec le temps donnant naissance aux SL-CuS. Les réseaux qui conduisent à la réorganisation des

CuS, et notamment à l'apparition de saccades de courte latence n'ont pas encore été identifiés.

Le cervelet est impliqué dans la calibration et la coordination d'un grand nombre de mouvements oculomoteurs. Il reçoit des informations sensorielles et motrices concernant ces mouvements oculaires et compare ensuite le mouvement prédit par la commande motrice avec le mouvement réalisé. En réponse il génère un signal pour diminuer l'erreur entre prédiction et réalisation. Du fait de cette fonction, nous avons fait l'hypothèse que le cervelet participait au réseau permettant la mise en place progressive de SL-CuS.

Pour répondre à cette hypothèse, nous avons comparé les paramètres des saccades de correction lors de HIT et les saccades visuellement guidées de deux groupes de 12 patients. Le premier groupe présentait une aréflexie vestibulaire isolée alors que le deuxième présentait en plus de l'aréflexie vestibulaire, une atteinte cérébelleuse.

La latence moyenne des premières CuS était significativement plus longue dans le groupe présentant une atteinte cérébelleuse associée à l'atteinte vestibulaire. Par ailleurs les latences des saccades visuellement guidées étaient comparables entre les deux groupes. Il semble donc que le cervelet intervient dans les réseaux permettant un raccourcissement progressif des latences de ces saccades.

Etude 3

Les systèmes sensoriels qui permettraient le déclenchement des SL-CuS n'ont pas encore été clairement identifiés. Les candidats sont entre autre la fonction vestibulaire résiduelle et controlatérale, la vision et la proprioception. Plusieurs études ont étudié l'impact de l'information visuelle en comparant des HIT réalisés dans des conditions normales et dans l'obscurité.

Afin de créer des conditions plus physiologiques nous avons envisagé un protocole permettant la réalisation de Head Impulse Test dans un environnement de réalité virtuelle permettant de contrôler librement l'information visuelle associée aux mouvements de tête.

L'objectif de la première partie de cette étude était d'évaluer la faisabilité de l'enregistrement de HIT sous réalité virtuelle dans une population de 12 sujets sains dans des conditions normales et en cas de conflit visio-vestibulaire.

Notre protocole a permis l'enregistrement du RVO lors d'un HIT en réalité virtuelle, dont le gain moyen diffère de seulement 3% avec le gold standard des systèmes d'enregistrement (vHIT). Nous n'avons par ailleurs pas observé de différence significative de gain de RVO entre les différentes conditions de conflit visio-vestibulaire en réalité virtuelle.

L'objectif de la deuxième partie de cette étude était de quantifier le rôle de l'information visuelle dans le déclenchement des SL-CuS lors de HIT chez 12 sujets souffrant d'aréflexie vestibulaire. Nous avons donc enregistré des HIT dans des conditions normales et en situation de conflit visio-vestibulaire utilisant le même système de réalité virtuelle.

L'analyse des latences des saccades de rattrapage montre que l'information visuelle impacte le déclenchement des SL-CuS dont la latence augmente à mesure que le conflit visio-vestibulaire augmente. Néanmoins, même dans la situation de conflit visio-vestibulaire la plus extrême, des SL-CuS discordantes par rapport à l'information visuelle sont déclenchées dans plus de la moitié des cas. L'information visuelle ne semble donc pas être l'élément principal permettant le déclenchement des SL-CuS.

Conclusion

Les études réalisées au cours de ce travail illustrent la complexité des mécanismes qui interviennent dans les phénomènes de compensation oculomotrice en cas d'aréflexie vestibulaire. Néanmoins certaines réponses ont pu être apporté en particulier sur le rôle du cervelet et de l'information visuelle concernant les SL-CuS ainsi que le rôle fonctionnel de ces saccades dans l'atteinte visuelle des patients souffrant d'aréflexie vestibulaire bilatérale.

Mots clés : Système vestibulaire, Réflexe vestibulo oculaire, Aréflexie vestibulaire bilatérale, Saccades de compensation, atteinte visuelle, Cervelet, Réalité virtuelle.

Oculomotor compensation in bilateral vestibular hypofunction: an example of multisensory integration?

Abstract

The common goal of eye movements is to improve vision. In humans, the eye movements can be divided into two main classes: fovealisation movements such as saccades, and those that stabilize the image of an object on the retina. In case of rapid head movements, the vestibulo-ocular reflex (VOR) is the only eye movement enabling stabilization. The VOR involves a reflex arch initiated by the stimulation of the hair cells of the posterior labyrinth during head movements, leading to an almost instantaneous movement of the eyes of the same amplitude but in the opposite direction. Different diseases can lead to a bilateral partial or complete loss of function of the peripheral vestibular system resulting in bilateral vestibular hypofunction. The lack of gaze stabilization during head movements due to the impairment of the VOR requires the triggering of compensatory saccades: rapid eye movements shifting the gaze between fixation points. These Catch up Saccades (CuS) showcase an example where a rapid movement of fovealisation replaces a slow ocular movement of stabilization.

The development of tools allowing the recording of head and eye movements during rapid head rotation (i.e. Head Impulse Test [HIT]) made it possible to quantify the impairment of the VOR of patients suffering from bilateral vestibular hypofunction but also to identify two different types of CuS. Short Latency Catch up saccades (SL-CuS), which can occur during head movement with latencies that in some cases are shorter than 100ms, and CuS whose latency are close to that of visually guided saccades. SL-CuS show several interesting features. First, in certain cases their latency can be lower than the one of Express Saccades known for having the shortest latencies of all the visually guided saccades. Second, the saccades seem to anticipate the final position of the head and reduce the gaze error even before the end of the head movement.

There are many questions regarding these SL-CuS, including the underlying neural network, their origin, sensory and/or self-initiated, and their functional impact in bilateral vestibular hypofunction.

The following work addresses these different questions.

Study 1

The lack of stabilization of the image on the retina during head movement in case of vestibular impairment may lead to oscillopsia and reduced visual acuity during head movement or dynamic visual acuity (DVA). Our Hypothesis is that SL-CuS improve DVA of patients suffering from bilateral vestibular hypofunction by decreasing the gaze position error. To address this hypothesis, we recorded dynamic visual acuity and eye movements during HIT in the plane of the horizontal canals in 18 patients with bilateral vestibular hypofunction. We then analyzed the frequency, latency, latency regularity of these SL-CuS and residual VOR gains, and correlated these parameters to the DVA measurements.

We found a positive correlation between DVA and the frequency and gain of the SL-CuS and a negative correlation between the latency of SL-CuS and DVA. We found no link between DVA and residual VOR gain or the regularity of SL-CuS latency. Although SL-CuS only stabilize the gaze in space for a brief moment, they seem to improve vision during head movement in cases of bilateral vestibular hypofunction.

Study 2

The latency of CuS triggered to compensate for the deficient VOR in the early stages of acute vestibular impairment is relatively long, and approaches that of visually guided saccades. The latency of CuS then seems to shorten with time giving rise to SL-CuS. The neural networks that lead to the reorganization of CuS, and in particular to the appearance of short-latency saccades, have not yet been identified.

The cerebellum plays a major role in the calibration and coordination of a large number of eye movements. The sensory and motor informations it receives allows it to compare the predicted eye movement with the one which is executed. It then generates a signal to reduce the error between prediction and realization. Because of this, we hypothesized that the cerebellum participates in the neural network allowing the progressive implementation of SL-CuS.

To test this hypothesis, we compared the parameters of CuS during HIT and the visually guided saccades of two groups of 12 patients. One with bilateral vestibular hypofunction, the other with added cerebellar dysfunction.

Mean latency of the first CuS was significantly longer in the group with cerebellar involvement and added vestibular hypofunction. Moreover, the latencies of visually guided saccades were comparable between both groups. This suggests that the cerebellum plays a role in the generation of compensatory SL-CuS observed in BVH patients.

Study 3

It is still unclear what sensory inputs trigger SL-CuS. Potential candidates have been residual or contralateral vestibular function, vision and proprioception. Several studies have studied the role of visual information by comparing HIT in normal conditions and in the dark.

In order to create more physiological conditions we have developed a protocol allowing to do HIT in a virtual reality environment with the possibility to control at will the visual information associated with head movements.

The first part of this study aimed to evaluate the possibility of recording HIT under virtual reality in a population of 12 healthy subjects under normal conditions and in case of visio-vestibular conflict. With our protocol VOR during HIT virtual reality were recorded with a difference in average VOR gains of only 3% when compared to the gold standard (vHIT). We did not observe any significant difference in VOR gain between the different conditions of visio-vestibular conflict in virtual reality.

The second part of this study aimed to quantify the role of visual information in triggering SL-CuS during HIT in 12 patients suffering from bilateral vestibular hypofunction. For this, we

recorded HITs under normal conditions and in case of visio-vestibular conflicts using the same virtual reality system. Analysis of the latencies of first CuS shows that visual information affects the triggering of SL-CuS whose latency increases as the visio-vestibular conflict increases. Nevertheless, even in cases of extreme visio-vestibular conflict, SL-CuS that are discordant with respect to visual information are triggered in more than half of the trials.

Conclusion

These studies illustrate the complexity of the mechanisms involved in oculomotor compensation in the case of vestibular impairment. However, they help to understand the role of the cerebellum and visual information concerning the SL-CuS as well as the functional role of these saccades in the visual impairment of patients suffering from bilateral vestibular hypofunction.

Key Words : Vestibular system, Vestibulo-ocular Reflex, Bilateral vestibular hypofunction, Catch up Saccades, Visual impairment, Cerebellum, Virtual Reality.

Laboratoire

UMR 5292 CNRS /1028 INSERM

Equipe Intégration Multisensorielle, Perception, Action et Cognition **IMPACT**.

Adresse : 16 Avenue du Doyen Jean Lépine 69500 BRON

Remerciements

J'adresse ces remerciements à tous ceux qui m'ont permis de réaliser ce travail : famille, amis, collègues et patients.

Merci Caroline d'avoir accepté de m'encadrer et de me guider dans ce long chemin de la recherche scientifique. Ce travail de thèse aurait été autrement plus difficile sans votre bienveillance, votre disponibilité et votre exigence. Je tiens cependant à vous prévenir qu'il risque de ne pas clôturer notre collaboration...

Merci à Denis de m'avoir accepté dans le laboratoire et de m'avoir accompagné dans ce travail. Votre regard et votre rigueur scientifique m'ont beaucoup appris.

Je remercie également chaleureusement Mme Anne Charpiot et M. Martin Hitier d'avoir accepté d'être rapporteurs de ce mémoire et Mme Charlotte Hautefort d'avoir accepté d'examiner ce travail. Le hasard de la vie a fait que j'ai déjà eu la joie de vous rencontrer dans d'autres circonstances et j'espère sincèrement pouvoir travailler avec vous par la suite dans ce domaine fascinant qu'est la fonction vestibulaire.

Merci à M. Truy pour votre aide et votre confiance. Sans votre soutien infailible dans cette longue voie de l'hospitalo-universitaire j'aurais probablement déjà baissé les bras. Ce travail n'aurait pas été possible sans vous car c'est bien vous initialement m'avez suggéré de travailler sur le thème de l'aréflexie vestibulaire bilatérale.

Merci à tous les membres de l'équipe IMPACT qui m'ont aidé à réaliser ce travail et en particulier Vincent et Camille que j'ai eu le privilège d'encadrer pendant leurs M2. Merci aussi à Clément, Grégoire et Roméo pour votre aide précieuse et vos compétences dans la réalité virtuelle. Pour finir merci à Alessandro, Eric, Sonia, Jean-Louis et Cécile.

Merci à tous les membres du service de neuro ophtalmologie et en particulier Nathalie, Marielle et Mathieu pour votre aide

Je remercie également tous mes co-chefs d'Edouard Herriot sûr qui j'ai pu conter durant ces 5 dernières années : Paul, Laurie, Sophie, Gouvain, Margaux, Marion, Anaïs, Alexandre, Luce et Clara. Merci aux internes et aux inter-chu : on est fier de vous (même si vous êtes trop nombreux pour tous vous citer et trop susceptibles pour en choisir que quelques-uns).

Merci à mes amis en particulier Marion pour ces discussions et pauses café du lundi midi et Renan et Victor pour avoir accepté de servir de cobayes dans ce travail.

Vielen Dank an meine Eltern und meine Schwester. Ohne eure liebe und Unterstützung hätte ich es nie bis zum Doktor Doktor geschafft. Ich liebe euch auch. Und noch mal danke an eine von euch die anonym bleiben will aber die als Test Person bei meiner Studie mitgemacht hat (nennen wir sie einfach *Das Mutti*).

Et pour finir par le plus important, merci à Claire, Felix et Astrid. Merci pour ces merveilleux moments que nous passons ensemble et qui font disparaître la cacophonie des dead lines et autres contraintes du travail. Vous me donnez la force de continuer dans cette voie et la possibilité de l'oublier complètement. Je vous aime tous les trois.

Table des matières

Résumé	IV
Laboratoire	XII
Remerciements	XIII
Table des matières	XV
Première partie : Revue du contexte scientifique	1
La fonction vestibulaire	2
I. Anatomie du système vestibulaire	2
II. Physiologie du système vestibulaire.....	14
Les mouvements oculaires	26
I. Généralités.....	26
II. Les saccades.....	27
III. Rôle du cervelet dans l’oculomotricité	32
L’aréflexie vestibulaire.....	35
I. Généralités.....	35
II. Diagnostic positif.	36
III. Les conséquences de l’aréflexie vestibulaire bilatérale	37
Compensation oculomotrice dans le déficit vestibulaire.....	40
I. Différents types de saccades de rattrapage	40
II. Short Latency Catch-up Saccades	43
Deuxième partie : Travaux de recherche	53
Etude 1 : évaluation de l’impact fonctionnel des covert-saccades.....	54
I. Introduction	54
II. Article publié.....	55
Etude 2 : Cervelet et compensation oculomotrice en cas de déficit vestibulaire.....	76

I. Introduction	76
II. Article publié.....	77
Etude 3 : Vision et compensation oculomotrice en cas de déficit vestibulaire	98
I. Introduction	98
II. Article méthodologique (soumis)	100
III. Articles soumis	127
Discussion et perspectives	148
Références.....	152

Première partie : Revue du contexte scientifique

La fonction vestibulaire

I. Anatomie du système vestibulaire

A. Le système vestibulaire périphérique

Le système vestibulaire périphérique encore appelé labyrinthe postérieur est un organe pair qui, avec la cochlée, forme l'oreille interne. Il se situe dans l'os temporal en arrière et en dehors de la cochlée (Fig. 1) avec laquelle il partage une répartition en deux compartiments distincts, labyrinthe osseux et membraneux.

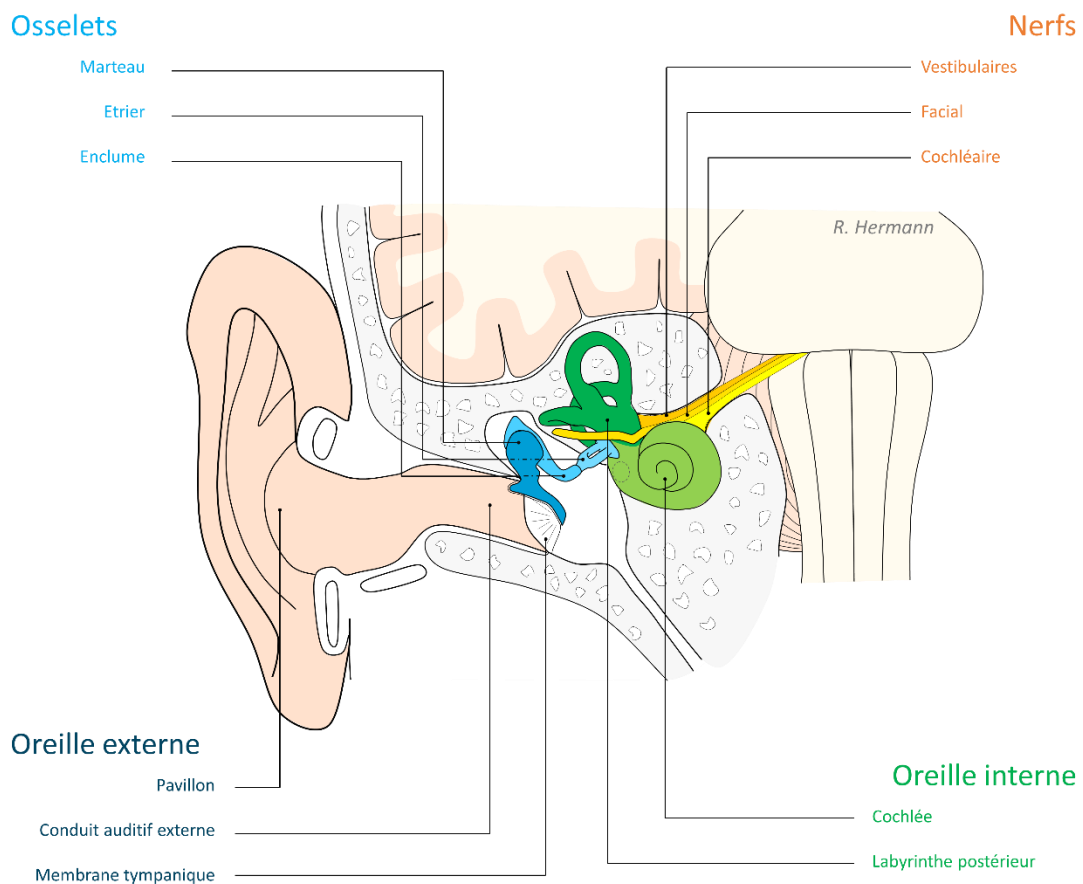


Figure 1 : représentation schématique de l'oreille humaine. De gauche à droite : oreille externe, moyenne, interne, conduit auditif interne et angle ponto-cérébelleux. Dessin réalisé par l'auteur (R. Hermann)

Le labyrinthe osseux est une cavité creusée dans l'os temporal, rempli d'un liquide appelé périlymphe dans lequel baigne le labyrinthe membraneux. Ce labyrinthe membraneux, dans lequel se situent tous les éléments neurosensoriels de l'oreille interne, est un tube d'origine ectodermique rempli d'un liquide appelé endolymphe. La partie centrale du labyrinthe osseux est appelée vestibule. De forme ovoïde cette structure est creusée par les orifices des trois canaux semi-circulaires (CSC), l'abouchement de la cochlée, les aqueducs vestibulaires et cochléaires et les fenêtres ovale et ronde. Le labyrinthe membraneux postérieur comprend les trois canaux semi-circulaires (latéral/horizontal, antérieur/supérieur et postérieur/inférieur), les voies endolymphatiques mais également deux vésicules : l'utricule sur lequel s'abouche les canaux semi-circulaires, et le saccule. Le plan du CSC latéral fait un angle de 30° ouvert vers l'avant avec le plan de Francfort (plan passant par le plancher de l'orbite et le bord supérieur du conduit auditif externe). Les canaux antérieurs et postérieurs se situent dans un plan vertical et font, avec le plan sagittal, un angle de respectivement 39° et 48° . En pratique chaque CSC est perpendiculaire aux deux autres CSC ipsilatéraux, et chaque canal est également aligné avec un CSC controlatéral formant ainsi une paire coplanaire. Ces trois couples sont composés des deux CSC latéraux, du canal postérieur gauche et antérieur droit (RALP) et du canal postérieur droit et antérieur gauche (LARP). Cette redondance, que l'on retrouve également au niveau des organes otolithiques, confère au système vestibulaire une robustesse vis-à-vis d'une éventuelle perte de fonction unilatérale.

Le labyrinthe postérieur est phylogénétiquement plus ancien que la cochlée. Il permet la détection des mouvements du sujet par rapport à son environnement alors que la cochlée permet la détection de mouvement survenant dans l'environnement du sujet par l'intermédiaire des ondes sonores. Dans les deux cas ces mouvements sont perçus par des cellules ciliées dotées d'une capacité de mécano-transduction.

Le labyrinthe postérieur contient cinq zones d'épithélium neurosensoriel divisées en deux catégories (Fig. 2).

Les **macules otolithiques** qui se situent dans le saccule et l'utricule constituent le système otolithique du labyrinthe postérieur. Ces macules sont composées de cellules ciliées tapissant la vésicule dont les cils se projettent dans un gel mucopolysaccharidique. Ce gel est incrusté de cristaux de carbonate de calcium, les otoconies, dont la masse confère une inertie au système otolithique en permettant d'augmenter sa densité au-delà de celle de l'endolymphe. Les deux macules sont perpendiculaires l'une par rapport à l'autre. Celle de l'utricule est dans le plan horizontal alors que celle du saccule est dans le plan vertical. Elles codent pour la force gravitationnelle de même que pour les accélérations linéaires du plan dans lequel elles se trouvent.

Les CSC présentent chacun une extrémité dilatée, l'ampoule, sur le plancher de laquelle se trouvent la **crête ampullaire**. Celle-ci occupe environ 1/3 de la lumière de l'ampoule et est orientée perpendiculairement à la lumière du canal dans lequel elle se situe. A la partie superficielle des crêtes on retrouve en particulier des cellules sensorielles surmontées de cils qui s'insinuent dans une structure gélatineuse appelée la cupule. Cette cupule s'étend de la surface de la crête au sommet de l'ampoule et sépare de manière hermétique le CSC de l'utricule auquel se connecte le canal (Fig. 2). Les cupules ne sont pas surmontées d'otoconies mais sont constituées du même type de gel que l'on retrouve dans les macules et dont la densité est égale à celle de l'endolymphe. Ces cupules sont stimulées par les mouvements d'endolymphe au sein du CSC dans lequel elles se situent, eux même induits par les rotations angulaires de la tête. L'orientation dans l'espace de ces canaux détermine les mouvements auxquels ils sont sensibles. Les crêtes ampullaires des canaux semi-circulaires codent pour les accélérations angulaires de la tête.

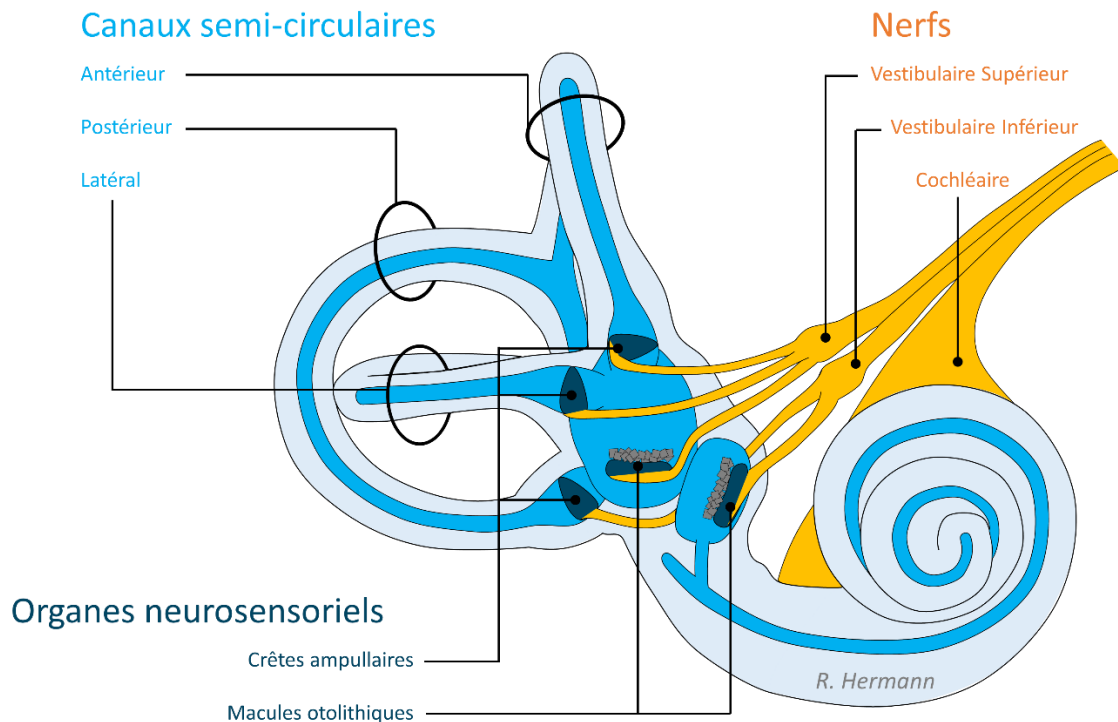


Figure 2 : oreille interne avec labyrinthe osseux contenant la périlymphe (gris) et le labyrinthe membraneux contenant l'endolymphe (bleu clair). Le labyrinthe postérieur comprend 5 épithéliums neurosensoriels : 3 crêtes ampullaires, 2 macules otolithiques (bleu foncé). Représentation schématique de l'innervation du nerf vestibulaire inférieur et supérieur (jaune). Dessin réalisé par l'auteur (R. Hermann)

Les informations provenant des différents épithéliums neurosensoriels sont transmises au système nerveux central par l'intermédiaire des **nerfs vestibulaires** inférieurs et supérieurs. Ces nerfs sont composés de neurones bipolaires dont les corps cellulaires se situent dans les ganglions de Scarpa. De manière schématique les CSC latéraux et antérieurs ainsi que l'utricule sont innervés par le nerf vestibulaire supérieur, alors que le CSC postérieur et le saccule sont innervés par le nerf vestibulaire inférieur (Fig. 2). Il existe cependant également une innervation de la part du nerf vestibulaire supérieur au niveau du saccule. Ces nerfs vestibulaires cheminent ensuite au niveau de la paroi postérieure du conduit auditif interne dans lequel ils rejoignent le nerf cochléaire ainsi que le nerf facial (situés en avant) pour former

le « paquet acoustico-facial ». Ce paquet émerge de l'os temporal par le porus du conduit auditif interne et poursuit son trajet vers le sillon bulbo-pontique.

B. Le système vestibulaire central

Les axones des 20.000 neurones bipolaires des nerfs vestibulaires poursuivent ensuite leur trajet en direction des noyaux vestibulaires. Ils se terminent dans 3 régions différentes : les noyaux vestibulaires, les clusters de neurones entourant ces noyaux mais également le cervelet vestibulaire.

Les **noyaux vestibulaires** sont composés des corps cellulaires des neurones vestibulaires secondaires sur lesquels se terminent la plupart des axones des neurones bipolaires ou neurones vestibulaires primaires composant le nerf vestibulaire ipsilatéral. Ils sont situés de part et d'autre du quatrième ventricule, à la jonction du pont et du bulbe, et peuvent être subdivisés en 4 parties principales (supérieur, médial, latéral et inférieur) Il existe un grand nombre de connexions intra-nucléaires mais également inter-nucléaires. Ces dernières empruntent les larges voies commissurales qui relient les deux noyaux.

Les noyaux vestibulaires sont entourés d'autres clusters de neurones. Certains de ces clusters, comme le groupe y et le noyau interstitiel du nerf vestibulaire, reçoivent également des afférences vestibulaires directes. D'autres, comme le noyau prepositus de l'hypoglosse (NPH) ne reçoivent pas d'afférences vestibulaires directes mais sont à l'origine de connexions importantes entre les deux noyaux vestibulaires.

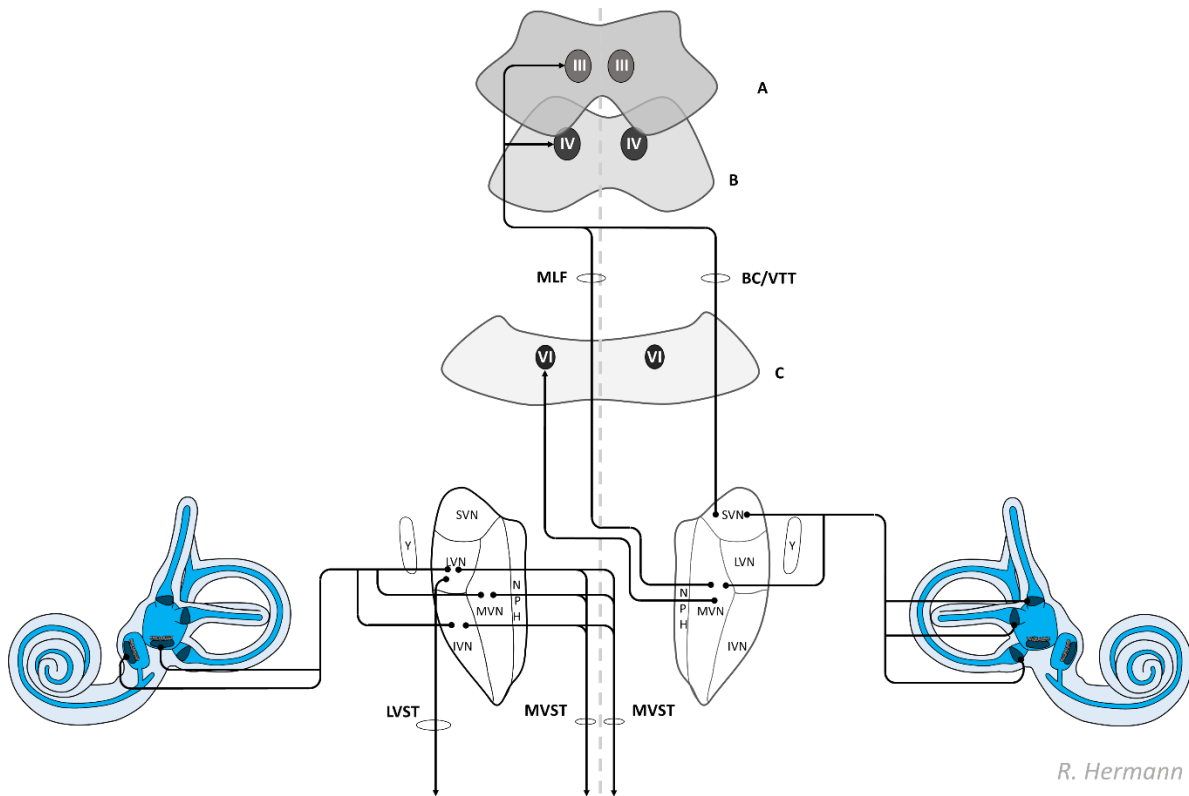
Ces noyaux vestibulaires et leurs clusters sont également connectés avec différentes structures de manière souvent bidirectionnelle permettant d'expliquer la physiologie vestibulaire qui sera abordée dans le chapitre suivant.

De nombreuses projections existent depuis les noyaux vestibulaires vers les trois paires de **noyaux oculomoteurs** (III, IV et VI) permettant de déclencher des mouvements de stabilisation de l'œil lors de mouvements de la tête. Les neurones « vestibulo-oculaires » sont surtout présents dans le tiers rostral du noyau médial et la partie centrale du noyau supérieur.

Dans le chapitre suivant nous étudierons en détail le réflexe vestibulo-oculaire angulaire (aRVO) (Figure 3) qui dépend de ce qui peut être simplifié par un arc à trois neurones impliquant les neurones vestibulaires canaux primaires, les neurones vestibulaires secondaires et les neurones oculomoteurs. Le système otolithique intervient lui aussi dans les mouvements oculaires par l'intermédiaire du réflexe vestibulo-oculaire de translation (tRVO) et statique torsionnel (stRVO). Les neurones des noyaux oculomoteurs vont ensuite se projeter au niveau des 6 paires de muscles oculomoteurs permettant une rotation du globe oculaire dans les 3 plans de l'espace: les muscles droits médial, supérieur et inférieur ainsi que le muscle oblique inférieur (innervés par le III^{ème} nerf crânien) ; le muscle oblique supérieur (innervé par le IV^{ème} nerf crânien) ; le muscle droit latéral (innervé par le VI^{ème} nerf crânien). Cette innervation et le plan d'action de ces muscles au niveau du globe oculaire permet d'expliquer un phénomène connu sous le nom de 1^{ère} loi d'Ewald : la stimulation d'un canal semi-circulaire entraîne une rotation de l'œil dans le plan de ce canal.

Il existe également de nombreuses projections des noyaux vestibulaires latéral, inférieur et médial vers le **tractus vestibulo-spinal** qui rejoint la moelle épinière et se connecte aux motoneurones de la corne antérieure de la moelle destinés à la musculature posturale (Figure 3). Ce tractus assure le réflexe vestibulo-spinal et est subdivisé en deux faisceaux. Le faisceau vestibulo-spinal médial relie de manière ipsilatérale et contralatérale le système vestibulaire (canaux et otolithique) aux motoneurones dédiés à la musculature du tronc et du cou. Le faisceau vestibulo-spinal latéral quant à lui est uniquement ipsilatéral et se connecte aux motoneurones de la musculature axiale et proximale des membres.

Il est intéressant de noter que certains neurones des noyaux vestibulaires appelés vestibulo-oculo-cervicaux se projettent simultanément vers les noyaux oculomoteurs et la moelle épinière.



R. Hermann

Figure 3 : Schéma simplifié des voies vestibulo-oculaires canales et vestibulo-spinales otolitiques. Sont représentés les deux oreille internes, les Noyaux Vestibulaires Supérieurs, Latéraux, Médians et Inférieurs (SVN ; LVN ; MVN ; IVN) ; les Noyaux Prepositus de l'Hypoglosse : NPH ; le groupe Y : Y ; le Faisceau Longitudinal Médial (MLF) ; le Brachium Conjonctivum/Tractus Tegmental Ventral (BC/VVT) ; les noyaux oculomoteurs (III : Noyaux oculomoteurs ; IV : Noyaux trochléaires ; VI : Noyaux abducens) situés dans les différentes régions du tronc cérébral (A : Mésencéphale rostral ; B : Mésencéphale caudal ; C : Pont) ; les Tractus Vestibulospinaux Latéral et Médial (LVST, MVST). Dessin réalisé par l'auteur (R. Hermann)

Les noyaux vestibulaires sont également reliés au **système nerveux autonome**, entre autres aux centres autonomiques de la moelle allongée par voie descendante et aux noyaux parabrachiaux par voie ascendante.

Les nombreuses connexions bidirectionnelles entre les noyaux vestibulaires et le cervelet seront détaillées dans le chapitre suivant.

Il existe également des connexions des noyaux vestibulaires avec le cortex cérébral par l'intermédiaire de différentes voies(1). Une des voies les plus étudiées est la voie vestibulo-thalamo-corticale. Des voies ascendantes controlatérales ou bilatérales relient les noyaux vestibulaires avec différentes régions du thalamus et en particulier le complexe ventral postérieur qui constitue le principal noyau somato-sensoriel du Thalamus. De ces régions on retrouve ensuite des projections corticales vers différentes aires (comme les aires 3av et le cortex vestibulaire pariéto-insulaire). La particularité de ces aires est le caractère multimodal des neurones qui les composent. En effet ceux-ci peuvent répondre à des stimulations vestibulaires, somatosensorielles ou encore visuelle. Les différentes aires corticales sont probablement ensuite reliées à l'hippocampe.

A noter qu'il existe également des fibres efférentes au sein du nerf vestibulaire. Les corps cellulaires de ces neurones se situent entre le noyau abducens et la partie rostrale des noyaux vestibulaires. Leurs axones cheminent dans le conduit auditif interne en compagnie du faisceau olivo-cochléaire et rejoignent leur terminaison par l'anastomose de Oort. Ils se terminent au niveau des cellules ciliées des différents épithéliums vestibulaires.

C. Le cervelet vestibulaire

Généralités sur l'anatomie fonctionnelle du cervelet.

Situé dans la fosse postérieure, le cervelet est relié au tronc cérébral par trois paires de pédoncules cérébelleux (supérieurs, moyens et inférieurs). La description de sa segmentation peut reposer sur des notions anatomiques, phylogénétiques et fonctionnelles.

Anatomiquement le cervelet peut être décrit selon deux types de segmentation. De manière antéro-postérieure il est divisé en trois lobes : *lobe flocculo-nodulaire* qui est séparé du reste du cervelet par la fissure postéro-latérale ; *lobe antérieur*, situé en avant de la fissure primaire ; *lobe postérieur*, situé en arrière de la fissure primaire. La deuxième segmentation, longitudinale, décrit morphologiquement un *vermis* central entouré de part et d'autre par deux *hémisphères* pairs et symétriques. Les nombreux sillons transversaux qui parcourent la surface du cervelet contribuent à délimiter des territoires appelés folioles.

On retrouve au niveau de l'organisation cellulaire du cervelet une substance grise corticale et centrale ainsi qu'une substance blanche centrale correspondant aux fibres afférentes et efférentes. A la différence du cerveau, l'organisation des cellules du cortex cérébelleux est très homogène avec de la superficie à la profondeur la couche moléculaire, la couche des cellules de Purkinje et la couche granulaire. La substance grise centrale correspond aux 4 paires de noyaux cérébelleux profonds qui sont de dedans en dehors : les noyaux fastigiaux ; les noyaux globuleux et emboliformes regroupés sous le nom de noyaux interposés ; et les noyaux dentelés.

Ces noyaux centraux introduisent un niveau de complexité supplémentaire à la segmentation longitudinale qui repose sur les projections de la substance grise corticale vers ces noyaux. On retrouve donc au final cinq zones longitudinales :

- La zone centrale composée du vermis et du nodulus qui projette vers les noyaux fastigiaux.

- Les zones intermédiaires des hémisphères cérébelleux qui projettent vers les noyaux interposés.
- Les zones latérales des hémisphères cérébelleux qui projettent vers les noyaux dentelés.

La description du cervelet d'un point de vue phylogénétique repose sur la complexification de cet organe au fur et à mesure de l'évolution. On peut décrire trois zones.

- Archéo-cervelet : il correspond au lobe flocculo-nodulaire et joue un rôle essentiel dans l'équilibre et les mouvements oculaires lent. Il est présent chez tous les vertébrés y compris les poissons. Sur le plan fonctionnel il correspond en partie au cervelet vestibulaire.
- Paléo-cervelet : il est constitué de la majeure partie du lobe antérieur et d'une petite partie du lobe postérieur. Il reçoit des informations proprioceptives issues des faisceaux spinocérébelleux et joue un rôle dans le tonus postural et musculaire et dans le contrôle en ligne de l'action lente. Il est présent chez les amphibiens, reptiles et oiseaux. Sur le plan fonctionnel il correspond au spinocerevet.
- Néo-cervelet : il correspond à la majeure partie du lobe postérieur qui reçoit des informations en provenance du néocortex. Il intervient, entre autres, dans la programmation de mouvements volontaires fins. Il est présent chez les mammifères et sa taille est particulièrement importante chez le singe et l'homme. Sur le plan fonctionnel il correspond au cerebrocerevet.

Cervelet Vestibulaire

Le développement initial du cervelet s'est produit en relation avec le développement du labyrinthe postérieur. Cette relation étroite s'est maintenue au fil de l'évolution malgré la croissance et la diversification des rôles du cervelet au-delà du système vestibulaire.

Le « cervelet vestibulaire » a initialement été décrit comme correspondant à l'archéo-cervelet et donc au lobe flocculo-nodulaire. Cependant de nombreuses études concernant les

projections des informations vestibulaires ont permis d'établir une cartographie plus complexe.

Il semblerait que le « cervelet vestibulaire » implique des aires dans les trois différents lobes du cervelet : Flocculus et nodulus du lobe flocculo-nodulaire, Uvule ventrale et paraflocculus ventral du lobe postérieur. Il peut également se discuter d'ajouter le vermis du lobe antérieur (VLA) à ces structures bien qu'en pratique celui-ci corresponde plutôt au spinocerevet.

En prenant en compte la segmentation longitudinale, qui représente mieux l'aspect fonctionnel et la proximité anatomique des structures il est également possible de les regrouper en :

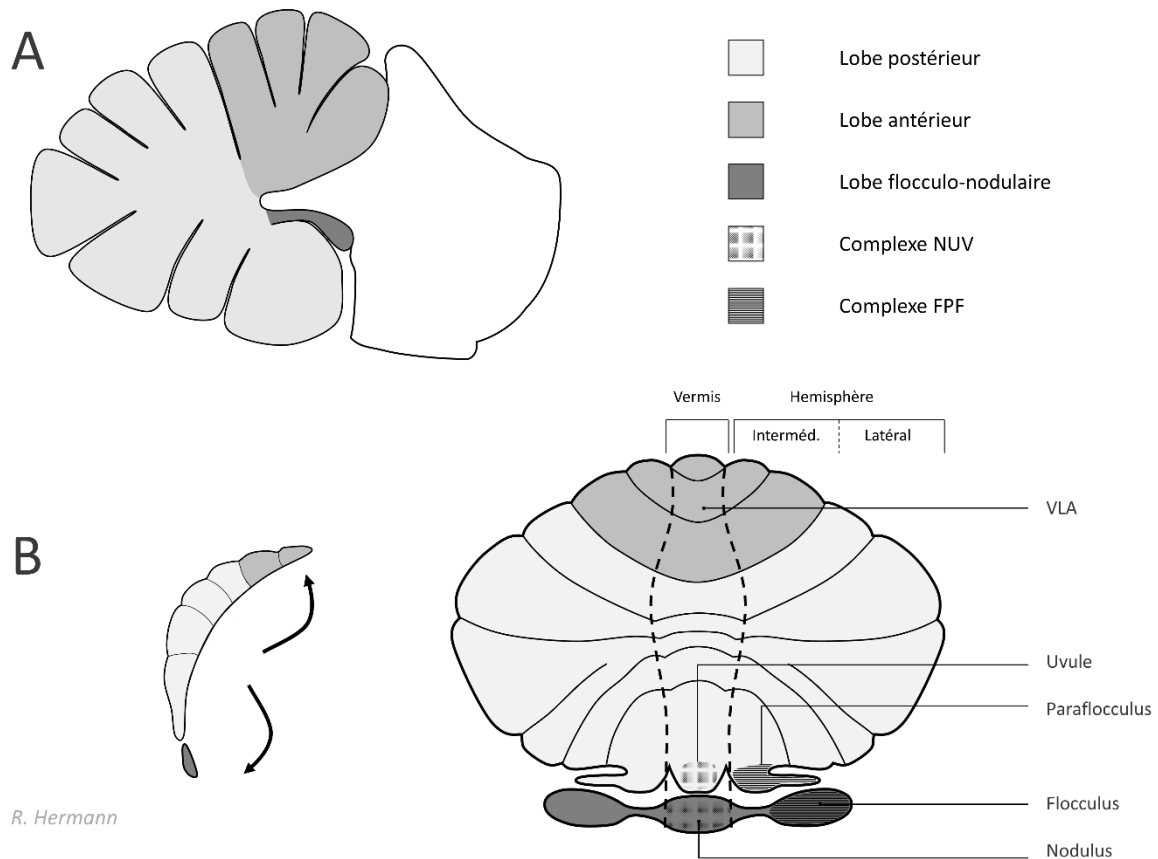
- nodulus et uvule ventrale (NUV) correspondant à un complexe unique et central
- flocculus et paraflocculus ventral (FPF) correspondant à des complexes doubles et plus latéraux

Il existe un grand nombre de connexions entre le système vestibulaire et le cervelet. Une partie de ces connexions provient d'**afférences primaires** directement du nerf vestibulaire périphérique **ipsilatéral** vers le complexe NUV et dans une moindre mesure le VLA. L'uvule ventrale semble recevoir des informations provenant surtout du système otolithique alors que le nodulus reçoit surtout des informations canalaires.

Les **afférences secondaires** proviennent des noyaux vestibulaires (à l'exception du noyau latéral) ainsi que du groupe y et du noyau prepositus de l'hypoglosse. Elles se projettent dans les mêmes régions que décrites ci-dessus (NUV et VLA) ainsi qu'au niveau du complexe FPF de manière **bilatérale**.

La majorité des **efférences** cérébelleuses vers les noyaux vestibulaires proviennent des noyaux fastigiaux en direction des noyaux vestibulaires latéraux et inférieurs. De manière inhabituelle pour le cervelet, il existe des efférences directes en provenance du cortex cérébelleux vers certaines parties des noyaux vestibulaires, sans passer par les noyaux cérébelleux. Elles proviennent surtout des structures recevant des afférences vestibulaires secondaires et en

particulier le flocculus, le complexe NUV et le VLA. Du fait de cette exception concernant les fibres cérébelleuse efférentes il est possible de considérer ces parties des noyaux vestibulaires comme un noyau cérébelleux profond supplémentaire(2).



R. Hermann

Figure 4 : représentation schématique du cervelet. (A) coupe sagittale représentant les trois lobes du cervelet, (B) cervelet déplié représentant les trois lobes, la segmentation longitudinale et les cinq différentes structures composant le cervelet vestibulaire (VLA = vermis du lobe antérieur). NUV, Nodus et Uvule Ventrale ; FPF, Flocculus et Paraflocculus.

Dessin réalisé par l'auteur (R. Hermann)

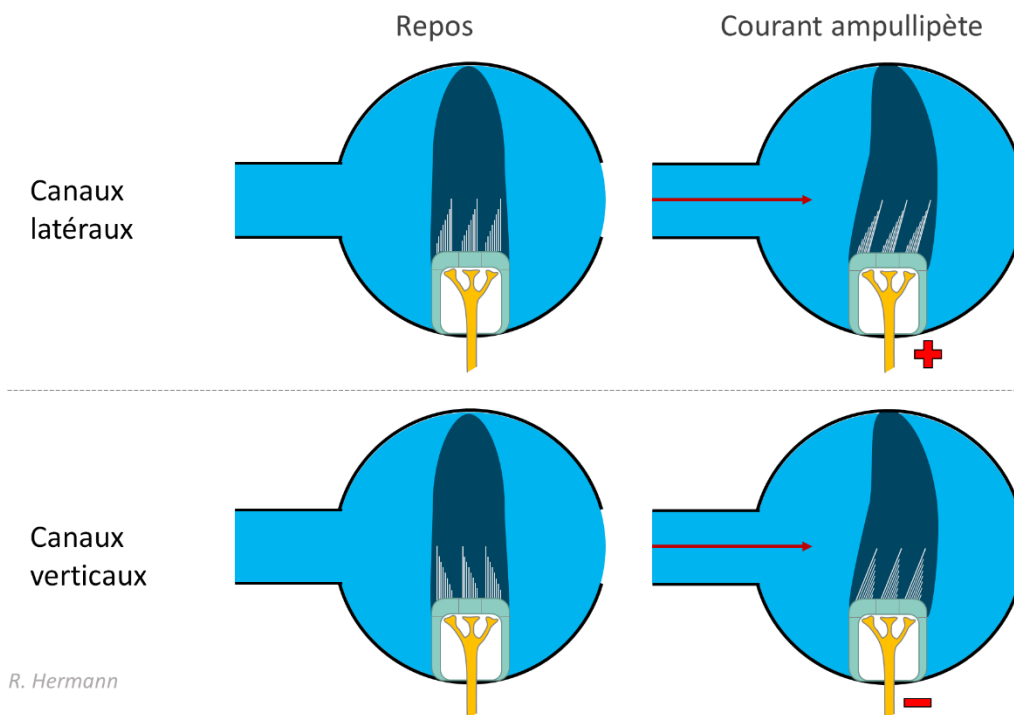
II. Physiologie du système vestibulaire

A. La mécanotransduction

Au sein du labyrinthe membraneux les cellules ciliées des épithéliums neurosensoriels permettent la mécanotransduction (transformation du signal mécanique en signal électrique). Elles se situent au niveau des crêtes ampullaires des CSC et des macules des organes otolithiques (sacculles et utricules) et permettent de détecter respectivement les accélérations angulaires et linéaires de la tête. Un mouvement de rotation de la tête va entraîner une mise en mouvement de l'endolymphe dans au moins une paire de CSC. Ce courant endolympatique peut-être ampullipète ou ampullifuge. Dans les deux cas il va créer une déformation de la cupule et donc une déflexion des cils des cellules sensorielles qui s'insinuent dans cette cupule. Dans le cas des organes otolithiques la membrane otoconiale représente une masse inertielle exerçant une poussée sur les cellules du fait de l'accélération lié à la gravité. Un mouvement de translation ou une inclinaison de la tête va entraîner une accélération linéaire qui défléchit cette masse otoconiale ainsi le gel sur lequel elle se situe et par la même occasion les cellules ciliées sous-jacentes. Il existe deux types de cellules ciliées (type I situées au sommet de la crête ampullaire et type II situé à la base) présentant à leurs pôles des stéréocils organisés en rangées de taille croissante ainsi qu'un unique kinocil. A leur base on retrouve une synapse avec les afférences vestibulaires primaires. Les cellules ciliées neurosensorielles ont la capacité de répondre électriquement aux mouvements de déflexion des stéréocils. Cette réponse dépend du sens dans lequel se déplace les stéréocils. Si la déflexion a lieu vers le kinocil il en résulte une dépolarisation (stimulation) alors que le cas contraire entraîne une hyperpolarisation (inhibition) (Fig. 4.).

Pour les cellules ciliées des canaux latéraux, le kinocil est orienté vers le côté de la crête ampullaire le plus loin du canal, ces cellules sont donc stimulées par un mouvement ampullipète. A l'inverse les canaux verticaux (c.à.d. les canaux antérieurs et postérieurs) sont excités en cas de mouvement ampullifuge car l'orientation est inversée (Fig. 4). Ces différents

canaux permettent de coder les accélérations angulaires de la tête dans les trois plans de l'espace.



R. Hermann

Figure 5 : Représentation schématique des crêtes ampullaires des canaux latéraux [en haut] et verticaux (postérieur et/ou antérieur) [en bas]. La flèche rouge indique le sens dans lequel se déplace l'endolymphe. Le « + » indique une excitation et le « - » une inhibition. Dessin réalisé par l'auteur (R. Hermann)

A l'inverse dans le cas des organes otolithiques, chaque macule présente une symétrie axiale autour d'une ligne centrale appelée la Striola. Le kinocil des cellules ciliées de part et d'autre de la Striola est orienté vers la Striola dans le cas de l'utricule et à l'opposé dans le cas du saccule. Ces organes otolithiques permettent de coder l'accélération linéaire de la tête dans les trois plans de l'espace.

Les stéréocils sont unis par des liens apicaux appelés *tip-links* qui les rendent solidaires dans le mouvement. Une déflexion de la touffe ciliaire vers le kinocil entraîne une élévation de ce *tip-link* permettant l'ouverture des canaux de mécano-transduction et faisant entrer les

cations K^+ et Ca^{2+} (3). L'entrée de cations crée un courant intracellulaire qui dépolarise la cellule. Cette dépolarisation active les canaux calciques voltages dépendant et permet le relargage de neurotransmetteurs glutaminergiques dans la synapse. Pour certaines cellules, une partie de ces canaux de mécanotransduction (15%) restent ouverts au repos(4). En cas de déflexion de la touffe ciliaire à l'opposé du kinocil ces canaux ouverts au repos se referment entraînant une hyperpolarisation de la cellule.

En cas de dépolarisation, le glutamate relargué dans la fente synaptique va se fixer sur les récepteurs spécifiques des terminaisons nerveuses afférentes entraînant l'entrée massive de Na^+ à l'origine de potentiels postsynaptiques excitateurs. Ces potentiels postsynaptiques excitateurs vont contribuer au déclenchement d'un potentiel d'action qui cheminera le long du neurone bipolaire ou neurone vestibulaire primaire au sein du nerf vestibulaire.

Les **cellules de type I** présentent une activité phasique. Elles peuvent être dépolarisées en cas de déflexion de la touffe ciliaire vers le kinocil mais présentent une polarisation élevée spontanément ne permettant pas le relargage de neurotransmetteur au repos ni de diminution de ceux-ci lors de la déflexion à l'opposé du kinocil (5). Chaque cellule de type 1 est connectée à une fibre de gros diamètre à vitesse de conduction nerveuse rapide dont l'extrémité forme un calice englobant la base de la cellule.

Les **cellules de type II** quant à elles ont une activité tonique avec un potentiel de repos suffisamment élevé pour permettre l'ouverture des canaux calciques. Une déflexion de la touffe ciliaire vers le kinocil ou à l'opposé de celui-ci entraîne respectivement une augmentation ou une diminution de ce potentiel de membrane, et conjointement une augmentation ou une diminution du relargage des neurotransmetteurs. Pour ces cellules, les synapses sont en forme de bouton et se font avec des fibres afférentes plus fines. On enregistre au niveau de ces fibres afférentes une décharge de repos d'environ 70 potentiels d'actions par seconde (PA/s)(6). Lors d'une rotation de la tête dans un sens, l'activité des afférences vestibulaires primaires ipsilatérales à la rotation peut atteindre 400 PA/s(7) alors que les afférences contralatérales seront inhibées jusqu'au seuil d'inhibition maximale (c.à.d.

0 PA/s). Cette plus grande capacité à exciter qu'à inhiber, ainsi que l'orientation des cellules ciliées au sein des CSC ont des répercussions cliniques traduites par la 2^{ème} et 3^{ème} loi d'Ewald :

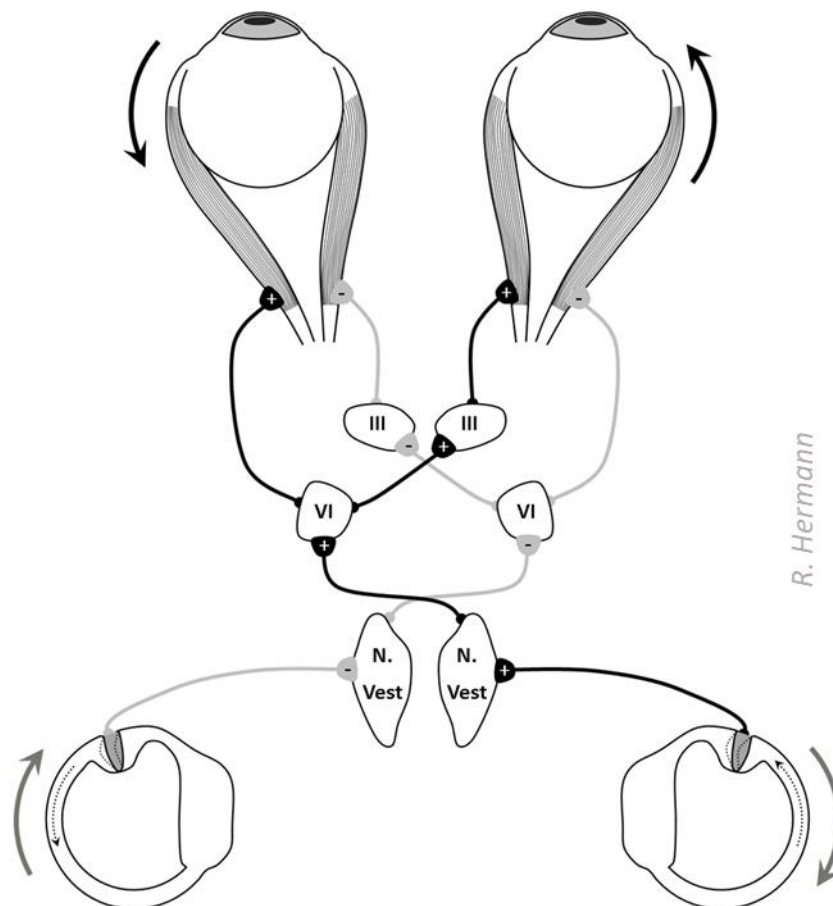
- Loi n°2 : Dans le cas des canaux horizontaux un mouvement ampullipète entraîne une excitation. La réponse nystagmique en cas d'excitation (mouvement ampullipète) est plus forte qu'en cas d'inhibition (mouvement ampullifuge).
- Loi n°3 : Dans le cas des canaux verticaux un mouvement ampullifuge entraîne une excitation. La réponse nystagmique en cas d'excitation (mouvement ampullifuge) est plus forte qu'en cas d'inhibition (mouvement ampullipète).

B. Les réflexes vestibulaires

Le réflexe vestibulo-oculaire (RVO)

La finalité de ce réflexe est la stabilisation de l'image sur la rétine lors des mouvements de la tête. Pour cela le RVO induit un mouvement des yeux en réponse à un mouvement de la tête pour maintenir le regard fixe. Il emprunte la voie vestibulo-oculaire dont le faible nombre de synapses entre le vestibule et les muscles oculomoteurs en fait un des réflexes les plus rapides du corps humains (5 à 7 ms entre le début du mouvement de tête et le début du mouvement oculaire (8,9)). En fonction du type de stimulation ce réflexe peut faire intervenir le système canalaire ou otolithique. La façon la plus simple de l'illustrer est par l'exemple des canaux latéraux (Fig. 5). Un mouvement de rotation angulaire de la tête vers la droite dans le plan des canaux latéraux déclenchera un mouvement de l'endolymphe ampullipète à droite et ampullifuge à gauche dans les canaux latéraux. Du fait de l'orientation des cellules ciliées dans leurs crêtes ampullaires il en résulte une dépolarisation des cellules ciliées de type I et II de la crête ampullaire droite et une augmentation de la fréquence de décharge de potentiels d'action du nerf vestibulaire à droite. Du côté gauche les cellules ciliées de types II sont hyperpolarisées entraînant une diminution de la fréquence de décharge de potentiel d'action du nerf vestibulaire de ce côté. Cette information est véhiculée par la voie vestibulo-oculaire par l'intermédiaire des noyaux vestibulaires puis oculomoteurs jusqu'à entraîner une

contraction des muscles droit médial droit et droit latéral gauche. Le mouvement oculaire déclenché par ce réflexe est dans le même plan que les canaux latéraux, de même amplitude et de sens opposé. De ce fait, le regard reste fixe dans l'espace malgré les rotations de la tête.



R. Hermann

Figure 6 : Représentation schématique du réflexe vestibulo-oculaire en cas de rotation de la tête dans le plan des canaux semi-circulaires latéraux. Les flèches grises représentent le sens de la rotation de la tête. Les flèches en pointillés représentent le sens du déplacement de l'endolymphe dans le canal latéral. Les flèches noires représentent le sens de rotation des yeux. N. Vest, Noyaux vestibulaires ; III, noyau oculomoteur ; VI ; noyau abducens ; +, excitation ; -, inhibition. Dessin réalisé par l'auteur (R. Hermann)

Les interconnexions entre les noyaux vestibulaires jouent un rôle fondamental dans le cadre du RVO en permettant la comparaison de l'activité des deux systèmes vestibulaires et la mise en place de phénomènes de compensation. Ce deuxième point est illustré par le phénomène de Bechterew's qui montre, à distance d'un déficit vestibulaire unilatéral compensé, qu'une atteinte controlatérale entraîne un nystagmus dans le sens opposé à celui de la première atteinte. Pour abolir ce nystagmus la destruction des noyaux vestibulaires du côté du déficit initial est nécessaire(10). Les phénomènes de compensation vestibulaire semblent être lié à des changements neuronaux au niveau des voies commissurales inter nucléaires(11). De plus, les neurones vestibulaires secondaires sont interconnectés par des voies commissurales canal-spécifique qui permettent le maintien d'une activité équilibrée au repos(12).

Le réflexe vestibulo-oculaire (RVO) est le principal moyen d'évaluer la fonction vestibulaire. La quantification du RVO peut être réalisée après stimulation du système vestibulaire à différentes fréquences. Le RVO est capable de répondre de manière linéaire à des vitesses de rotation de la tête jusqu'à 350°/s et peut atteindre 500 °/s lors de la phase dite « lente » du nystagmus (13). Sa bande passante fréquentielle est également très large, allant de 0,003Hz pour la stimulation calorique à environ 100Hz pour la stimulation par vibreur (14) (fig. 7).

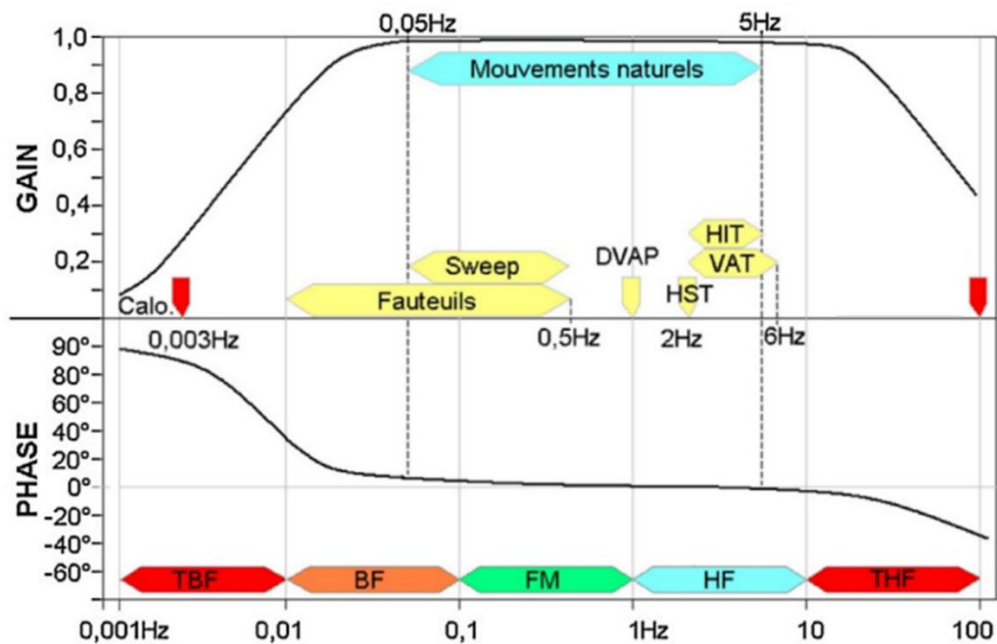


Figure 7 : Courbes d'évolution du gain et de la phase de la réponse vestibulaire en fonction de la fréquence de stimulation. DVAP= Dynamic Visual Acuity Performance de Gans ; HIT = Head Impulse Test ; VAT = Vestibular Autorotation Test de O'Leary ; HST = Head Shaking Test ; TBF = Très basses Fréquences ; FM = Fréquences moyennes ; THF = très hautes fréquences(15)

La capacité du réflexe vestibulo-oculaire à stabiliser le regard pendant les mouvements de la tête peut être évaluée cliniquement par le Head Impulse Test (HIT) ou test de Halmagyi(16). Lors de ce test, l'examineur effectue une rotation passive et rapide de la tête (> 200°/s) dans le plan d'un canal semi-circulaire qu'il souhaite étudier et demande au patient de regarder un point fixe. En cas de RVO intact, le regard du patient reste centré sur ce point alors qu'en cas de déficit vestibulaire, l'examineur met en évidence une saccade de refixation à l'issue d'un mouvement de la tête (Fig. 8).

Comme expliqué précédemment il existe toujours 2 canaux semi-circulaire dans chaque plan : les paires des canaux latéraux, les canaux antérieur droit et postérieur gauche (RALP) et les canaux antérieur gauche et postérieur droit (LARP). Lors d'une rotation, un canal est donc

inhibé et l'autre activé. Le HIT permet d'apprécier la fonction de chaque CSC de manière indépendante en dissociant ces couples de canaux coplanaires. En effet, du fait de la vitesse de rotation élevée lors de ce test, le côté inhibé atteint le seuil d'inhibition maximale (seuil à partir duquel aucun potentiel d'action n'est déclenché par la crête ampullaire inhibé). Les autres mouvements oculaires de stabilisation tel que la poursuite oculaire ou le réflexe optocinétique sont incapables de répondre à des mouvements de tête aussi rapides. Le HIT teste donc uniquement le réflexe vestibulo-oculaire du canal semi-circulaire excité lors de la rotation de la tête.

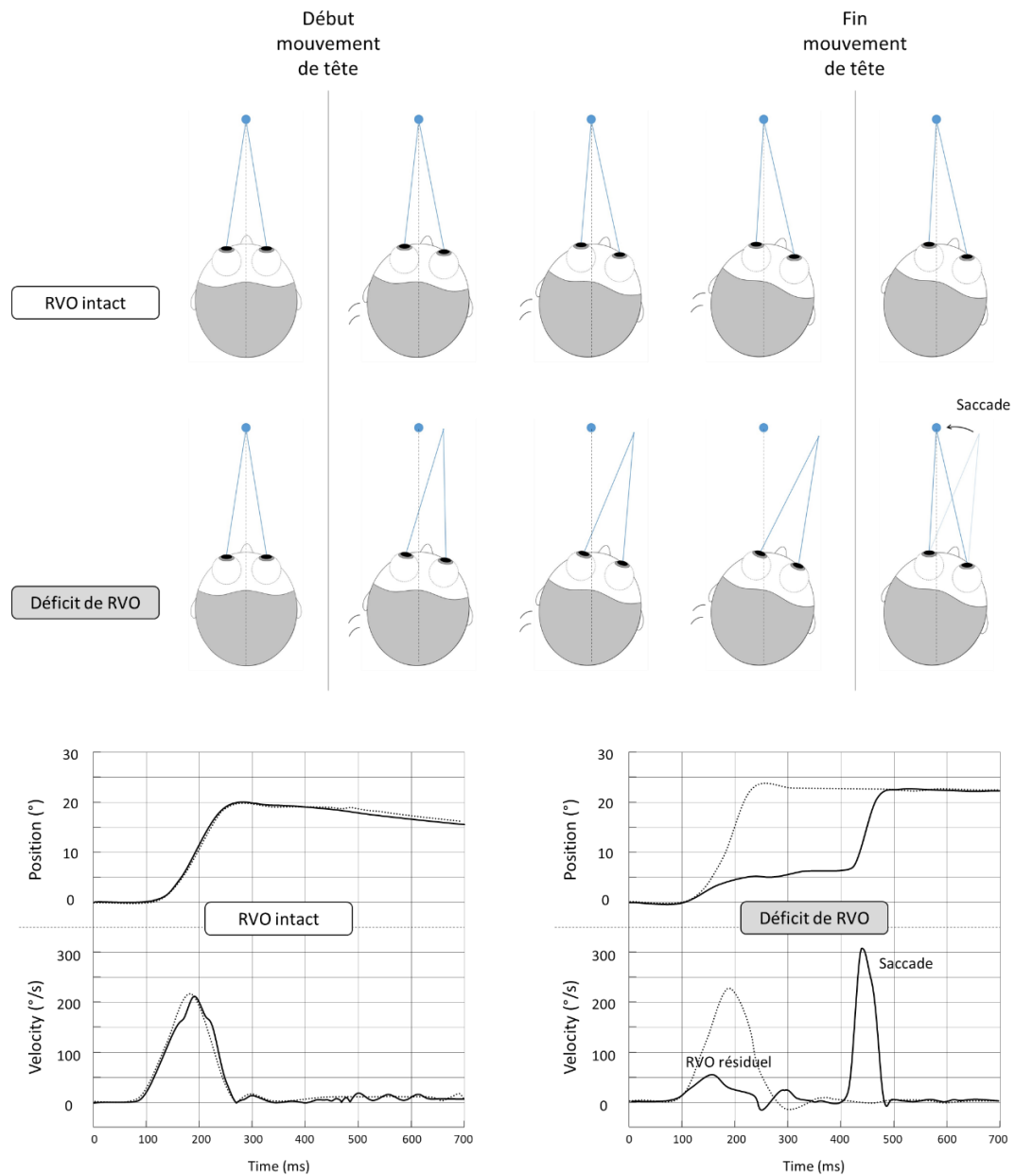


Figure 8 : représentation schématique d'un Head impulse test (HIT) et de son enregistrement chez un sujet sain avec RVO intact et en cas de déficit vestibulaire. L'enregistrement montre la position et la Vitesse de la tête (.....) et de l'œil (—) au cours d'un HIT. En cas de fonctionnement normal du vestibule le mouvement oculaire pendant le HIT est uniquement dû du RVO. En cas de déficit une saccade est nécessaire pour recentrer le regard. Schéma réalisé par l'auteur (R. Hermann)

Les réflexes vestibulo-spinaux

L'équilibre repose sur un trépied d'informations sensorielles composé des informations visuelles, somato-sensorielles et vestibulaires. Les réflexes vestibulo-spinaux qui contribuent à ce contrôle postural peuvent être divisés en deux : Le réflexe vestibulo-spinal (RVS) proprement dit et le réflexe vestibulo-colique (RVC). Le RVC aide au maintien de la tête afin que le regard reste dans un plan horizontal par rapport à la gravité indépendamment du mouvement du tronc grâce aux informations en provenance des organes otolithiques (17). Le RVS véhicule des informations en provenance des macules et des crêtes ampullaires. Il entraîne une contraction des muscles extenseurs ipsilatéraux à la stimulation et une contraction des muscles fléchisseurs controlatéraux (18). Comme pour le RVO, le faible nombre de synapse entrant en jeu pour le RVS et RVC permet un relais rapide des informations vestibulaires aux muscles concernés. Les informations vestibulaires interviennent partiellement dans le contrôle postural par l'intermédiaire du RVS lorsque les informations visuelle et somato-sensorielles sont « dignes de confiance »(19). Leur rôle augmente à mesure que les informations visuelles ou somato-sensorielles sont erronées ou absentes(20). Le RVC quant à lui interagit avec le réflexe cervico-colique dans le maintien de la stabilité de la tête jouant ainsi un rôle de stabilisation supplémentaire de la vision lors des mouvements de la tête.

C. Le rôle du cervelet sur les réflexes vestibulaires.

Le cervelet intervient dans un grand nombre de fonctions motrices. Il contribue entre autres au maintien de l'équilibre, à la régulation du tonus musculaire à la coordination des mouvements volontaires, à l'oculomotricité ainsi qu'à la programmation motrice. Les rôles du cervelet concernant l'oculomotricité et en particulier le RVO seront abordés dans un chapitre ultérieur. Afin de permettre le maintien de l'équilibre et de la position de la tête, il module le

tonus des muscles proximaux et axiaux en intégrant des informations multisensorielles vestibulaire, visuelle et proprioceptive.

Le vermis cérébelleux reçoit des informations proprioceptives véhiculées par les faisceaux spinocérébelleux et cunéocérébelleux. Les informations des voies efférentes du vermis cérébelleux transitent ensuite par le noyau fastigial pour rejoindre le tractus vestibulospinal médial et la voie réticulospinale après un relai respectivement par les noyaux vestibulaires et la substance réticulée. Le cervelet agit donc sur l'équilibre postural par l'intermédiaire de ces voies notamment vestibulo-spinales dont la cible sont les motoneurones destinés aux muscles paravertébraux et proximaux des membres.

Le lobe flocculo-nodulaire reçoit des afférences vestibulaires primaires et secondaires ainsi que des afférences visuelles en provenance du corps géniculé latéral et du colliculus supérieur. Les informations des voies efférentes du lobe flocculo-nodulaire se projettent ensuite directement vers les noyaux vestibulaires, sans passer par les noyaux cérébelleux profonds et rejoignent :

- le tractus vestibulospinal pour finir au niveau des muscles extenseurs du rachis en passant par les motoneurones de la corne ventrale de la moelle épinière.
- le tractus vestibulospinal médial pour finir au niveau des muscles cervicaux en passant également par les motoneurones de la moelle.

Les informations en provenance du cervelet destinées au tractus vestibulospinal médial jouent également un rôle fondamental dans la modulation du RVO et d'autres mouvements oculaires. Ces liens entre cervelet, posture et oculomotricité seront traités dans un chapitre dédié.

Le lobe flocculo-nodulaire, en modulant en permanence l'action et le tonus des muscles spinaux et cervicaux, contribue donc au maintien de l'équilibre postural et au maintien de la position de la tête par rapport au tronc.

D. Les voies vestibulo-thalamo-corticales.

Comme décrit dans le chapitre II, il existe également de nombreuses projections **aux hémisphères cérébraux** à partir des noyaux vestibulaires. Neuf aires corticales principales ont été identifiées à ce jour comme présentant une activité en cas de stimulation vestibulaire isolée (21). Néanmoins, à la différence des autres sens, les informations vestibulaires sont traitées systématiquement de manière multimodale (22). Ces aires vestibulo-corticales sont donc en réalité des centres d'intégration multisensoriels dont les neurones reçoivent non seulement des informations vestibulaires mais également somatosensorielles et/ou visuelles (1). Parmi les fonctions cognitives attribuées au vestibule on retrouve la capacité de distinguer le mouvement de son propre corps relatif à l'environnement du mouvement de l'environnement lorsque le corps est immobile (23). Les informations vestibulaires jouent également un rôle lors des déplacements dans l'espace et dans l'apprentissage et la mémorisation de cet espace par l'intermédiaire de projections au niveau de l'hippocampe (24,25). Elles interviennent aussi dans la représentation mentale d'objet et de leur déplacement dans l'espace (26)

Les mouvements oculaires

I. Généralités

Chez l'homme différents types de mouvements oculaires sont nécessaires afin d'assurer une vision optimale du fait des contraintes du système visuel. Tout d'abord la vision nette d'un objet est assurée par la projection de l'image de cet objet sur la région centrale de la rétine appelée la fovéa. Le centre de la fovéa, particulièrement riche en photorécepteurs, est composé exclusivement de cônes. Une conséquence immédiate de cette configuration est que l'image de l'objet doit être projetée à moins de $0,5^\circ$ du centre de la fovéa pour une acuité visuelle optimale. Une projection à 2° de ce centre entraîne par exemple une baisse d'acuité visuelle d'environ 50%(27). Une contrainte supplémentaire résulte de la nécessité de stabilisation de l'image projetée sur la rétine. En effet l'acuité visuelle décroît rapidement lorsque le glissement rétinien dépasse $4^\circ/s$ (28). Pour finir, la vision binoculaire frontale des humains impose une orientation du regard des deux yeux afin que l'image d'un objet fixe se projette sur les parties correspondantes des deux rétines.

Dans le cadre de cette thèse nous nous intéressons particulièrement à deux mouvements oculaires spécifiques : les saccades et le réflexe vestibulo-oculaire. Le réflexe vestibulo-oculaire a été déjà développé dans le précédent chapitre. Nous aborderons donc dans ce chapitre les saccades, et le contrôle cérébelleux oculomoteur.

Les autres mouvements oculaires sont brièvement décrit ci-dessous :

- La fixation visuelle permet de maintenir stable la projection de l'image d'un objet sur la rétine en l'absence de mouvement de la tête du sujet. Elle intervient particulièrement dans l'inhibition des phénomènes de tremblement, de dérive oculaire et d'intrusions saccadiques.
- Le réflexe opto-cinétique (ROC) permet de stabiliser l'image sur la rétine en cas de mouvement de l'ensemble de la scène visuelle. Il complète le RVO en cas de

déplacement prolongé de la tête car contrairement au RVO, sensible aux accélérations, le ROC se maintient durablement dans le temps en cas de rotation à vitesse constante.

- La poursuite oculaire permet de stabiliser l'image d'un objet sur la rétine si cet objet se déplace dans le champ visuel.
- La vergence permet une projection de l'image de l'objet sur les deux rétines lorsque le regard passe d'un objet au loin à un objet proche ou vice-versa.
- La phase rapide du nystagmus qui phylogénétiquement est le précurseur des saccades permet de recentrer les yeux dans l'orbite suite à un mouvement oculaire lent tel que le RVO ou ROC.

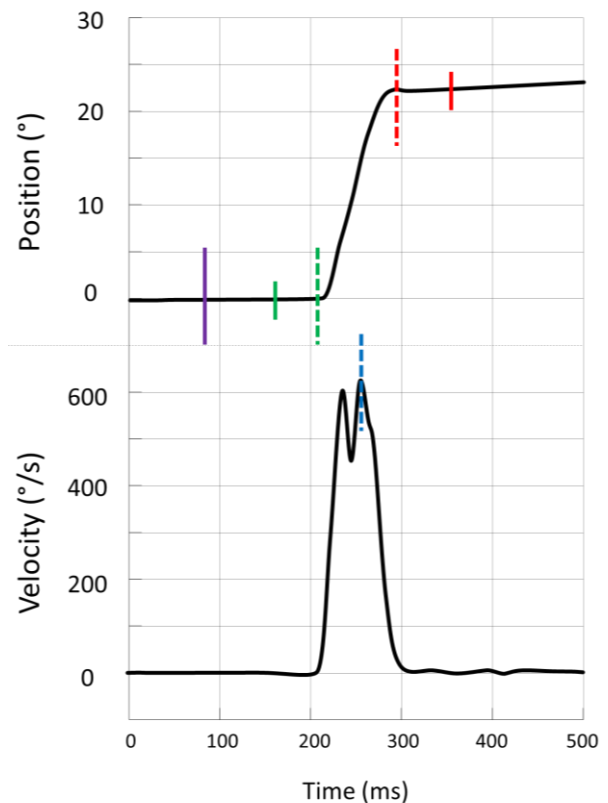
II. Les saccades

Les saccades sont des mouvements oculaires rapides qui modifient l'orientation du regard entre des points de fixation différents. Ces mouvements oculaires jouent un rôle primordial dans la fovéalisation en recentrant le regard sur une zone d'intérêt. L'émergence des saccades volontaires est survenue en parallèle de l'apparition de la fovéa au cours de l'évolution des espèces. Cette zone d'à peine 1,5 mm est extrêmement riche en photorécepteurs et permet une acuité visuelle extrêmement performante. A titre de comparaison la fovéa comprend entre 6 à 7 millions de cônes alors que le nombre de cellules ciliées internes de la cochlée est estimé à 3 - 3,5 mille. La fovéa est présente chez les primates mais absente chez d'autres vertébrés comme le lapin qui ne produisent des mouvements saccadiques qu'en association à des mouvements oculaires « lents » pour le réflexe vestibulo-oculaire ou le réflexe optocinétique(29). La saccade est l'un des mouvements oculaires le plus étudié, permettant d'appréhender un grand nombre de questions en neuroscience, de l'étude spécifique des mouvements oculaires à l'attention en passant par la mémoire, la cognition, la motivation et bien d'autres encore.

A. Caractéristiques des saccades

Plusieurs paramètres sont nécessaires pour caractériser une saccade en particulier l'**amplitude**, la **durée**, la **latence** et la **vitesse maximale**. Ces paramètres sont obtenus sur des enregistrements des mouvements oculaires comme représenté sur la figure 9.

Figure 9 : représentation d'un enregistrement oculomoteur au cours d'une saccade. Les longs curseurs verts et rouges indiquent respectivement le début et la fin du mouvement. La différence entre les valeurs en abscisses de ces curseurs indique la durée. Les petits curseurs vert et rouge indiquent respectivement la position initiale et finale de l'œil. La différence entre les valeurs en ordonnées de ces curseurs indique l'amplitude. Le curseur bleu indique la vitesse maximale. Le curseur violet représente l'apparition du stimulus. La différence entre les valeurs en abscisses de ce curseur et celui du début de mouvement indique la latence.



L'amplitude, la durée et la vitesse d'une saccade sont généralement liés de manière à ce que plus une saccade est ample, plus la vitesse maximale est élevée et plus sa durée est longue. Néanmoins la durée des saccades, même les plus longues, dépasse rarement 100ms. Il existe une représentation graphique de la vitesse maximale ou la durée en fonction de l'amplitude de la saccade appelée « *main sequence* » (fig 10).

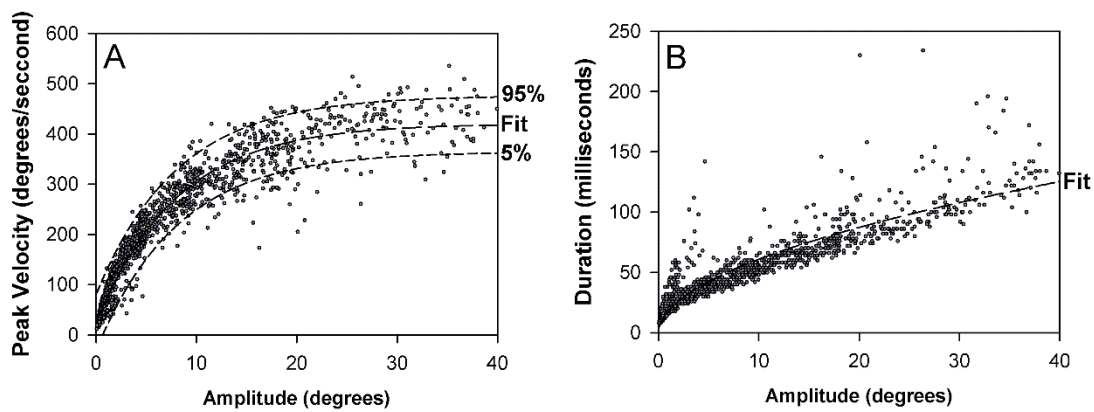


Figure 10 : « Main Sequence » c.à.d. Représentation de la vitesse maximale (A) et de la durée (B) en fonction de l'amplitude des saccades. Chaque point représente une saccade effectuée par un sujet. Un intervalle de confiance (5%-95%) est indiqué dans le graphique A.

The neurology of eye movement 5th Edition Leigh & Zee

Il est important de noter que, bien que la vitesse et la durée des saccades ne peuvent pas être contrôlées volontairement, il existe certaines conditions qui peuvent faire varier ces paramètres. Les saccades sont en effet plus lentes lorsqu'elles sont réalisées dans l'obscurité et encore plus si les paupières sont fermées(30).

Une autre caractéristique des saccades, d'un intérêt tout particulier dans le cadre de ce travail scientifique est leur **latence**. Il existe un grand nombre de paramètres susceptibles de modifier cette latence dont voici quelques exemples : le caractère auditif ou visuel du stimulus et le cas échéant sa luminosité, l'amplitude du mouvement oculaire prévue et si celui-ci est horizontal ou vertical, la prévisibilité du mouvement de la cible, les instructions données au sujet, la présence de stimuli perturbateurs et bien sûr l'âge (31–38). A titre d'exemple un sujet déclenche une saccade en général 200 ms après l'apparition d'un nouveau stimulus dans son champ visuel(27).

B. Les différents types de saccades

Il existe différents types de saccades. Des plus rudimentaires aux plus complexes on observe : la phase rapide du nystagmus, les saccades « réactives » en cas d'apparition spontanée d'une

stimulation sensorielle, les saccades volontaires dirigées vers un endroit anticipé (lecture) ou mémorisé ou encore celles réalisées pour explorer visuellement librement une scène.

Comme dit précédemment il existe différents types de saccades dont certaines sont plus complexes que d'autres. En cas de rotation continue de la tête, la rotation des yeux dans l'orbite atteint une amplitude maximale nécessitant un mouvement de « réinitialisation » afin d'éviter que l'œil reste bloqué dans le coin de l'orbite. Cette fonction est remplie par les **phases rapides de nystagmus** dont le sens est le même que celui de la rotation de la tête nous permettant d'orienter le regard vers la scène visuelle vers laquelle nous nous tournons. Ces saccades peuvent atteindre des vitesses de 500 °/s(39) permettant au regard de se recentrer le plus rapidement possible. Elles ont comme substrat anatomique, à l'instar des saccades volontaires, la formation réticulée du tronc cérébral (40) et ne dépendent pas de structures neuronales au-delà du tronc cérébral. A contrario les saccades réactives ou volontaires dépendent de structures présentes dans le cortex cérébral.

Dans des conditions de laboratoire, les paramètres en lien avec l'apparition et la disparition de la cible peuvent être modulés pour tester les différents types de saccades. Trois paradigmes pour des saccades horizontales méritent d'être détaillés ici. Dans les trois cas le sujet fixe une cible centrale et une deuxième cible apparaît de manière aléatoire à gauche ou à droite du point central :

- Step : La cible centrale disparaît lorsqu'une seconde cible apparaît.
- Gap : La cible centrale disparaît 100 à 400 ms avant que la seconde cible n'apparaisse
- Overlap : la cible centrale ne disparaît pas lorsque la cible secondaire apparaît.

La latence des saccades est plus courte en Gap qu'en Step et plus longue en Overlap qu'en Step(27). C'est d'ailleurs dans le paradigme Gap qu'ont été enregistrées des saccades appelées Express Saccades dont la latence peut être aussi brève que 100ms chez l'homme et 70ms chez le singe (41,42). Il s'agit ici de la latence saccadique la plus courte enregistrée à l'heure actuelle. Ces express saccades sont plus fréquentes lorsque le sujet est entraîné à la tâche(43).

Il est cependant important de noter qu'il peut s'agir ici d'un phénomène de laboratoire dont la survenue est discutée dans des conditions physiologiques du fait de la présence simultanée d'un grand nombre de stimuli visuels(44).

C. Physiologie du déclenchement des saccades.

La commande supranucléaire des saccades.

Le déclenchement des saccades est sous le contrôle de **deux noyaux prémoteurs** situés dans la formation réticulée au niveau desquelles se projettent le colliculus supérieur et le champ oculomoteur frontal. Il s'agit de la **formation réticulée pontique paramédiane** pour les saccades **horizontales** et du **noyau rostral interstitiel du faisceau longitudinal médian** pour les **saccades verticales et torsionnelles**. Ces noyaux pré-moteurs sont composés de neurones pré-moteurs spécifiques appelés *Excitatory Burst Neurones* (EBN). Ces EBN déchargent 8 à 12 ms avant le déclenchement d'une saccade et poursuivent cette décharge tout au long de cette saccade. Il existe par ailleurs une corrélation entre la durée et la fréquence des décharges des EBN et respectivement la durée et la vitesse maximale de la saccade.

Un autre type de neurone pré-moteur, appelé *Inhibitory Burst Neurones* (IBN), fonctionne en parallèle avec les EBN en intervenant dans l'inhibition des noyaux oculomoteurs antagonistes. Ces IBN sont également répartis en deux centres en fonction de leur rôle dans les mouvements oculaires horizontaux (portion médiale de la formation réticulée bulbaire) ou verticaux (noyau interstitiel de Cajal). D'autres type de neurones sont également indispensables au bon fonctionnement du système saccadique dont les *Omnipause Neurones* (OPN). Ces neurones situés dans les noyaux du raphé exercent une inhibition constante sur les EBN et IBN en dehors des moments où une saccade est déclenchée.

Les neurones pré-moteurs détaillés ci-dessus se projettent ensuite de manière monosynaptique vers les neurones des noyaux oculomoteurs (III, IV et VI). Il existe de nombreuses interconnexions entre ces noyaux oculomoteurs permettant d'orchestrer les actions des muscles agonistes (ex : muscle droit latéral droit et droit médial gauche) et

antagonistes (ex : muscles droit latéral et droit médial droits). Les neurones des noyaux oculomoteurs encodent les caractéristiques d'une saccade selon la fréquence et la durée de décharge de leurs neurones, ce qui déterminera la vitesse, la durée et l'amplitude du mouvement oculaire.

Contrôle cortical et sous-cortical des saccades.

Les saccades **réactives** dépendent du sillon intra-pariétal du cortex pariétal postérieur. Elles sont déclenchées par la survenue inattendue d'une nouvelle cible visuelle ou d'un signal sonore. Cette zone active ensuite les noyaux prémoteurs décrits ci-dessus après un relais par le **colliculus supérieur**. Ce dernier reçoit également des informations auditives et somatosensorielles(45). A noter qu'une atteinte du colliculus supérieur entraîne une impossibilité de déclencher des express-saccades(46).

Les saccades **volontaires** quant à elle dépendent du cortex frontal et en particulier de **l'aire oculomotrice frontale**. A noter qu'en cas d'atteinte de cette structure la latence des express-saccades n'est pas modifiée (47).

On comprend donc que plus une saccade est « complexe » plus sa latence de déclenchement est longue du fait de la présence de relais supplémentaires.

III. Rôle du cervelet dans l'oculomotricité

Le cervelet optimise et ajuste différents mouvements oculaires afin de les calibrer et de leur permettre d'améliorer leur précision pour aider la vision. Pour ce faire le cervelet reçoit des informations sensorielles et motrices concernant les mouvements oculaires. Il compare ensuite le mouvement prédit par la commande motrice avec le mouvement réalisé. En réponse il génère un signal pour diminuer l'erreur entre prédiction et réalisation. Trois régions principales peuvent être individualisées au niveau du cervelet dans le cadre de l'oculomotricité.

Le **flocculus et le paraflocculus (FPF)** jouent entre autres un rôle dans la poursuite, le RVO et son inhibition par la vision, la fixation et le maintien du regard en position excentrée. Cette région est responsable de l'adaptation du RVO vis-à-vis de l'information visuelle en termes de gain, de phase et de direction.

En cas d'atteinte de ces structures, ces différents mouvements oculaires seront anormaux. Un des signes classiques d'une atteinte du complexe FPF est la présence d'une poursuite saccadique (48). Par ailleurs la suppression du RVO par la vision peut devenir défailante en cas de fixation combiné à des mouvements lents de la tête(49) (i.e. augmentation de l'indice de fixation oculaire lors des tests en VNG). Concernant la fixation oculaire dans les positions excentrées, celle-ci peut montrer un *gaze evoked nystagmus*(48). Des atteintes du FPF peuvent également être responsables d'une réaction d'inclinaison oculaire ou encore un nystagmus positionnel horizontal géotropique (50).

Le **nodulus et l'uvule ventrale (NUV)** jouent un rôle déterminant dans le *mécanisme de stockage de vitesse* du RVO. En cas de rotation prolongée de basse fréquence, ce mécanisme permet de prolonger la réponse du RVO au-delà du seuil fixé par les propriétés mécaniques de la crête ampullaire. Ce complexe intervient également dans la poursuite verticale vers le bas.

Une lésion de ces régions altérerait l'inhibition de ce mécanisme de stockage de vitesse et entraînerait une augmentation de la constante de temps de décroissance du RVO lors des épreuves de rotation prolongée au fauteuil(51). Une atteinte du nodulus et/ou de l'uvule ventrale peut également se traduire par un nystagmus spontané (comme le nystagmus alternant périodique) ou encore par un nystagmus positionnel horizontal qui cette fois ci serait plutôt agéotropique(52).

Pour finir **le vermis dorsal**, également appelé vermis oculo-moteur (OMV), et le **noyau fastigial postérieur** jouent un rôle primordial dans la précision des saccades ainsi que dans la poursuite.

La conséquence principale d'une atteinte de ce complexe est la modification de l'amplitude de ces saccades. On peut retrouver des saccades hypométrique ou hypermétrique en fonction de la localisation de l'atteinte(53,54). De manière expérimentale l'atteinte de ces centres chez le primate peut entraîner transitoirement une modification de la latence, la vitesse et de l'accélération des saccades(53,55,56). Une dégradation des phénomènes plus dynamiques tel que l'adaptation saccadique peut également survenir en cas d'atteinte de ce complexe(57). Concernant la poursuite une atteinte du noyau fastigial postérieur ou du OMV entraîne des anomalies de la poursuite respectivement du côté controlatéral et ipsilatéral(58,59).

L'aréflexie vestibulaire

I. Généralités

L'aréflexie vestibulaire bilatérale (AVB) acquise correspond à une perte de fonction bilatérale de la totalité ou quasi-totalité du système vestibulaire périphérique. Sa prévalence a été estimée à 28/100 000 (60) et entre 4% et 7% des patients consultant dans le cadre de vertiges ou de troubles de l'équilibre présenteraient une AVB(61,62). L'AVB est généralement diagnostiquée entre 50 et 60 ans(61–64) mais peut survenir à tout âge en fonction de l'étiologie.

Alors qu'une étiologie est retrouvée de manière certaine dans 24% à 47% des cas et de manière probable dans 22% à 25% des cas, chez 30 à 50% des patients aucune étiologie n'est retrouvée (61,65). On parle alors d'aréflexie vestibulaire idiopathique. Parmi les autres étiologies on retrouve une origine génétique dans 17% des cas, la prise de médicaments ototoxiques dans 12-13%, la maladie de Ménière, les méningites bactériennes, la neurofibromatose et d'autres encore.

L'AVB peut également s'intégrer dans certaines affections neurodégénératives comme le CANVAS. Il s'agit d'un syndrome associant ataxie cérébelleuse, neuropathie périphérique et aréflexie vestibulaire. Récemment la cause du CANVAS a été identifiée comme étant génétique du fait de la mutation biallélique du gène RFC1(66). Un des signes caractéristiques de ce syndrome est l'atteinte du réflexe oculocéphalique (ROC) qui est intact en cas d'AVB isolé. L'atteinte du ROC est expliquée par le déficit de stabilisation oculaire d'origine vestibulaire (déficit du RVO) et cérébelleuse (déficit de la poursuite et du réflexe optocinétique). On retrouve également une aréflexie vestibulaire associée à une atteinte cérébelleuse sans neuropathie périphérique dans certaines ataxies spinocérébelleuses (SCA) comme la SCA3 (maladie de Machado-Joseph)(67).

Les modes d'entrée dans cette pathologie sont variés et dépendent de l'étiologie. La majorité des patients souffrant d'AVB ne présente aucune atteinte auditive concomitante(61). Par

ailleurs l'AVB est lentement progressive dans près de 60% des cas(61) plus souvent de manière symétrique (AVB idiopathique) qu'asymétrique (neurofibromatose de type 2). De ce fait la majorité des patients souffrant d'AVB n'a jamais présenté de crises de vertige (61). La présence de vertiges témoigne de l'asymétrie de la perte de fonction et d'une cinétique aiguë ou subaiguë de l'installation du déficit. L'absence de vertiges et de troubles auditifs rend plus difficile le lien entre la symptomatologie des patients et l'atteinte vestibulaire, ce qui peut entraîner une errance diagnostique.

L'AVB peut également être congénitale. Dans ce cas, le déficit vestibulaire précède l'acquisition de la marche ainsi que la construction de l'espace tridimensionnel chez l'enfant. L'AVB congénitale est très fréquemment accompagnée d'un déficit auditif profond concomitant. Ces facteurs entraînent des différences dans la présentation clinique entre ces deux entités. Nous ne traiterons donc que de l'AVB acquise.

II. Diagnostic positif.

Les critères diagnostiques ci-dessous ont été définis en 2017 par la Bárány Society dans le cadre de l'ICVD (International Classification of Vestibular Disorders) (68).

A. Syndrome vestibulaire chronique avec au moins trois des symptômes suivants :

1. Instabilité posturale
2. Démarche instable
3. Flou visuel provoqué par les mouvements ou oscillopsie lors de la marche ou lors de rotation rapide de la tête par rapport au corps.
4. Aggravation de 1. Et/ou 2. dans l'obscurité ou sur un sol instable

B. Aucun symptôme en position assise ou couchée en condition statique

C. Diminution ou absence de RVO angulaire documenté par :

1. Gain de RVO pour les canaux horizontaux lors du vHIT ou *scleral coils* < 0,6 de manière bilatérale ET/OU

2. Diminution de la réponse lors de l'épreuve calorique (somme bi-thermale des vitesses maximales de la phase lente du nystagmus $< 6^\circ/\text{sec}$ des deux côtés). ET/OU
3. Diminution du gain de RVO angulaire $< 0,1$ lors de la stimulation sinusoïdale sur une chaise rotatoire (0.1 Hz, $V_{\text{max}} = 50^\circ/\text{sec}$).

D. Aucune autre atteinte permettant d'expliquer le tableau.

III. Les conséquences de l'aréflexie vestibulaire bilatérale

A. Atteinte posturale

Le défaut de fonctionnement de la voie vestibulo-spinale qui résulte de l'AVB entraîne une instabilité posturale dénommée ataxie vestibulaire. Les patients présentent une instabilité chronique et des troubles de la marche pouvant aller jusqu'à la chute. Comme expliqué précédemment, l'équilibre repose sur un trépied d'informations sensorielles composé des informations visuelles, somato-sensorielles et vestibulaires. Les informations vestibulaires interviennent partiellement dans le contrôle postural en cas d'informations visuelles et somato-sensorielles cohérentes. En cas de marche sur un sol plat et dans des conditions bien éclairées ces patients peuvent donc être quasiment asymptomatiques. Les informations vestibulaires deviennent cependant indispensables en cas d'informations visuelles et somato-sensorielles manquantes ou incohérentes et on retrouve donc une majoration de l'instabilité posturale chez ces patients aréflexiques vestibulaires dans l'obscurité ou lors de la marche sur un sol instable. L'effort supplémentaire demandé au système proprioceptif et visuel du fait du déficit vestibulaire entraîne souvent chez ces patients une fatigabilité très importante.

Du fait de cette instabilité posturale, le risque de chute dans cette pathologie est multiplié par un facteur 31 par rapport à celui de la population générale(60). Ceci expose ces patients à un risque important de traumatismes et de fractures d'autant plus que le déficit vestibulaire altère les réactions parachutes. Certains facteurs prédictifs de chutes ont par ailleurs été mis

en évidence comme la variabilité temporelle de la démarche, une neuropathie périphérique concomitante et une durée d'appui monopodal de 4 secondes ou moins (69,70).

B. Atteinte visuelle

Du fait de l'AVB, et du déficit de fonctionnement de la voie vestibulo-oculaire qui en découle, les mouvements de tête ne sont plus compensés de façon adéquate par des mouvements oculaires. Ceci peut avoir deux conséquences : une diminution de l'acuité visuelle lors des mouvements ou acuité visuelle dynamique (AVD), ainsi qu'une perception d'instabilité de l'environnement visuel appelée oscillopsie survenant spécifiquement lors des mouvements de la tête. La sévérité et prévalence des symptômes visuels est très variable(61). Certains patients sont incapables, lorsqu'ils marchent, de lire des panneaux ou de reconnaître des visages. D'autres rencontrent des difficultés voire une incapacité à conduire car des irrégularités au niveau de la route entraînent des secousses de la scène visuelle. Certains patients décrivent également un retard de la stabilisation visuelle lors d'un mouvement brusque de la tête, par exemple avant de traverser une route, pouvant conduire à des attitudes « vicieuses » de limitations des mouvements de la tête par rapport au tronc.

Ici encore l'AVB peut avoir un impact négatif sur la pratique sportive comme la course à pied du fait de l'exacerbation de l'oscillopsie en lien avec les secousses à chaque foulée.

C. Atteintes cognitives.

La déafférentation vestibulaire entraîne de nombreuses modifications cérébrales fonctionnelles (71) et structurelles (72). Des études de neuro-imagerie ont permis de mettre en évidence une diminution du volume hippocampique non seulement en cas d'AVB mais également chez des patients souffrant d'aréflexie vestibulaire unilatérale (25,73). En revanche il n'y avait chez ces patients pas de modification du volume total de substance blanche ou

grise. Cette atteinte structurelle se traduit par des difficultés d'orientation dans l'espace et de mémoire spatiale (26,74). Une dégradation de la navigation dans l'espace en cas d'atteinte vestibulaire est observée même lorsque le sujet est immobile et qu'il n'existe donc pas de stimulation somesthésique ou vestibulaire résiduelle (25). L'AVB ne semble cependant pas avoir d'impact sur la mémoire visuelle et les capacités intellectuelles des patients (73,75). Les patients souffrant d'AVB sont également plus souvent sujets à des symptômes tel que la dépersonnalisation ou la déréalisation, ce qui illustre le rôle du vestibule dans la représentation égocentrée et la conscience de son corps (76). La déafférentation vestibulaire semble également entraîner des symptômes tels que la dépression et l'anxiété et en particulier l'anxiété liée à au déplacement du patient dans son environnement (73). Néanmoins il est difficile de dire si ces troubles émotionnels sont la conséquence directe de l'aréflexie vestibulaire ou des symptômes qui en découlent.

Compensation oculomotrice dans le déficit vestibulaire

I. Différents types de saccades de rattrapage

Dans un contexte de déficit vestibulaire, l'erreur de position du regard qui survient en cas de mouvement de la tête du fait de l'atteinte du RVO nécessite le déclenchement de saccades de refixation. Ces *Catch up Saccades* (CuS) constituent un phénomène de remplacement d'un mouvement oculaire lent de stabilisation par un mouvement rapide de fovéalisation. Ces CuS sont visualisées lors de la réalisation du Head Impulse Test décrit précédemment.

Ce test peut néanmoins s'avérer faussement négatif car les saccades réalisées à l'issue du mouvement peuvent dans certain cas être remplacées par des saccades survenant au cours du mouvement de la tête et donc difficilement visualisables à l'œil nu. C'est cette caractéristique qui a initialement valu à ces saccades le terme de covert saccades (CS), c.à.d. cachées par le mouvement de la tête, en opposition aux overt saccades (OS) facilement visibles car réalisées une fois que la tête n'est plus en mouvement. Ce phénomène explique en particulier la mauvaise sensibilité du HIT (entre 34 et 78%) lorsqu'il est réalisé cliniquement même par des praticiens expérimentés (77–80). L'existence de ces CS a été rendue possible par le développement de techniques d'enregistrement des mouvements oculaires initialement par scleral coil puis par des caméras à haute fréquence d'échantillonnage des mouvements oculaires au cours du HIT. Le vHIT permet, outre une quantification du gain du RVO de chaque canal, d'analyser avec précision les saccades de refixation effectuées par les patients. La première notion « officielle » du terme de CS est apparue dans la littérature en 2008 dans une étude de Weber et al (81). Néanmoins ces saccades avaient été décrites avant sous d'autres termes, tels que saccades correctives, saccades de correction du regard, saccade de refixation, saccades de rattrapage vestibulaires et saccades compensatoires (16,82–84). En réalité le terme de Covert Saccade implique une définition de ces saccades en fonction de la durée du mouvement de la tête qui varie en fonction du Head Impulse. En dehors des références aux articles déjà publiés nous privilégierons le terme de Short Latency Catch-up

Saccades (**SL-CuS**) pour les saccades de rattrapage précoce et le terme de Long Latency Catch-up Saccades (**LL-CuS**) pour les saccades dont la latence est concordante avec un déclenchement faisant suite au traitement des informations visuelles par le système nerveux central.

Les SL-CuS les plus précoces retrouvées dans la littérature ont une latence d'à peine 70ms (81,83) soit plus courte que les « express saccades » décrites précédemment et dont la limite inférieure de latence semble être 100ms(41). Ces saccades semblent représenter un phénomène unique de remplacement d'un mouvement oculaire de stabilisation oculaire dit « lent » (le RVO) par un mouvement saccadique dont l'objectif dans ce contexte permettrait de réduire l'erreur de position du regard avant même la fin du mouvement de la tête. A l'heure actuelle plusieurs questions restent ouvertes concernant ces SL-CuS. Dans les chapitres suivant nous tenterons de résumer les données de la littérature concernant ces questions avant de détailler les études que nous avons réalisées pour répondre à certaines de ces questions.

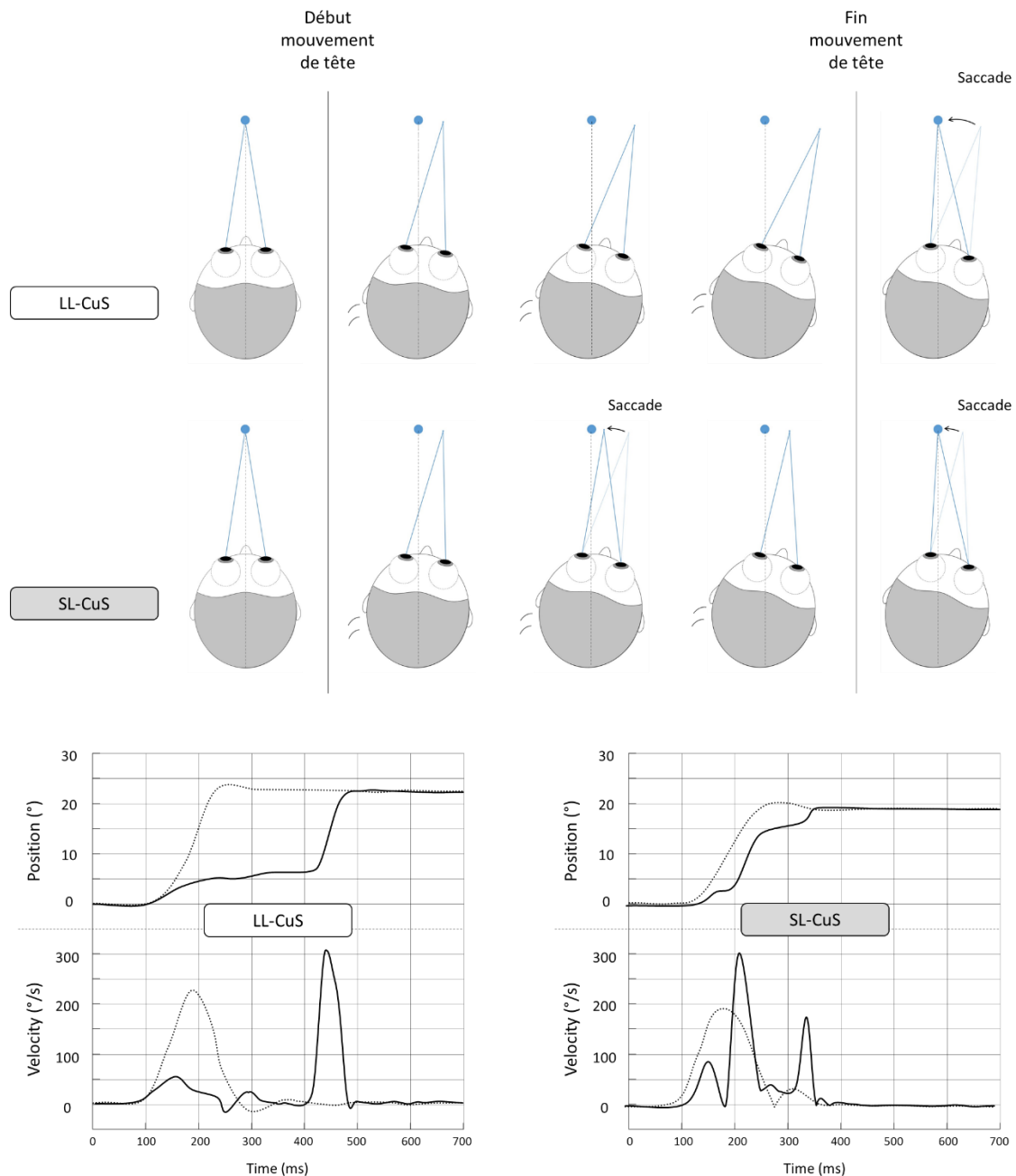


Figure 8 : représentation schématique d'un Head impulse test (HIT) et de son enregistrement et en cas de déficit vestibulaire en cas de saccade de rattrapage tardive (LL-CuS) et précoce (SL-CuS). L'enregistrement montre la position et la Vitesse de la tête (.....) et de l'œil (—) au cour d'un HIT. La saccade de rattrapage peut survenir après le mouvement de la tête ou pendant celui-ci. Schéma réalisé par l'auteur (R. Hermann)

II. Short Latency Catch-up Saccades

A. Le/les Trigger

Systeme vestibulaire

Le sujet des récepteurs pouvant déclencher les covert saccades (CS) a été abordé pour la première fois par Weber et al. dans leur article décrivant ce phénomène(81). Les sujets inclus dans cette étude présentaient une aréflexie vestibulaire unilatérale. Les auteurs ont interrogé le rôle des informations vestibulaires contralatérales dans le déclenchement de ces saccades. Les patients présentent également une fonction vestibulaire résiduelle ipsilatérale qui pourrait jouer un rôle dans le déclenchement de ces CS.

Un an plus tard ces hypothèses ont été remises en cause par la même équipe en raison de la mise en évidence de CS chez des patients atteints de déficit vestibulaire bilatéral complet(85). Les auteurs ne décrivent aucun lien entre les CS et la fonction vestibulaire ipsi- et/ou contralatérale et concluent que celle-ci ne peut pas à elle seule être responsable du déclenchement de ces saccades.

L'information visuelle

Du fait de la nature exceptionnellement courte des latences des CS le rôle potentiel de l'information visuelle à initialement été écarté. En effet une latence de 70 ms semblait incompatible avec les délais des substrats anatomiques connus qui régulent le déclenchement des saccades visuellement guidées.

Cependant, l'importance de l'information visuelle pour le déclenchement des CS a été analysée dans une première étude de Lehnen et al.(86). Les 6 patients inclus dans cette étude présentaient une AVB bilatérale post-opératoire dans un contexte de neurofibromatose. Cinq de ces patients présentaient une aréflexie bilatérale totale. Ces patients déclenchaient des CS dans des conditions normales de HIT mais pas dans l'obscurité. Le patient présentant une fonction vestibulaire résiduelle déclenchait des CS dans les deux conditions. Les latences des

saccades les plus courtes enregistrées lors de cette étude étaient entre 79 et 91 ms avec des latences moyenne autour de 150ms. Les auteurs concluent donc qu'en absence de fonction vestibulaire résiduelle, l'information visuelle est indispensable au déclenchement des CS. Ils justifient également leur hypothèse en évoquant le fait que la latence des Express saccades peut être aussi courtes que 91ms chez certains patients(41).

Une étude publiée en 2019 Van Nechel et al(87) a également mis en avant le rôle de l'information visuelle dans le déclenchement des saccades de rattrapages. Les auteurs retrouvent une différence significative entre les conditions HIT normaux et dans l'obscurité concernant le nombre de CS, leur amplitude et leur latence. La moyenne des latences des CS dans cette étude est de 163ms et les auteurs évoquent la possibilité que les latences de 70ms décrites par d'autres études correspondent plutôt à des saccades déclenchées prématurément suite à l'anticipation correcte du mouvement de la tête. Cependant les auteurs ne précisent pas si cette latence moyenne correspond à des celle des HIT réalisé dans l'obscurité ou en conditions normales.

Plus récemment Pogson et al.(88) ont réalisé une étude similaire avec des patients présentant une atteinte unilatérale et bilatérale dont un patient avec désafférentation vestibulaire bilatérale totale. Ils retrouvent un effet significatif de l'obscurité dans les deux groupes avec une augmentation de la latence de la première saccade. Cet effet est moins important en cas d'atteinte unilatérale (20 ms) que bilatérale (70 ms). De manière anecdotique, le patient présentant une désafférentation complète présentait surtout des CS moins bien organisées et moins amples dans l'obscurité.

Bien que les résultats de ces trois études soient intéressants, leur protocole présente un biais potentiel commun. En effet dans les trois études la « suppression » de l'information visuelle est obtenue en mettant le sujet dans l'obscurité. Hors on retrouve un effet de l'obscurité sur la latence des saccades avec notamment chez le singe un allongement des latences en cas de diminution de la luminosité ambiante (89). A l'inverse l'effet GAP, responsable des express saccades, qui introduit une courte période d'obscurité sans fixation avant l'apparition de la

cible conduit à une réduction de la latence des saccades(41). L'obscurité peut également jouer un rôle sur d'autres paramètres des saccades. Dans le noir le patient est obligé d'effectuer des saccades vers une cible mémorisée ce qui diminue la fréquence de décharge du colliculus supérieur et par conséquent la vitesse des saccades(90). Par ailleurs l'obscurité elle-même semble avoir comme effet de diminuer la vitesse des saccades (91). Enfin, l'obscurité est une condition dans laquelle le RVO n'a pas d'utilité fonctionnelle.

Information proprioceptive cervicale

Les noyaux vestibulaires reçoivent des informations proprioceptives de la musculature axiale et en particulier de muscles cervicaux(92). Le rôle de cette information proprioceptive cervicale dans le déclenchement des SL-CuS a été évoqué pour la première fois par Mac Dougall et al(93). Il est vrai qu'en cas d'AVB les patients présentent en règle générale une potentialisation de leur Réflexe Cervico Oculaire (RCO) alors que celui-ci est négligeable chez le sujet sain(94). Ce RCO entraîne une rotation lente de l'œil en cas de rotation du tronc alors que la tête est maintenue fixe dans l'espace. Les auteurs proposent qu'en cas d'atteinte vestibulaire, les informations proprioceptives cervicales pourraient déclencher ce RCO lors de rotation lente de la tête et déclencher des saccades en cas de rotation rapide. Cependant dans l'étude de Tian et al(83), cité précédemment, le protocole expérimental reposait non pas sur des HIT mais sur des rotations du corps entier sans mouvement de rotation de la tête par rapport au tronc. Les patients souffrant d'AVB semblent donc pouvoir générer des SL-CuS même en absence d'élongation des muscles cervicaux.

Récemment une étude a comparé les données de RVO et de saccades dans une population de patients atteints d'aréflexie vestibulaire unilatérale et bilatérale après réalisation de HIT et de Body Impulse Test (BIT)(95). Alors que les vitesses moyennes des impulsions dans les deux paradigmes étaient comparables, ils retrouvent un gain de RVO significativement plus petit en BIT qu'en HIT. Concernant les saccades ils retrouvent une proportion significativement plus importante de SL-CuS en cas de BIT qu'en cas de HIT (74% vs 54%) et une réduction significative de la latence moyenne de toutes les saccades de 30ms en cas de BIT. D'après ces

travaux la présence d'une information proprioceptive retarderait le déclenchement des SL-CuS cependant les auteurs n'émettent pas d'hypothèse pour expliquer ce phénomène.

Cognitive

Certaines études ont également évoqué le rôle des fonctions cognitives dans le déclenchement de ces saccades. Une étude parue en 2005 (96) a comparé les résultats du HIT dans un même groupe de patients présentant une aréflexie vestibulaire unilatérale chronique dans deux conditions différentes : un HIT passif réalisé par un examinateur et un HIT actif réalisé par le patient. Ils ont montré une augmentation significative du gain du RVO (de 0.18 à 0.38) et une diminution significative des latences de saccades de rattrapage passant de 219 ms à 87 ms dans la condition HIT actif versus la condition HIT passif. Ils attribuent cette modification du gain à un phénomène d'apprentissage similaire à celui décrit dans les Express saccades. Une diminution moins importante (entre 20 et 30 ms) des latences des saccades de rattrapage entre HIT passif et actif a été mise en évidence par une autre équipe la même année (97)

Une autre étude s'est intéressée à la comparaison des données oculomotrices entre des impulsions réalisées de l'extérieur vers l'intérieur versus de l'intérieur vers l'extérieur (98). Ils mettent en évidence une latence des SL-CuS plus courte pour les HIT vers l'extérieur (97 ms) que vers l'intérieur (108 ms). Ils ne retrouvent pas de différences significatives lorsque les latences des SL-CuS et LL-CuS sont combinées (163 ms et 165 ms pour les rotations vers l'extérieur et l'intérieur respectivement). Les résultats concernant les SL-Cus remettent potentiellement en cause le rôle de prédiction du mouvement dans la latence des saccades car alors même que le sujet dispose d'une information supplémentaire (c.à.d. le sens de la rotation) en cas de rotation vers l'intérieur, la latence n'est pas améliorée. Les auteurs proposent au contraire que le retard dans la transmission des signaux proprioceptifs et d'autres informations somato-sensorielles en cas de rotation vers l'intérieur puisse expliquer une moins bonne latence.

Une étude similaire a comparé les données oculomotrices lors de rotation vers l'intérieur et vers l'extérieur dans les suites immédiate d'une chirurgie entraînant une désafférentation vestibulaire chez sept patients(99). A l'inverse de l'étude précédente les auteurs décrivent des latences moyennes de toutes les saccades plus courtes pour les rotations vers l'intérieur (183 ms) que vers l'extérieur (196 ms). Ils concluent donc que l'information cognitive joue un rôle car la connaissance du sens du mouvement permet de diminuer la latence des saccades de rattrapages. Ces différences semblent d'après les auteurs disparaître avec le temps.

Modèle Multi-sensoriel

Comme le montrent les données développées dans les paragraphes précédents il semble que le déclenchement des SL-CuS ne soit pas dépendant d'une seule entrée sensorielle/cognitive car aucune ne permet d'expliquer à elle seule ce phénomène. L'hypothèse d'une intégration multi-sensorielle centrée autour des informations vestibulaires, visuelles, proprioceptives et de l'implication de phénomènes d'anticipation cognitive semble le plus plausible et un modèle a été proposé en 2017 à cet effet(100).

Une des particularités des SL-CuS est l'anticipation de la position finale de la tête. Lors d'une rotation de la tête en cas de RVO déficitaire l'amplitude des SL-CuS est mieux corrélée à l'erreur finale qu'à l'erreur initiale(100). Autrement dit l'amplitude des SL-CuS semble être plus proche de l'amplitude nécessaire pour recentrer le regard à la fin du mouvement que de l'amplitude nécessaire pour recentrer le regard au moment même où elles sont déclenchées.

Ce modèle d'intégration multi-sensoriel est le suivant (Figure 9) : lors d'un mouvement rapide de la tête en cas d'atteinte vestibulaire, le RVO résiduel, si présent, est déclenché en premier. Cela conduit à une accumulation du *gaze error* conduisant au déclenchement d'une CuS. Le circuit nécessaire pour déclencher cette saccade comprend une estimation interne de la position des yeux (\hat{E}) et de la tête (\hat{H}) dont la combinaison conduit à une estimation interne de la position du regard (\hat{G}). Cette position du regard est comparée avec la position souhaitée (G_D) qui est nulle en cas rotation de la tête. L'erreur calculée ($G_D - \hat{G} = \hat{G}_e$) conduit à la décharge

des excitatory burst neurones jusqu'à ce que $\hat{G} = G_D$. Le RVO et la commande saccadique sont additionnés pour créer le mouvement compensatoire total. L'estimation centrale de la vitesse de rotation de la tête (\hat{H}) dans ce modèle est basé sur l'intégration multi-sensorielle à l'intérieur des noyaux vestibulaire d'informations visuelles, proprioceptives et autres. \hat{H}° est modelisé ici comme la vitesse réelle de la tête H° pondéré par un coefficient pG ($\hat{H}^\circ = H^\circ \times pG$). Le gain résiduel du RVO est pondéré par un coefficient (vsG) représentant la modulation de la contribution du RVO pendant les saccades.

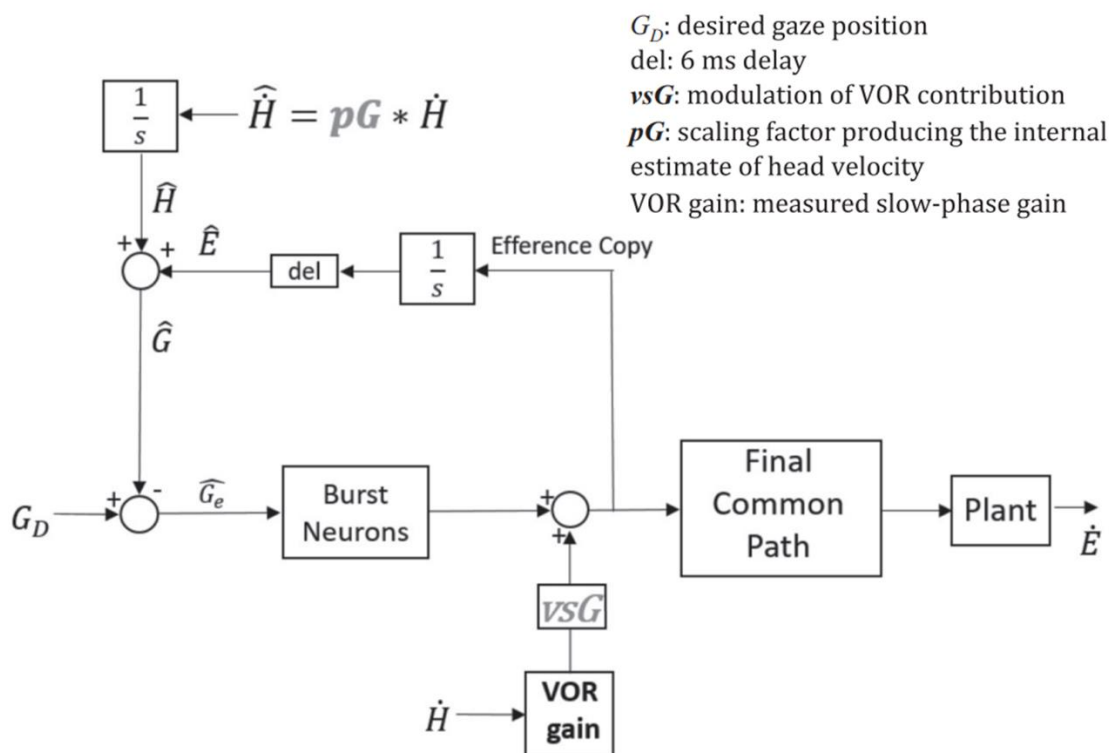


Figure 9 : modèle mathématique de la correction du regard au cours d'un mouvement rapide de la tête en cas d'atteinte vestibulaire. H° : vitesse de rotation réelle de la tête ; \hat{H}° et \hat{E}° : estimation interne de la vitesse de la tête et des yeux respectivement ; \hat{H} , \hat{E} et \hat{G} estimation interne de la position de la tête des yeux et du regard respectivement. G_D : position souhaitée du regard ; \hat{G}_e = Erreur de regard ; pG = gain prédictif ; vsG = gain de sommation du RVO.

B. La mise en place des saccades

Lors de la première description des covert-saccades, Weber et al.(81) stipulent que la mise en place des CS est un phénomène dépendant du temps car les patients présentant une aréflexie très récente ne montraient aucune CS. Le rôle de la rééducation dans la survenue de ces SL-CuS est évoqué la première fois en 2012 par Macdougall et Curthoys(93) dans leur article récapitulatif sur le rôle des saccades lors de la compensation vestibulaire. Ils présumant que certains exercices de rééducation (Cawthorne and Cooksey) pourraient stimuler l'apparition des CS chez certains patients.

Un an plus tard Manzari et al.(101) publient une étude prospective de 2 patients victimes d'une névrite vestibulaire chez qui ils réalisent plusieurs vHIT pendant près d'un an. A l'issue de leur étude un des deux patients avait récupéré sa fonction vestibulaire. L'autre patient avait initialement présenté une combinaison d'OS et de CS et déclenchait un an plus tard des CS lors de chaque impulsion. Les deux patients étaient asymptomatiques 1 an après le début de leur névrite vestibulaire.

Par la suite deux autres études ont permis de montrer l'effet du temps sur la mise en place des saccades en effectuant un suivi longitudinal de patients opérés dans le cadre d'une désafférentation vestibulaire (Neurinome pas voie rétro-sigmoïde, Labyrinthectomie pour maladie de ménière) (99,102). Les deux études retrouvent une diminution de la latence moyenne des saccades entre 13 et 14,5 ms par jour pendant les 5 premiers jours avec un plateau au trentième jour et une répartition des saccades composées majoritairement d'Overt Saccade initialement à une majorité de Covert saccades à terme.

Il n'est cependant pas exclu que la réalisation du HIT dans le cas de ces études introduise un biais car la réalisation de rotation rapide de la tête de manière répétée dans ce contexte a pu jouer un rôle de rééducation précoce favorisant l'émergence de ces saccades.

Les réseaux neuro-sensoriels qui interviennent dans la mise en place et l'optimisation de ces SL-CuS n'ont pas été clairement définis. En particulier il n'existe à l'heure actuelle aucune étude concernant un rôle éventuel du cervelet. La modification de la latence des saccades n'est pas un signe clinique habituel en cas d'atteinte cérébelleuse mais elle a été montrée de manière expérimentale chez le primate(53). Par ailleurs, comme expliqué précédemment, le cervelet joue un rôle essentiel dans la modification des réponses oculomotrices par adaptation, apprentissage ou compensation(103). Il est donc possible que le cervelet intervienne dans la mise en place ou dans le maintien des réseaux permettant l'émergence des SL-CuS.

C. L'impact fonctionnel

La courte latence des SL-CuS permet au regard de se recentrer plus rapidement et de réduire l'erreur de position du regard en moyenne de 37%(83) à l'issue de mouvements brusques de la tête. Bien que des LL-CuS supplémentaires soient souvent nécessaires afin de stabiliser parfaitement le regard sur la cible de départ, les SL-CuS pourraient jouer un rôle fonctionnel sur la gêne visuelle en cas d'aréflexie vestibulaire.

Ce rôle fonctionnel a été initialement postulé de manière anecdotique par la description de patients souffrant d'aréflexie vestibulaire mais ne présentant pas de plainte visuelle. La cause évoquée de cette absence était la présence de SL-CuS générées de manière systématique lors des HIT (93,101).

Par la suite une étude rétrospective est réalisée après inclusion de 49 patients traités chirurgicalement d'un schwannome vestibulaire(104). Après avoir analysé les données de vHIT réalisés 1 an après la chirurgie les chercheurs mettent en évidence deux groupes de patients différents en fonction de l'organisation temporelle des saccades. Dans le premier groupe les latences des SL-CuS et LL-CuS sont similaires pour les différentes impulsions chez un patient donné, donnant un aspect de saccades « organisées » en cas de superposition de

courbes. Dans l'autre groupe les saccades paraissent désorganisées. Une dégradation significative de la qualité de vie mesurée par le score DIH (Dizziness Handicap Inventory) est mise en évidence pour le deuxième groupe. Néanmoins les deux groupes présentaient également une différence significative d'âge avec un âge en moyenne supérieur de 10 ans dans le groupes 2. Par la suite ces résultats sont confirmés par la même équipe à l'issue d'un suivi longitudinal(105).

Une étude publiée la même année(106) réalisée chez des sujets sain avec déficit vestibulaire induit par l'administration d'opioïdes a montré chez un patient une acuité visuelle dynamique bien meilleure que pour les autres sujets. Ce sujet déclenchait des covert-saccades lors de 60% des impulsions alors que la moyenne de présence de covert-saccades pour le reste du groupe était autour de 9%.

Certains paramètres des CS semblent donc en effet avoir un impact sur la symptomatologie des patients mais des études complémentaires sont nécessaires pour vérifier cette hypothèse.

Comme le montrent les paragraphes ci-dessus, il existe encore un grand nombre de questions scientifiques concernant ces SL-CuS. L'objectif de ce travail de thèse est d'apporter des réponses à certaines d'entre elle par l'intermédiaire de plusieurs études présentées ci-après.

Nous allons tout d'abord questionner l'impact fonctionnel de ces saccades en corrélant différents paramètres des CuS réalisées lors de HIT à l'acuité visuelle dynamique dans un même groupe de patients. Au cours de la deuxième étude nous allons évaluer le rôle du cervelet dans le déclenchement des SL-CuS en comparant les paramètres des saccades de correction lors de HIT d'un groupe présentant une aréflexie vestibulaire isolée et ceux d'un autre groupe présentant en plus de l'aréflexie vestibulaire, une atteinte cérébelleuse.

Lors de la dernière étude nous allons questionner le rôle de l'information visuelle dans le déclenchement des SL-CuS en enregistrant, dans un groupe de patients aréflexiques, des HIT dans des conditions normales et en situation de conflit visio-vestibulaire grâce à un système de réalité virtuelle. En préalable nous allons valider notre protocole de HIT sous réalité virtuelle avec un groupe de 12 sujets sains.

Deuxième partie :

Travaux de recherche

Etude 1 : évaluation de l'impact fonctionnel des covert-saccades

I. Introduction

Bien qu'un déficit du réflexe vestibulo-oculaire ne puisse pas être intégralement compensé par un autre mouvement oculaire, les Short Latency Catch up Saccades (SL-CuS) pourraient permettre d'amoindrir les conséquences visuelles de ce déficit. Comme expliqué précédemment, l'atteinte vestibulaire bilatérale peut induire un handicap visuel lors des déplacements se traduisant par une oscillopsie et une baisse de l'acuité visuelle dynamique (AVD). Il existe néanmoins une forte variabilité de ces symptômes. Concernant l'oscillopsie, elle touche entre 40 % et 81 % des patients aréflexiques vestibulaire bilatéraux en fonction des études (61,107). La perception de ce symptôme semble par ailleurs dépendant de phénomènes centraux tel que la sensibilité au glissement rétinien. L'AVD quant à elle pourrait être directement améliorée par la présence de SL-CuS car ces saccades permettent de réduire l'erreur de position du regard au cours du mouvement de la tête.

Il n'existe à l'heure actuelle que peu d'études concernant l'AVD des patients aréflexiques bilatéraux. Les protocoles décrits dans la littérature utilisent généralement une combinaison de tableaux optométriques et de tapis roulant pour évaluer cette AVD(107). Lors de la marche sur tapis roulant le sujet effectue des mouvements de translation verticale stimulant en particulier la macule saculaire. Une diminution de l'AVD dans ces conditions est donc plutôt un reflet de l'atteinte otolitique. Nous avons donc mis en place un protocole pour rechercher une éventuelle corrélation entre les différents paramètres des SL-CuS (et en particulier la latence) mesurées aux cours de vHIT et l'AVD en utilisant une méthode d'affichage d'optotypes aux cours de mouvements de rotation de la tête(108).

II. Article publié

A. Titre

ARE COVERT SACCADE FUNCTIONALLY RELEVANT IN VESTIBULAR HYPOFUNCTION?

R. Hermann¹⁻³, D. Pelisson^{2,3}, O. Dumas⁴, Ch Urquizar², E. Truy¹⁻³, C. Tilikete^{2,3,5}

¹Hospices Civils de Lyon, ENT, cervico-facial surgery and audiophonology, Hôpital Edouard Herriot, Lyon, F-69003, France;

²INSERM, U1028, CNRS, UMR5292, Lyon Neuroscience Research Center, IMPACT Team;

³Lyon I University, Lyon, F-69373, France;

⁴French vestibular rehabilitation society, Lyon, France;

⁵Neuro-ophthalmology Unit, Hopital Neurologique et Neurochirurgical P Wertheimer, Lyon, France.

Publié dans *The Cerebellum*

Juin 2018

DOI : 10.1007/s12311-017-0907-0

B. Abstract

Introduction: The vestibulo-ocular reflex maintains gaze stabilization during angular or linear head accelerations, allowing adequate dynamic visual acuity. In case of bilateral vestibular hypofunction, patients use saccades to compensate for the reduced vestibulo-ocular reflex function, with covert saccades occurring even during the head displacement. In this study, we questioned whether covert saccades help maintain dynamic visual acuity, and evaluated which characteristic of these saccades are the most relevant to improve visual function.

Methods: We prospectively included 18 patients with chronic bilateral vestibular hypofunction. Subjects underwent evaluation of dynamic visual acuity in the horizontal plane as well as video recording of their head and eye positions during horizontal head impulse tests in both directions (36 ears tested). Frequency, latency, consistency of covert saccades initiation and gain of covert saccades as well as residual vestibulo-ocular reflex gain were calculated.

Results: We found no correlation between residual vestibulo-ocular reflex gain and dynamic visual acuity. Dynamic visual acuity performance was however positively correlated with the frequency and gain of covert saccades and negatively correlated with covert saccades latency. There was no correlation between consistency of covert saccades initiation and dynamic visual acuity.

Conclusion: Even though gaze stabilization in space during covert saccades might be of very short duration, these refixation saccades seem to improve vision in patients with bilateral vestibular hypofunction during angular head impulses. These findings emphasize the need for specific rehabilitation technics that favor the triggering of covert saccades. The physiological origin of covert saccades is discussed.

Keywords: vestibular areflexia, bilateral vestibulopathy, dynamic visual acuity, head-impulse test, oscillopsia, eye movement record.

C. Introduction

In humans, different precise and well-coordinated eye movements facilitate a clear and stable vision of the environment by directing the fovea toward an object of interest, then stabilizing the image of this target on the fovea (foveation). When exploring a visual scene, the image of an object of interest has to be brought within 0.5 degrees from the fovea to ensure optimal visual acuity [1]. This is accomplished by fast and precise eye movements called saccades. The fixation system then comes into play to stabilize the eyes relative to a stable object. In case of moving object or moving subject relative to the environment, stabilizing eye movements such as smooth pursuit, optokinetic reflex and vestibulo-ocular reflex are required. The goal of these eye fixation and stabilization responses is to limit retinal slip or movement of images on the retina, as visual acuity steeply decreases when retinal slip exceeds 4 degrees per second [2]. Foveation is therefore maintained while the head is motionless as well as during rotational or translational head movements despite the latter reaching speeds of up to 550°/s during daily life activities [3]. However, visually-guided stabilizing eye movements, such as smooth pursuit or optokinetic reflex, cannot keep up in case of such high velocity head rotations. Instead, the vestibulo-ocular reflex (VOR), which responds to changes in head acceleration with a latency of 5-7ms [4,5], is the only efficient eye movement for stabilizing gaze in this condition. In case of vestibular deficit, besides postural deficits, patients may complain of decreased visual acuity during head motion and of oscillopsia - an illusion of an unstable visual world - during head movements. These symptoms can have a severe impact on the quality of life of patients with bilateral vestibular hypofunction [6] (BVH). To compensate for their deficient VOR, patients with BVH use two different types of saccades to redirect their fovea toward the object of interest when they move their head. The first type, called overt saccades [7] (OS), occurs after the head movements and are thus likely elicited by visual information about the target of interest. The second type, called covert saccades [8] (CS), occurs during the on-going head movement. Whereas OS can be clinically identified with the head impulse test (HIT) [7], the demonstration of CS requires recording of eye movements during the HIT.

The latency of CS can be as short as 70ms [9] which is shorter than the 100ms latency of express saccades [10]. Some sparse case reports suggest that CS are associated with a better visual function and quality of life in patients with BVH [11,12]. The few controlled studies questioning the impact of CS suggest that vestibular disability and handicap, tested with Dizziness Handicap Inventory, is lower when CS show small variability in latency [13,14]. One study has highlighted the importance of covert saccades frequency to account for better dynamic visual acuity (DVA) performance, but the patients only had a unilateral vestibular hypofunction and gain and latency of CS were not analyzed [15]. The aim of our study was to evaluate in patients with BVH the functional visual impact of CS tested by DVA. This study further questioned which characteristic of these saccades -frequency, latency, consistency of latency or gain- could be the most relevant to improve visual function.

D. Methods

Study population

This prospective study was held in the neuro-ophthalmology unit in University Hospital in Lyon between April 2016 and January 2017. All patients underwent neurological and vestibular assessment. The inclusion criteria were 1) age between 18 and 90; 2) bilateral vestibular hypofunction shown with caloric water irrigation (bilateral and bithermal [30°C/44°C], median peak slow phase velocity of 5°/s or less), rotatory chair test (burst and step in the horizontal plane, VOR gain lower than 0.2) and HIT (VOR gain lower than 0.6); 3) stability of BVH over at least 6 months. Patients with a corrected visual acuity lower than 0.3 LogMAR, other lesions leading to ataxia and/or oscillopsia, oculomotor palsy or ocular instability in primary gaze position and patients with instability of the cervical spine were not included.

Eighteen patients, 9 men and 9 women were included in our study. The median age was 64 (range: 22-80) with no difference between men and women (respectively 60 years [SD 15] and 59.6 years [SD 19.2]).

Ethical issue

All patients were informed about the design and purpose of the study, and all gave their informed, written consent to the protocol. Approval was received from the National French ethical committee on human experimentation (n°160165B-32), in agreement with French law (March 4, 2002) and the Declaration of Helsinki. The study was registered in a public trials registry (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT02753179).

Functional visual evaluation

Standard visual acuity was first evaluated with best eye correction using Monoyer chart. Static and dynamic visual acuities were then evaluated using a commercialized device (Framiral, Grasse, France), as described in the following.

Static visual acuity

Visual acuity was first measured statically using Sloan letter optotypes flashed on a computer screen. The subject sat at a distance of 80 cm in front of the screen and had to read a letter that was flashed 3 times for 50ms with a 1 second interval between each flash. The size of the first letter corresponded to a visual acuity of 0.3 logMAR. The subject gave his answer after having read the same flashed letter 3 times. The examiner reported the success/ failure of the answer by clicking respectively on the left or right pad of the computer mouse. The Quest algorithm was used to determine the change in size of the next optotype. The starting function was: $\frac{1}{\sigma\sqrt{2\pi}} e^{-\frac{(x-\mu)^2}{2\sigma^2}}$ (with σ (standard deviation) = 0.2 and μ (location parameter) = 0.05) and the function for success or failure was the Weibull function $W_{T(x)} = 1 - e^{-\left(\frac{x+\varepsilon}{\alpha}\right)^\beta}$ (with α (scale parameter) = 0.5, β (shape parameter) = 5 and ε (location parameter) = 0.53). The test kept going until the standard deviation of the starting function was inferior to 0.05.

Dynamic visual acuity

For measures of dynamic visual acuity (DVA), the subjects wore a lightweight helmet equipped with a 9 axis motion tracking device recording head velocity at a 100Hz frequency. Subjects were asked to look at the center of the screen prior to the onset of the optotype. The visual stimuli were enslaved to head rotations and only appeared if the velocity of the head rotation was within a 200 to 300°/s range for more than 50ms (figure 1). An audible tone was played when the head rotation velocity was within the expected range for more than 50ms. Subjects could train beforehand to initiate the correct head movements. Subjects were then asked to perform 3 active head impulses for a given stimulus before answering. DVA was measured in lateral directions of head rotations with the same method used for static visual acuity. Left and right DVA were tested separately. This test was done with eyeglasses if needed.

Static and dynamic visual acuity was given in LogMAR. Since visual performance is inversely proportional to LogMAR measures, we will refer to performance for the correlation analyses.

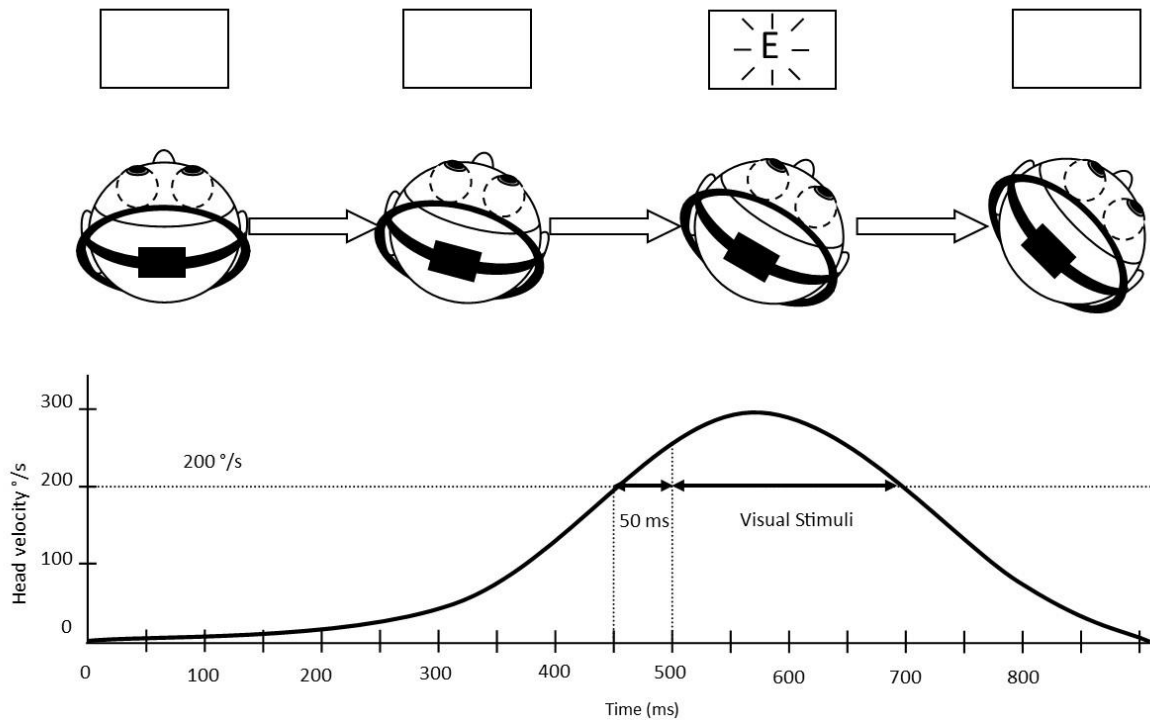


Figure 1: Schematic representation of change in head position and relative head velocity with time during measurement of the Dynamic Visual Acuity. The optotype (letter 'E' in this example) appears on the screen only when head rotation velocity is within a range of 200 to 300°/s for more than 50 msec ('Visual Stimuli').

Eye and head movements recording during head impulse tests

vHIT was performed 15 mn after DVA testing. The patients were seated at a distance of 1.5m from a visual fixation target placed at eye level. They wore a lightweight portable vHIT device (Hardware: ICS Impulse, GN Otometrics, Taastrup, Denmark, Software: Otosuite® Vestibular software) to record their eye and head movements during head impulse tests. Head movements were recorded with a 9 axis motion sensor and movements of the right eye were monitored with a high velocity infrared camera, both sensor and camera being mounted on a lightweight eye frame. The sampling rate was 250Hz for both eye and head movements. The eye movement calibration was performed by having the subject gaze toward 2 built-in lasers projecting at eye level on the wall with the head still. Calibrated eye position data was then derived by the above mentioned software to obtain eye velocity data.

Head impulse test

Centrifugal horizontal head impulses were performed by the examiner standing behind the patient. The head was tilted forward to align the plane of the horizontal canals with the horizontal plane. Horizontal head impulses were performed in each direction. Valid head impulses had to be above 200 °/s and free from major artefacts. A minimum of 10 and a maximum of 20 valid head impulses were recorded by the Otsuite program. Head and eye velocity data were then exported in Cascading Style Sheets (CSS) format for off line analysis.

Analysis of head and eye movements

Eye and head positions were calculated by integrating velocity signals over time with the following formula:

$$Eye\ Position\ (Pt) = 0.004 \times \frac{Eye\ speed\ (Pt - 1) + Eye\ speed\ (Pt)}{2} + Eye\ position(P_{t-1})$$

(considering that $P_0 = 0$) (P_t = actual eye position, P_{t-1} = previous eye position, 0.004 = time between two consecutive eye position samples)

Head and Eye position and velocity were then analyzed in a program developed in our lab running on MATLAB v.8.1 (Mathworks, MA.E, U.S.A.). The graphical interface of this software shows eye and head position and velocity trajectories (Figure 2). For each eye movement and for the head movement, five different cursors are automatically placed at the starting and ending time, the starting and ending position and the maximum velocity. All cursors were checked and manually adjusted if necessary. Slow eye movements occurring between the beginning and the end of the head movement (in one direction) or between the beginning of the head movement and the occurrence of the first saccade were considered as a VOR sequence. The end of the VOR sequence was hence defined as either the start of the covert saccade (by visually identifying the break point of the eye velocity curve [see figure 2 cursor TS]) or the maximum point of VOR amplitude in case of absence of covert saccades. Saccades were identified by the abrupt change in eye velocity and eye position profiles, better seen by

overlaying velocity and position data. A saccade beginning before the end of the head movement was considered as a Covert Saccade while a saccade beginning after head movement termination was considered as an Overt Saccade. Amplitudes for Covert and overt saccades were defined as maximum amplitude of these saccades.

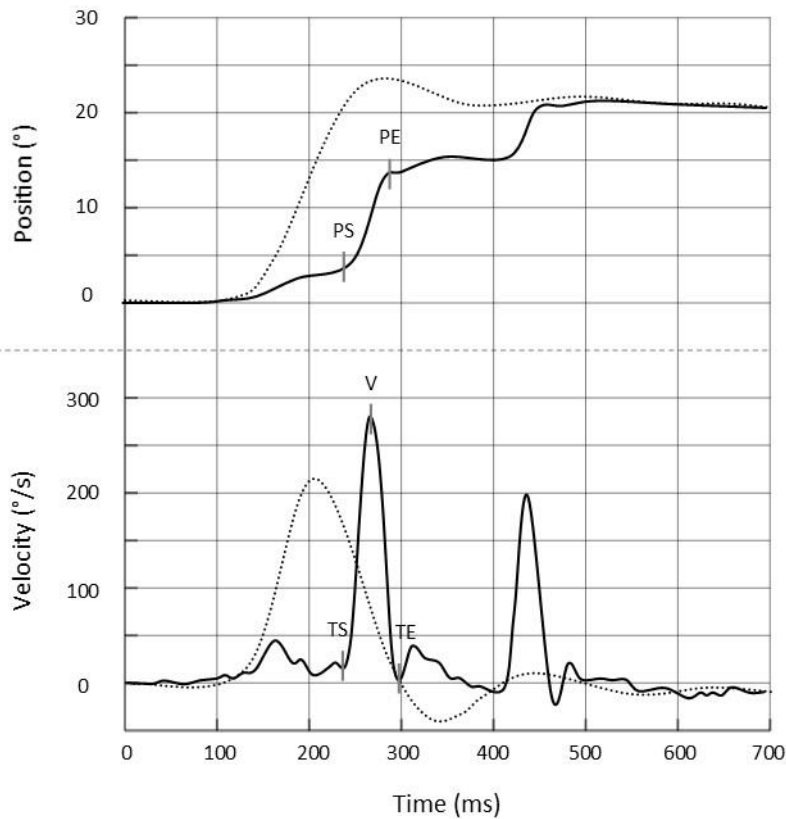


Figure 2: Example of cursor placements on a covert saccade. Eye (—) and head (.....) position and velocity traces for a head impulse test in a patient. The head position and velocity waveforms are inverted relative to eye position and velocity waveforms. The vertical cursors represent the starting position (PS) and ending positions (PE), the time of the start (TS) and the time of the end (TE) of the movement, and the maximum velocity of the movement (V).

Two measures of head movement onset were carried out: after the beginning of head movement when head velocity reached 5°/s or after the beginning of significant retinal slip when head velocity reached 30°/sec.

Different parameters were calculated from these data:

- For each head impulse
VOR gain was calculated as: (amplitude of eye movement during VOR sequence)/(amplitude of head movement at the end of VOR sequence).

Saccadic gain was calculated as: (amplitude of eye movement during CS or OS)/(amplitude of total head movement).

Latencies were calculated as the onset time of each eye movement (VOR, CS, OS) relative to the beginning of head movement (hm_latency) or to the beginning of significant retinal slip (rs_latency).

- For each subject

Occurrence of CS was determined in percent as the total number of CS relative to the total number of head impulses.

Consistency of CS initiation was determined by the standard deviation of individual (for each ear) standard deviation of CS rs_latency.

Statistical analysis

All data were stored and analyzed using Statistica 10 (Softonic®, Barcelona, Spain). We analyzed the correlations between the different parameters of CS (frequency, gain, latency and variability of latency) and DVA measures. Statistical analysis was done using Spearman's rank order correlation as well as linear regression and Mann Whitney's U-test. P values < 0.05 were considered significant.

E. Results

Overall Results

The main features of the 18 subjects are shown in table 1.

N°	Gender	Age	Duration (Years)	Etiology	VOR	SVA (cor)
1	M	77	1	Iatrogenic : gentamycin	0.13	0
2	M	65	7	Idiopathic	0.18	0
3	F	63	32	Iatrogenic : gentamycin	0.18	0
4	F	69	2	Bilateral vestibular neuritis	0.17	0
5	M	58	2	Iatrogenic : gentamycin	0.04	0
6	M	68	10	Idiopathic	0.19	0
7	M	51	4	Idiopathic	0.09	0
8	M	74	10	Iatrogenic : gentamycin	0.01	0.1
9	F	41	31	Cochleo-vestibular hypofunction	0.06	0
10	F	79	5	Type II neurofibromatosis	0.03	0.1
11	F	80	9	Idiopathic	0.03	0
12	M	47	11	Post infectious	0.01	0
13	F	52	2	Idiopathic	0.04	0
14	F	62	16	Meniere's disease	0.06	0.05
15	M	31	4	Idiopathic	0.2	0
16	M	72	12	Idiopathic	0.02	0.1
17	F	72	15	Idiopathic	0	0.1
18	F	22	3	Type II neurofibromatosis	0.04	0

Table 1 General data of all patients. Gender: F: female; M: Male. VOR: vestibulo-ocular reflex gain during rotatory chair testing. SVA (cor) : Corrected Static Visual Acuity with Monoyer Test in LogMAR. Cochleo-vestibular hypofunction: Progressive BVH associated with progressive profound bilateral hearing loss.

Visual Acuity

Median standard best corrected Visual Acuity measure with Monoyer test was 0.0 LogMAR (Interquartile Range (IR) 0.03). Four subjects used progressive spectacles during the tests.

Median flashed static visual acuity measure was 0.18 LogMAR (IR 0.16). The median dynamic visual acuity (DVA) measure was 0.49 LogMAR (IR 0.25). Median dynamic visual acuity performance was statistically lower than median static visual acuity performance ($p < 0.001$).

Eye and head movements during head impulse tests

vHIT was performed in all patients. Left and right sides were analyzed separately for a total of 36 tested inner ears. The median amplitude of head movements during vHIT tests was 21.16 ° (IR 2.53 °) and their median duration was 150.18 ms (IR 14. ms).

CS were present for all but one tested inner ear and occurred in 76% of head impulses.

The median residual VOR gain during vHIT was 0.22 (IR 0.19). The median gain of CS and OS was respectively 0.40 (IR 0.16) and 0.23 (IR 0.18). Median CS gain was higher than median residual VOR gain ($p < 0.001$) and median OS gain ($p < 0.001$) (figure 3).

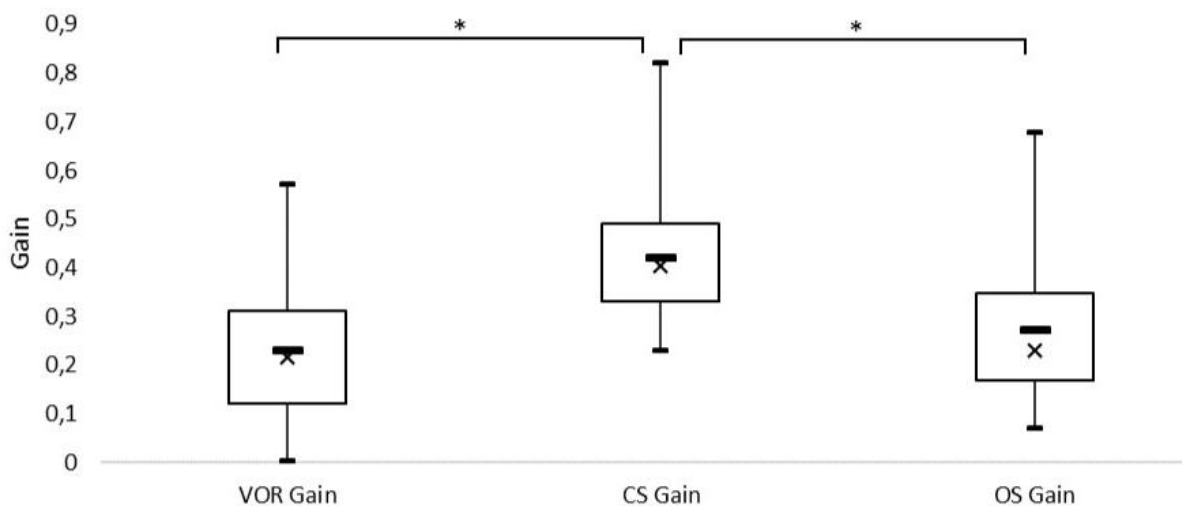


Figure 3: Boxplots of the gain of the vestibulo-ocular reflex (VOR), of Covert Saccades (CS), and of Overt Saccades (OS) during head impulse testing showing lower extreme, 1st quartile, median (cross), median (larger horizontal line), 3rd Quartile and upper extreme. Statistical differences (*) are considered significant with a $p < 0.05$.

The median CS hm_latency and rs_latency were respectively 145 ms (IR 36.38) and 120. ms (SD 30.91). The shortest CS rs_latency was 69 ms and hm_latency 91ms (individual value). The

median consistency of CS rs_latencies was 13.06 ms (IR 5.95) . The median OS rs_latency was 259 ms (IR 62).

Statistical Correlation between DVA, eye movements and age

Since visual performance is inversely proportional to LogMAR measures, we will refer to performance for the correlation analyses.

DVA performance was significantly and positively linked with frequency of occurrence of CS ($R^2 = 0.25$; $p < 0.005$).

DVA performance was also positively correlated with CS gain ($R^2 = 0.42$; $p < 0.001$) but not with VOR gain ($p = 0.39$).

DVA performance was significantly inversely correlated with CS rs_latency ($R^2 = 0.23$; $p < 0.005$) (i.e. better visual performance associated with shorter latencies: figure 4) and correlated with OS rs_latency ($R^2 = 0.14$; $p < 0.05$).

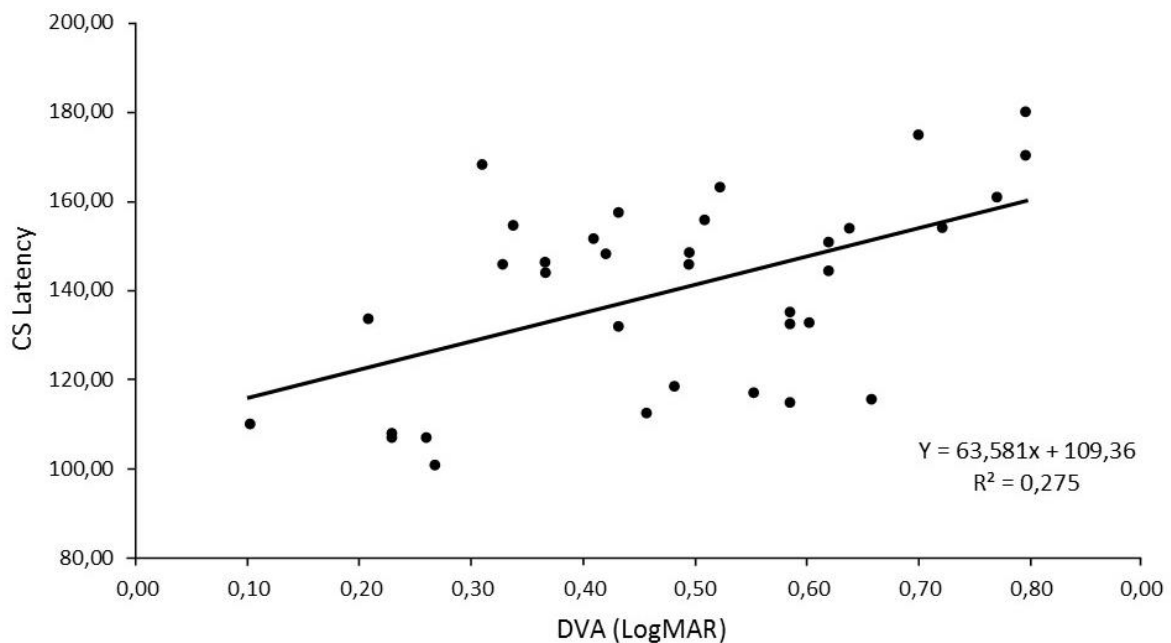


Figure 4: Linear regression of CS rs_latency and DVA measures.

There was no significant correlation between CS rs_latency and OS rs_latency ($p = 0.93$).

We found no correlation between the consistency of CS initiation and DVA ($p = 0.85$), even in a selected population of ears ($n = 29$) with high CS occurrence ($> 50\%$) ($p = 0.89$).

There was no statistical link between residual VOR gain and CS frequency ($p = 0.52$), CS latency ($p = 0.91$) and CS gain ($p = 0.62$).

Age was significantly inversely correlated to DVA performance ($R^2 = 0.59$; $p < 0.001$) (worse visual performance with increasing age), CS frequency ($R^2 = 0.45$; $p < 0.001$), CS gain ($R^2 = 0.27$; $p = 0.001$), and positively linked to CS rs_latency ($R^2 = 0.2$; $p < 0.01$) and OS rs_latency ($R^2 = 0.14$; $p < 0.05$) (i.e. DVA performance was worse, CS gain and frequency were lower and CS rs_latency longer in older patients) but not to residual VOR gain ($p = 0.38$). We found no significant correlation between duration of symptoms and VOR or CS variables.

F. Discussion

The goal of this study was to evaluate in patients with bilateral vestibular hypofunction (BVH) the potential functional impact of covert saccades (CS) on visual performance. To our knowledge this is the first study evaluating dynamic visual acuity (DVA) and vHIT data in subjects with bilateral vestibular hypofunction. We analyzed compensatory eye movements during head impulses, and found a significant link between DVA and CS parameters (frequency of occurrence, gain and latency) which suggests that CS help to improve vision during head movement.

When comparing to other studies [16,17] our population was representative of patients suffering from BVH considering etiologies as well as age and sex ratio. In our population of BVH, CS occurred in 76% of head impulses. The eye movements performed to stabilize the gaze on the target during and after the head impulse test were an association of residual VOR, covert-saccade and overt-saccade which were respectively responsible on average for 23%, 42% and 27% of the total eye movement. CS represented thus the largest eye displacement, accounting for nearly half of the total eye displacement compensating head movement. These results are close to previous data suggesting that CS reduced gaze error by an average of 37% [9]. The median CS hm_latency was 140 ms and the single shortest CS was 91 ms in our study, being around 20 ms longer than the shortest CS latencies found in the literature [8,9]. The median latency for the first catch-up saccade (overt and covert) was 152 ms versus 135 ms in the literature [8]. This could be due to the difference in population (uni- versus bi-lateral vestibular deficit), choice of head velocity threshold, the timing for the onset of the CS (change in velocity and position vs peak acceleration) and the method of eye and head movement recording (scleral coil vs video recording and 9 axis motion sensor). These data, emphasizing the amount and amplitude of CS in BVH, further justify to examine the functional role of CS for vision during head movements.

In cases of bilateral VOR impairment, gaze stabilization during high velocity head motion is insufficient to allow a clear and stable vision of the environment. This can be evaluated using

visual acuity measure during active head impulse. In our population median DVA measure was 0.49 LogMAR. DVA performance has already been shown to be impaired in vestibular areflexia, although the exact values show a great variability amongst studies (0.83 to 0.31) due to differences in method and populations [15,18]. In our study, the amount of residual VOR gain, ranging from 0 to 0.57 at high frequencies, is not linked with DVA. While DVA appears to be a good indicator of visual consequences of vestibular impairment, it does not seem to be an accurate indicator of the amount of VOR impairment.

On the other hand our study suggests that covert-saccades may compensate the impaired vestibular eye movement to improve vision during head thrusts. Indeed our results indicate that DVA performance improves significantly with frequency of occurrence and gain of CS. Furthermore the shorter the CS latency the better the DVA performance. A previous study in unilateral vestibular areflexia has already highlighted the critical contribution of covert saccades to DVA, as CS frequency was linked to DVA performance, but gain and latency of CS were not analyzed [15]. Earlier studies have also highlighted the functional impact of consistency of CS initiation on vestibular instability and handicap (reflected by the DHI scale) [13,14]. However in our study, we did not find any correlation between the consistency of CS initiation and DVA. We finally suggest that covert saccades could help stabilize gaze during a foveation period sufficiently well to allow flashed optotype reading during high velocity head movements. This foveation period might be obtained if saccade velocity can negate head velocity for a sufficient period.

As already shown in healthy subjects [19], we found a significant influence of age in decreased DVA performance. In healthy subjects DVA performance declines with aging can be attributed both to physiological vestibular and visual system aging. We also found a decreased CS occurrence and gain as well as an increased CS latency with age, which could be attributed to physiological aging of saccadic eye movements [20] and/or decreased neural plasticity needed for the development of compensatory eye movements in case of vestibular areflexia. Our study does not allow us to tease apart the relative contribution to DVA performance of aging

of the visual system versus age-related decrease of CS efficiency; a multivariate analysis in a larger cohort of patients would be necessary to address this issue.

In our study we evaluated functional visual processing using DVA. However, one of the main complaints of patients suffering from BVH is oscillopsia, the illusion of an unstable visual world due to a lack of gaze stabilization. Although loss of DVA performance and oscillopsia often occur together as they are both a consequence of an impaired VOR, no study has tried to bring to light a direct correlation between decreased DVA performance and oscillopsia in patients with already impaired VOR. Oscillopsia is a subjective consequence of retinal slippage and it has been shown that a higher tolerance to retinal slippage was correlated with lower oscillopsia handicap score [20]. Moreover, people with BVH have been shown to have diminished visual motion processing at high head velocities [21], suggesting that they learn to tolerate retinal slip more than normal subjects. One could also suggest that CS may participate in lowering oscillopsia in BVH since during saccades, perception of retinal slip is suppressed [22]. A study evaluating oscillopsia score and CS could test these hypotheses.

Our study confirms that in BVH saccadic eye movements compensate deficient slow vestibular ones. Saccades can also compensate for other deficient slow eye movements such as catch-up saccades observed in deficient smooth pursuit. While during deficient smooth pursuit, catch-up saccades are triggered by the moving visual target, the trigger of covert saccades in BVH remains unanswered. Previous data showed that the amplitude of compensatory saccades in patients with BVH was related to the amount of head displacement, suggesting that amplitude of saccades is based on calculation of a gaze position error signal [9]. Gaze position error based on residual vestibular signals has been suggested [9], but our data show no correlation between CS efficiency (occurrence, gain and latency) and residual VOR gain. Visually calculated gaze position error, based on retinal slip at the beginning of head movement, is another possibility. Since short latencies of about 70ms have been already observed in the ocular following response [23], retinal drift could also trigger covert saccades through this optokinetic pathway. However, the observation of CS in darkness [9] would argue

against retinal slip as the sole trigger of saccades. Cervically (neck proprioception) calculation of gaze position error and triggering of CS could be another possibility. Indeed, cervically triggered compensatory saccades have been observed in one patient with BVH [24]. However the latency of such saccades is not known.. Internally triggered saccades, calculated in anticipation of head movement of different amplitudes thanks to some period of learning, is a last possibility. This initiation mode could explain why CS are better triggered during active versus passive head movements [25]. A study evaluating development of CS following acute loss of vestibular function could be helpful to differentiate between these different hypotheses.

Conclusion. Our study highlights the role of covert saccades to improving dynamic visual acuity in bilateral vestibular hypofunction. CS parameters playing a significant role in DVA performance improvement include a higher occurrence rate, a shorter latency and a higher gain. These findings emphasize the need for specific rehabilitation technics that focus on triggering covert saccades.

Acknowledgements: This study was supported by the Hospices Civils de Lyon (69HCL15_0746). We thank Dr E. Ionescu, G. Bolot and S. Tringali and Y. Sornay for referring patients. We thank E. Koun for his help in data management.

G. References

1. Leigh JR, Zee DS. The Neurology of Eye Movements. 5 edition. Oxford ; New York: Oxford University Press; 2015. 1136 p.
2. Barnes GR, Smith R. The effects of visual discrimination of image movement across the stationary retina. *Aviat Space Environ Med.* 1981 Aug;52(8):466–72.
3. Grossman GE, Leigh RJ, Abel LA, Lanska DJ, Thurston SE. Frequency and velocity of rotational head perturbations during locomotion. *Exp Brain Res.* 1988;70(3):470–6.
4. Huterer M, Cullen KE. Vestibuloocular reflex dynamics during high-frequency and high-acceleration rotations of the head on body in rhesus monkey. *J Neurophysiol.* 2002 Jul;88(1):13–28.
5. Minor LB, Lasker DM, Backous DD, Hullar TE. Horizontal vestibuloocular reflex evoked by high-acceleration rotations in the squirrel monkey. I. Normal responses. *J Neurophysiol.* 1999 Sep;82(3):1254–70.
6. Guinand N, Boselie F, Guyot J-P, Kingma H. Quality of life of patients with bilateral vestibulopathy. *Ann Otol Rhinol Laryngol.* 2012 Jul;121(7):471–7.
7. Halmagyi GM, Curthoys IS. A clinical sign of canal paresis. *Arch Neurol.* 1988 Jul;45(7):737–9.
8. Weber KP, Aw ST, Todd MJ, McGarvie LA, Curthoys IS, Halmagyi GM. Head impulse test in unilateral vestibular loss: vestibulo-ocular reflex and catch-up saccades. *Neurology.* 2008 Feb 5;70(6):454–63.
9. Tian J, Crane BT, Demer JL. Vestibular catch-up saccades in labyrinthine deficiency. *Exp Brain Res.* 2000 Apr;131(4):448–57.
10. Fischer B, Ramsperger E. Human express saccades: extremely short reaction times of goal directed eye movements. *Exp Brain Res.* 1984;57(1):191–5.

11. Macdougall HG, Curthoys IS. Plasticity during Vestibular Compensation: The Role of Saccades. *Front Neurol.* 2012;3:21.
12. Manzari L, Burgess AM, MacDougall HG, Curthoys IS. Vestibular function after vestibular neuritis. *Int J Audiol.* 2013 Oct;52(10):713–8.
13. Batuecas-Caletrio A, Santacruz-Ruiz S, Muñoz-Herrera A, Perez-Fernandez N. The vestibulo-ocular reflex and subjective balance after vestibular schwannoma surgery. *The Laryngoscope.* 2014 Jun;124(6):1431–5.
14. Matiñó-Soler E, Rey-Martinez J, Trinidad-Ruiz G, Batuecas-Caletrio A, Pérez Fernández N. A new method to improve the imbalance in chronic unilateral vestibular loss: the organization of refixation saccades. *Acta Otolaryngol (Stockh).* 2016 Sep;136(9):894–900.
15. Wettstein VG, Weber KP, Bockisch CJ, Hegemann SC. Compensatory saccades in head impulse testing influence the dynamic visual acuity of patients with unilateral peripheral vestibulopathy. *J Vestib Res Equilib Orientat.* 2016 Nov 3;26(4):395–402.
16. Reich SG, Boatman-Reich D. Causative factors and epidemiology of bilateral vestibulopathy in 255 patients. *Ann Neurol.* 2007 Nov;62(5):530; author reply 530.
17. Rinne T, Bronstein AM, Rudge P, Gresty MA, Luxon LM. Bilateral loss of vestibular function: clinical findings in 53 patients. *J Neurol.* 1998 Jul;245(6–7):314–21.
18. Herdman SJ, Hall CD, Schubert MC, Das VE, Tusa RJ. Recovery of dynamic visual acuity in bilateral vestibular hypofunction. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2007 Apr;133(4):383–9.
19. Vital D, Hegemann SCA, Straumann D, Bergamin O, Bockisch CJ, Angehrn D, et al. A new dynamic visual acuity test to assess peripheral vestibular function. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg.* 2010 Jul;136(7):686–91.
20. Grunfeld EA, Morland AB, Bronstein AM, Gresty MA. Adaptation to oscillopsia: a psychophysical and questionnaire investigation. *Brain J Neurol.* 2000 Feb;123 (Pt 2):277–90.

21. Kalla R, Muggleton N, Spiegel R, Buetti D, Claassen J, Walsh V, et al. Adaptive motion processing in bilateral vestibular failure. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2011 Nov;82(11):1212–6.
22. Campbell FW, Wurtz RH. Saccadic omission: why we do not see a grey-out during a saccadic eye movement. *Vision Res*. 1978;18(10):1297–303.
23. Gellman RS, Carl JR, Miles FA. Short latency ocular-following responses in man. *Vis Neurosci*. 1990 Aug;5(2):107–22.
24. Kasai T, Zee DS. Eye-head coordination in labyrinthine-defective human beings. *Brain Res*. 1978 Apr 7;144(1):123–41.
25. Black RA, Halmagyi GM, Thurtell MJ, Todd MJ, Curthoys IS. The active head-impulse test in unilateral peripheral vestibulopathy. *Arch Neurol*. 2005 Feb;62(2):290–3.

Etude 2 : Cervelet et compensation oculomotrice en cas de déficit vestibulaire

I. Introduction

Beaucoup de questions subsistent concernant les systèmes sensoriels qui interviennent dans le déclenchement de SL-CuS mais également dans les réseaux qui conduisent au raccourcissement progressif et à l'organisation des latences de ces saccades.

Du fait de l'implication du cervelet dans la calibration et la coordination d'un grand nombre de mouvement oculomoteur nous nous sommes interrogés sur son rôle éventuel concernant les SL-CuS. Le cervelet présente des capacités adaptatives fondamentale qui nous permettent de répondre à des modifications qu'elles soient physiologiques, comme dans le cas de la croissance, ou bien pathologique, en cas de maladie ou de traumatisme.

Nous avons mis en place un protocole pour comparer les paramètres des saccades de rattrapages lors de HIT entre une population de patients avec atteinte vestibulaire bilatérale et une population qui présente en plus une atteinte cérébelleuse. Le modèle de pathologie associant atteinte cérébelleuse et vestibulaire est notamment le *Cerebellar Ataxia, Neuropathy, Vestibular Areflexia Syndrome* ou CANVAS(109).

Des mesures de saccades visuellement guidées ont également été réalisées durant cette étude pour exclure une éventuelle modification de la latence de ces saccades entre les deux groupes.

II. Article publié

A. Titre

CATCH UP SACCADES IN VESTIBULAR HYPOFUNCTION: A CONTRIBUTION OF THE CEREBELLUM?

Authors : Hermann Ruben^{1,2,3}, Robert Camille¹, Lagadec Vincent^{1,4}, Dupre Mathieu⁵,
Pelisson Denis^{1,2}, Froment Tilikete Caroline^{1,2,5}

Affiliation

¹ INSERM, U1028, CNRS, UMR5292, Lyon Neuroscience Research Center, IMPACT Team, Lyon, France

² Lyon I University, Lyon, France

³ Hospices Civils de Lyon, ENT, Cervico-Facial Surgery and Audiophonology, Hôpital Edouard Herriot, Lyon, France

⁴ French Vestibular Rehabilitation Society, Lyon, France

⁵ Hospices Civils de Lyon, Neuro-Ophthalmology Unit, Hopital Neurologique et Neurochirurgical P Wertheimer, Lyon, France

Publié dans *The Cerebellum*

21 Janvier 2023

10.1007/s12311-023-01512-w

B. Abstract

Introduction: Long-term deficits of the vestibulo-ocular reflex (VOR) elicited by head rotation can be partially compensated by Catch-up Saccades (CuS). These saccades are initially visually guided but their latency can greatly decrease resulting in Short Latency CuS (SL-CuS). It is still unclear what triggers these CuS and what are the underlying neural circuits. In this study, we aimed at evaluating the impact of cerebellar pathology on CuS by comparing their characteristics between two groups of patients with bilateral vestibular hypofunction, with or without additional cerebellar dysfunction.

Method: We recruited 12 patients with both bilateral vestibular hypofunction and cerebellar dysfunction (BVH-CD group) and 12 patients with isolated bilateral vestibular hypofunction (BVH group). Both groups were matched for age and residual VOR gain. Subjects underwent video head impulse test recording of the horizontal semi-circular canals responses as well as recording of visually guided saccades in the Step, Gap and Overlap paradigms. Latency and gain of the different saccades were calculated.

Results: Mean age for BVH-CD and BVH was respectively 67.8 and 67.2 years and mean residual VOR gain was respectively 0.24 and 0.26. Mean latency of the first catch-up saccade was significantly longer for the BVH-CD group than for the BVH group (204ms vs 145ms, $p < 0.05$). There was no significant difference in the latency of visually guided saccades between the two groups, for none of the three paradigms.

Conclusion: Our results suggest that the cerebellum plays a role in the generation of compensatory SL-CuS observed in BVH patients.

Keywords

vestibular areflexia, bilateral vestibulopathy, head-impulse test, catch up saccades, cerebellar dysfunction, CANVAS.

C. Introduction

During high velocity head rotations, gaze stabilization is mainly achieved through the vestibulo-ocular reflex. In case of vestibular loss, this slow eye movement reflex can be compensated by catch-up saccades that redirect gaze toward the target[1]. In the early stages of a vestibular deficit, patients mostly produce visually guided catch up saccades to bring the image of the target back onto their fovea after the head movement (hence also called overt saccades). When vestibular function does not recover, some of these catch up saccades show a reduced latency to the extent that they unfold during the head movement[2]. Both the short latency and the regularity of these short-latency catch up saccades (SL-CuS) have been shown to be linked to better dynamic visual acuity and to have positive functional impact[3,4].

These SL-CuS or covert saccades, can occur as early as 70ms after the beginning of the head movement[5]. As the shortest latency of visually guided saccades is around 100ms (Express Saccades)[6], this raises the questions regarding what actually triggers these SL-CuS. Different sources of information participating in the triggering of SL-CuS could include the proprioceptive cervical receptors, residual vestibular function (in particular from the contralateral ear), cognitive function, visual information and multi-sensory integration[5,7–10]. Beside the triggering signals, the neural circuits which underlie these quick compensatory catch up saccades are also still unknown.

The cerebellum is crucially involved in general motor control, including eye movements control, and particularly in plastic modifications of oculomotor responses such as adaptation, learning and compensation[11]. Save for some exceptions[12,13] the cerebellum does not play a major role when it comes to saccade latency. It is nevertheless crucial for vestibular and saccadic adaptation[14]. Additionally, it is strongly connected to the vestibular nuclei. Therefore, beyond the demonstrated contribution of the cerebellum to the vestibulo-ocular reflex VOR adaptation mechanisms in case of chronic vestibular deficit, this structure could also participate in this critical gaze stabilization function by contributing to the generation of SL-CuS.

One way to demonstrate the role of the cerebellum in this compensatory mechanism is to study gaze stabilization in patients presenting with both vestibular and cerebellar deficits, like patients with Cerebellar Ataxia Neuropathy Vestibular Areflexia Syndrome (CANVAS). Our hypothesis is that cerebellar dysfunction in these patients could hinder the shortening of CuS latency as compared to patients with vestibular deficits only.

The main objective of this study was to evaluate this hypothesis by measuring the impact of cerebellar dysfunction on CuS in patients with cerebellar ataxia and vestibular hypofunction. In the first experiment, we recorded VOR and CuS during head impulse test in two groups of patients with bilateral vestibular hypofunction of which one had additional cerebellar dysfunction.

In a second experiment, performed in two similar groups of patients, we aimed to better understand the specificity of cerebellar contribution to CuS by comparing the latency of purely visually guided saccades.

D. Material and Methods

This prospective study was performed in the neuro-ophthalmology unit of Lyon University Hospital between November 2019 and March 2022.

We recruited patients with bilateral vestibular hypofunction and cerebellar dysfunction (BVH-CD group) and patients with isolated bilateral vestibular hypofunction (BVH group). Data of 6 previously recorded patients (2016) were used for the BVH group [3].

In order to reduce biases whilst comparing the latency of the first catch up saccade between the group of BVH patients and the group of BVH-CD patients, we aimed for these two groups to be as comparable as possible. As age has been shown to affect SL-CuS in patients with bilateral vestibular hypofunction [3], we matched mean age across our BVH-CD group and our BVH group. Even though it has not been shown that residual Vestibulo-Ocular Reflex (VOR) impacts CuS latencies, we also chose to match residual vestibular function across both groups, based on the mean VOR gain measured during vHIT of the lateral semi-circular canals.

BVH-CD Group

Inclusion criteria were:

- age between 18 and 90
- bilateral vestibular hypofunction (BVH) as defined by the Barany Society criteria[15]
- cerebellar dysfunction:
 - obvious cerebellar atrophy on MRI and
 - at least one of the following clinical manifestations: postural and segmental cerebellar dysmetria, cerebellar dysarthria, specific cerebellar oculomotor disorders (at least one of the following: saccade hypermetria, downbeat nystagmus, obvious deficit of the visual inhibition of the visuo-vestibulo-ocular reflex).

Subjects were not included if they had other underlying central neurological condition, otological disorder other than vestibular hypofunction, corrected standard visual acuity lower than 5/10 Snellen Equivalent, ocular motor palsy, or ocular instability in primary gaze position, instability of the cervical spine or if they were taking drugs interfering with eye movements.

A total of 12 subjects were included in the BVH-CD Group. Ten patients had Cerebellar Ataxia Neuronopathy and Vestibular Areflexia Syndrome (CANVAS) with positive RFC1 testing. Two patients had chronic progressive cerebellar dysfunction associated with bilateral vestibular hypofunction, of unknown origin. Clinical manifestation of cerebellar oculomotor disorders as well as other clinical cerebellar manifestation are shown in table 1.

SUBJECT	SP	AVVOR	GEN	DBN	HS	SWJ	DYM	WG	DYA	AD
1	✓	✓	✓	✓			✓			
2	✓	✓	✓	✓			✓	✓		✓
3	✓	✓	✓				✓	✓	✓	
4	✓	✓					✓	✓	✓	✓
5	✓	✓	✓		✓		✓	✓		
6	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓	
7	✓	✓					✓	✓		
8	✓	✓				✓				
9	✓	✓	✓	✓			✓	✓	✓	✓
10	✓	✓	✓				✓			
11	✓	✓	✓	✓	✓		✓	✓	✓	
12	✓	✓	✓	✓		✓		✓		✓

Table 1: clinical features of cerebellar disease of the 12 Subjects included in the BVH-CD Group : *SP*, Saccadic Pursuit ; *AVVOR*, abnormal Visuo Vestibular Reflex ; *GEN*, Gaze Evoked Nystagmus ; *DBN*, Down Beat Nystagmus ; *HS*, Hypermetric Saccades ; *SWJ*, Square wave Jerks ; *DYM*, Dysmetria ; *WG*, Wide Gait ; *DYA*, Dysarthria ; *AD*, Adiadochokinesia

BVH Group

Inclusion criteria were:

- age between 18 and 90
- bilateral vestibular hypofunction (BVH) as defined by the Barany Society criteria[15]

Exclusion criteria were similar to the other group with the exception of the exclusion in case of any underlying neurologic disorder.

A total of 12 subjects were included in the BVH Group. Etiologies were the following: 5 idiopathic, 4 iatrogenic (Aminoglycoside); 1 Meniere's disease, 1 post infectious, 1 bilateral vestibular neuritis.

Material

Video Head Impulse Test (vHIT)

Head and eye movements during head impulse test were recorded using a lightweight portable vHIT device (Hardware: ICS Impulse, GN Otometrics, Taastrup, Denmark; Software: Otsuite Vestibular software). Head movements were recorded with a nine-axis motion sensor. Movements of the right eye were recorded with a high-velocity infrared camera. Both the head motion-sensor and eye camera were mounted on a lightweight frame and run at a 250 Hz sampling rate. The infrared camera was calibrated by having the subject gaze toward two light dots projected at eye level on the wall from built-in lasers.

Eye tracker

Visually guided saccades were recorded using high-velocity infrared cameras (EyeBRAIN® tracker now distributed by SURICOG Company, Paris, France). Movements of both eyes were recorded with a sampling rate of 300 Hz and an accuracy of 0.5°. Eye-tracker was calibrated with a built-in 9-point calibration system.

Method

Head Impulse Test (vHIT)

This evaluation procedure has been described in details in a previous study[3]. In short, a single experienced examiner standing behind the subject performed outward horizontal impulses. Subjects had to gaze toward a target located 2m in front of them. Their head was tilted forward to align the plane of their horizontal semicircular canals with the horizontal plane. A minimum of 10 valid horizontal head impulses (head speed > 200°/s) was achieved in

each direction. Head and eye velocity data were then exported in CSS format for off line analysis.

Visually guided saccades (VGS)

Horizontal visually guided saccades were recorded in 3 different conditions: STEP, GAP and OVERLAP. In all conditions, participants were seated in a dimly lit room facing a computer screen 60 cm in front of them. Their head was stabilized using a head and chin rest. For each trial, subjects first had to look at a dot in the center of the screen. Then they fixated a second dot as soon as it appeared at 12° or 20° from the central dot, either to the left or the right. After 1000 ms the second dot disappeared and the central dot appeared again for 2400 to 3600 ms until the next trial started.

For the STEP condition the central dot disappeared at the same time as the second (lateral) dot appeared. For the GAP condition the central dot disappeared 200 ms before the lateral dot appeared. For the OVERLAP condition the central dot never disappeared. In each paradigm, twelve randomized outward saccades (6 to the left and 6 to the right) were recorded at 12° and at 20°. Thus a total of 72 visually-guided saccades were recorded.

Analysis of Head and Eye Movements

Data analysis for both vHIT and VGS was done in a program developed in our lab and running on MATLAB v.8.1 (MathWorks, MA, USA).

Details of the vHIT analysis have already been published[3]. In short, movements were first identified automatically and differentiated from artefacts by using a 5°/s head or eye velocity threshold. Then for each identified movement, five cursors defined respectively the starting and ending positions, the starting and ending times, and the time of maximum velocity. Each automatically-detected movement was checked and cursors could be manually adjusted. In line with the previously described protocol, we chose to identify a maximum of three eye movements per head impulse (vestibulo-ocular reflex and up to 2 catch-up saccades). Covert saccades (CS) were defined as saccades occurring before the end of the head movement and

overt saccades (OS) after the end of the head movement. For each head impulse VOR gain was calculated as the amplitude ratio between eye movement and head movement at the end of VOR sequence. The end of the VOR sequence was defined as either the start of the covert saccade or the maximum point of VOR amplitude in case of absence of covert saccades. Saccadic gain was calculated as the ratio of eye movement amplitude during CS or OS and of total head movement amplitude. Latencies were calculated as the onset time of each eye movement (VOR, CS, OS) relative to the beginning of head movement. For each subject the occurrence of CS (frequency in percent) was determined as the total number of CS relative to the total number of head impulses. The consistency of CS initiation was determined by the mean of individual standard deviation of the latency.

For visually guided saccades, analysis was done on both eyes. Eye movements were identified automatically by using an eye velocity threshold of $30^{\circ}/s$ to differentiate movements from artefacts. Cursors were manually adjusted if necessary. We analyzed the latency, amplitude and gain of primary saccades and only the amplitude and gain of secondary saccades by using the average between the values of both eyes. Gain was defined as the ratio between the actual saccade amplitude and the amplitude required to capture the target. Latency was defined as the difference in time between the appearance of the second dot and the beginning of the eye movement. Primary saccades measured in STEP condition were considered accurate if their amplitude was $12^{\circ} \pm 1$ for a target amplitude of twelve degrees or $20^{\circ} \pm 2$ for a target amplitude of twenty degrees; they were considered hypometric or hypermetric if their amplitude was below or above these thresholds, respectively.

Statistical analysis

All data were stored and analyzed using JASP (JASP Team, Version 0.16.2, 2022). Statistical analyses were done using independent samples Student t-Test, Mann-Whitney test or ANOVA depending on the normality of the distribution, as established by Shapiro-Wilk test, and the number of variables tested. All tests were two-tailed and a statistical threshold P-value <0.05 was used.

E. Results

Experiment 1 : Video Head Impulse Test

Twelve subjects were included in each group with respectively 9 and 8 males for the bilateral vestibular hypofunction and cerebellar dysfunction group (BVH-CD) and the bilateral vestibular hypofunction group (BVH). The mean age in the BVH-CD and BVH groups was respectively 67.8 years (SD 5.6) and 67.2 years (SD 6.9) (T-test ; $p = 0.80$). The mean residual VOR gain in the BVH-CD and BVH groups was respectively 0.24 (SD 0.15) and 0.26 (SD 0.15) (T-test $p=0.78$).

The mean latency of the first catch-up saccade differed significantly between the BVH-CD group (204 ms, SD 75 ms) and the BVH group (145 ms, SD 26 ms) (Mann-Whitney ; $p = 0.04$). Details on latency of the first catch-up saccade (CuS) are shown in figure 1.

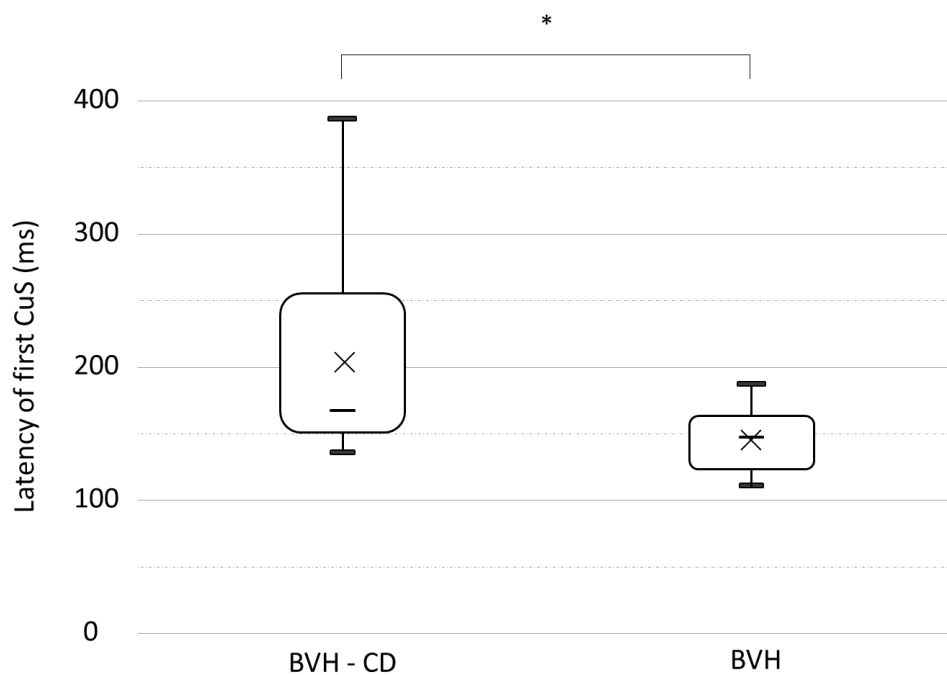


Figure 1: Boxplots of the latency of the first catch-up saccade (CuS) during vHIT showing lower extreme, 1st quartile, mean (cross), median (horizontal line), 3rd quartile, and upper extreme. *: statistically significant difference between the two groups ($p < 0.05$).

Furthermore, the standard deviation of the latency of the first CuS was significantly greater in the BVH-CD group (49.6 ms) than in the BVH group (31.2 ms) (Mann-Withney ; $p=0.043$).

When all pooled together, the covert saccades did not differ in mean frequency between the two groups (T-test ; $p=0.39$), being present in 52% of trials in BVH-CD patients and 63% of trials in BVH patients. Also, the mean latency of covert saccades did not differ between the BVH-CD group (132 ms) and the BVH group (124 ms) (T-test ; $p=0.43$). Note that the gain of covert saccades tended to be lower in the BVH-CD group (0.33; SD 0.1) than in BVH group (0.45, SD 0.14) (T-test ; $p=0.06$).

Finally, the mean latency of overt saccades was also similar in the BVH-CD group (264 ms) and the BVH group (257 ms) (T-test ; $p = 0.73$).

Experiment 2: Visually guided saccades

Primary saccade latency. Ten subjects underwent testing of visually guided saccades from each group. The mean age was respectively 69.8 (SD 9) and 70.0 (SD 6) for these BVH and BVH-CD sub-groups ($t(18) = 0,000$; $p = 1,000$). Eight men and 2 women participated in each group.

A three-way ANOVA (factors group x paradigm x eccentricity) did not reveal any significant effect of group on the latency of the primary visually guided saccades ($(F(1,18) = 0.006$; $p = 0.941$) and no significant interaction between group and paradigm ($(F(2,36) = 0.720$; 0.494) and between group, paradigm and eccentricity ($(F(2,36) = 0.246$; 0.783). As expected, there was a significant effect of both eccentricity ($F(1,18) = 8.029$; $p = 0.011$) and paradigm ($F(1,18) = 67.841$; $p < 0.001$) on the latency of the first primary visually guided saccade.

Detailed results of the latency data are shown in figure 2.

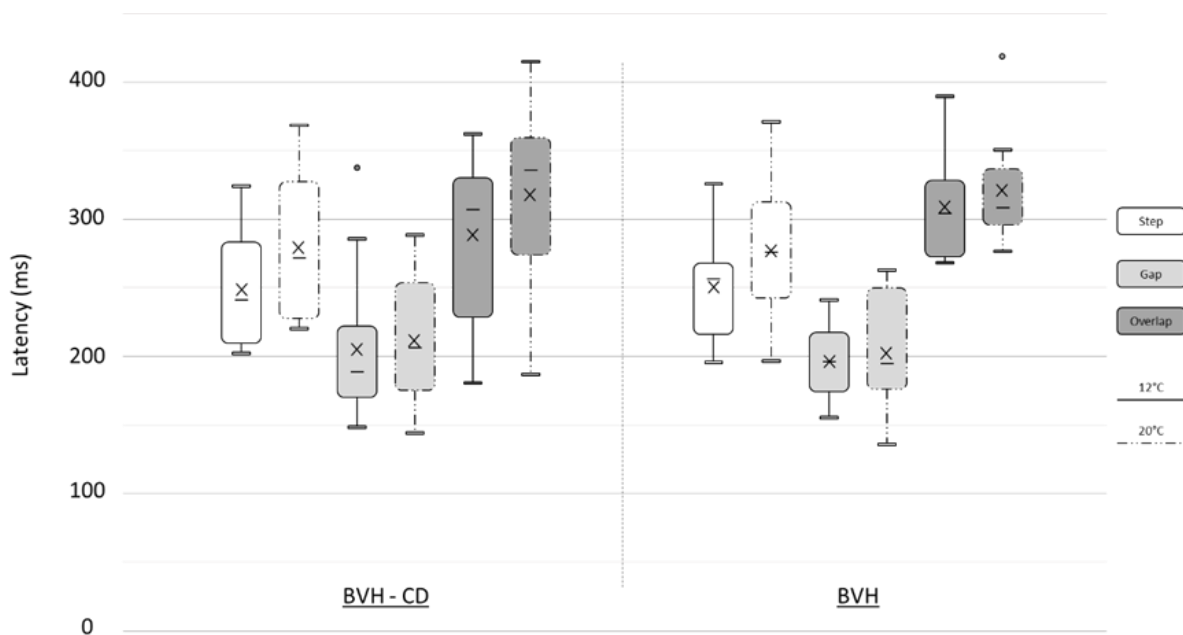


Figure 2: Boxplots of the latency of primary visually guided saccades in the step, gap and overlap conditions at 12° and 20° for BVH and BVH-CD patients, showing lower extreme, 1st quartile, mean (cross), median (horizontal line), 3rd quartile, and upper extreme. The two dots indicate extreme outliers.

The mean gain of the visually guided saccade to the 12° target was respectively 0.88 (SD 0.14) and 0.96 (SD 0.05) for BVH-CD and BVH (T-test $p=0.20$). Saccades to the 20° target reached a mean gain of respectively 0.92 (SD 0.10) and 0.96 (SD 0.03) for BVH-CD and (Mann-Whitney $p=0.43$). For the 12° target, hypometric saccades were more frequent in the BVH-CD group than in the BVH group with respectively 47% and 20% (Mann-Whitney ; $p=0.04$). Conversely for the 20° target, hypermetric saccades were more frequent for the BVH-CD group than for the BVH group with respectively 8% and 0% (Mann-Whitney $p=0.04$).

F. Discussion

The main goal of this study was to evaluate the impact of cerebellar dysfunction on the latency of compensatory catch up saccades (CuS) during head impulse testing in patients with bilateral vestibular hypofunction (BVH). We found that the first catch up saccade had a significantly longer latency in patients with BVH and cerebellar dysfunction (BVH-CD) than in patients with only BVH. Additionally, the triggering of these first saccades was disorganized in BVH-CD patients as shown by an increased standard deviation of the latency when compared to BVH patients. In contrast, the latency of visually guided saccades in STEP, GAP and OVERLAP conditions was similar between both groups of patients. Together, these results suggest that the cerebellum contributes to the compensatory response which is observed in BVH patients and which consists of a reduced latency of catch-up saccades and thus of the emergence of SL-CuS.

Mean residual gain of the lateral canals VOR in the BVH-CD population was 0.24 (SD 0.15) and in the BVH population 0.26 (SD 0.15). These values are close to the 0.28 mean VOR gain we had published in a previous study on 20 patients with BVH[16].

When looking at all covert saccades together, i.e. compensatory saccades occurring before the end of head movement, no significant difference of latency has been observed between the BVH and BVH-CD patient's groups. This is to be expected as, according to their definition according to the head movement, covert saccades do not represent a neurophysiological entity but rather constitute an heterogeneous category of saccades. For example, a saccade occurring at 180ms could potentially be called covert saccade if the duration of the head movement is 185ms or overt saccade if the duration of the head movement is 175ms. For this reason, we emphasized on analyses of the first compensatory catch-up saccade (CuS), which could be covert or overt. The threshold for discriminating between the different types of CuS (short latency or visually guided) is yet to be determined but should probably vary with age.

Thus, when focussing on the first CuS, we found that their mean latency (204ms, SD 75ms) significantly increased in BVH-CD patients as compared to BVH patients (145ms (SD 26ms)). This suggests that the cerebellum plays a role in triggering CuS.

One hypothesis is that dysfunctions associated to cerebellar ataxia in our BVH-CD patient's population would affect the saccadic network and result in an increased latency of all saccadic responses. Indeed, saccade anomalies are a typical sign of cerebellar lesions, particularly those invading the dorsal cerebellar vermis and posterior fastigial nucleus. These anomalies are mostly related to inaccuracy of saccadic amplitude. Lesions of the dorsal cerebellar vermis impair saccade adaptation, thus disrupting the maintenance or restoration of saccadic accuracy[12,17–19]. Consistent with this literature, our BVH-CD patients produced a significantly higher percentage of inaccurate (hypometric and/or hypermetric) saccades when compared to the BVH group. Although increased saccadic latency is not a typical sign of cerebellar dysfunction, it has been documented for visually guided saccades after the ablation of the dorsal cerebellar vermis in primates[12] and for anti-saccades in idiopathic cerebellar atrophy[13]. To test the hypothesis that cerebellar dysfunction on its own would be responsible for increased saccadic latency, we analyzed the latency of visually guided saccades in BVH-CD and BVH groups. We did not find any difference of VGS latency between these groups, either for the STEP, GAP or Overlap condition or for the 12° or 20° target eccentricity. The increase in latency of the first CuS during the head impulse test is therefore not due to a general increase in saccade latency linked to an alteration of the saccadic system following cerebellar dysfunction.

Another hypothesis is that BVH associated to cerebellar dysfunction in our patients' population is due to cerebellar and/or other central dysfunction rather than a peripheral vestibular dysfunction. In that case, BVH in both populations could not be truly compared. Lesions of the cerebellum can profoundly alter slow eye movements in a manner that depends on the lesion location. Typical manifestations of lesions of the flocculus and paraflocculus are impaired smooth pursuit, spontaneous nystagmus and gaze holding deficit[20,21] which can

also be seen in BVH-CD such as CANVAS[22]. Lesions of the flocculus / paraflocculus region also impair adaptation of the VOR[20,21,23,24] but do not usually lead to loss of vestibular function. In case of CANVAS, vestibular impairment is due to a ganglionopathy of the vestibular nerve [25]. Therefore, the vestibular impairment is probably independent of the cerebellar dysfunction in BVH-CD and more likely corresponds to peripheral vestibular dysfunction comparable to that in BVH patients.

The last hypothesis is that the cerebellum, given its well-known contribution to adaptive changes of motor or sensorimotor functions, drives -or helps in the establishment of a SL-CuS network involved in gaze stability when vestibular dysfunction remains over the long-term. Indeed, the cerebellum plays a fundamental role in motor learning. Following physiological or pathological changes, it participates in the re-calibration of various motor or sensorimotor responses and in the preservation of their performance. This cerebellar role has been studied in depth in the case of visuomotor adaptation[26]. In the BVH-CD group, the mean latency of the first CuS during head impulse tests (204 ms) was very similar to the mean latency of VGS in the gap paradigm (206 ms and 212 ms for targets at 12° and 20°, respectively). Based on this similarity, we argue that BVH-CD patients can use the classical visually-guided saccades network to generate CuS, but not the saccade network which develops progressively and specifically triggers SL-CuS in BVH patients with preserved cerebellar function. This saccade network is probably also responsible for decreasing the variability of the latency of the first CuS as reflected by the difference in standard deviation of this parameter between both groups. Organization of CuS in vestibular hypofunction probably reflects central compensation and has been shown to be correlated to lower Dizziness Handicap Inventory Scores[27].

Conclusion

Our results suggest that the cerebellum plays a role in the generation of compensatory short latency catch-up saccades observed during head impulse testing in patients with bilateral vestibular hypofunction. Patients with added cerebellar dysfunction show an increased

latency of these catch up saccades when compared to patients with isolated vestibular deficit, despite the fact that visually guided saccades latency remains similar in both groups.

Declarations

Ethical Approval

The study was undertaken in agreement with French law (March 4, 2002) and the Declaration of Helsinki. All subjects were informed about the design and purpose of the study, and all gave their informed, written consent to the protocol. Approval was received from the local ethical committee on human experimentation (Comité d'éthique de Lyon autorisation n° 19-170, CNIL 19-387). The previous study during which the data of six of the BHV patients was obtained was approved by the National French ethical committee on human experimentation (n°160165B-32).

Competing interests

The authors declare that they have no competing interest.

Authors' contributions

All authors contributed to the study conception and design was done by C.F.T, R.H. and D.P.. Material preparation, data collection and analysis were performed by R.H., C.R., V. L and M.D.. The first draft of the manuscript was written by R.H. and C.F.T. all authors commented on previous versions of the manuscript. All authors read and approved the final manuscript.

Funding

The authors declare that no funding was received for this study.

Availability of data and materials

The datasets used in this study can be accessed if needed by contacting the corresponding author.

Acknowledgements

This study was supported by the Hospices Civils de Lyon (69HCL15_0746). We thank, E. Ionescu, O. Dumas, C. Becaud, Y. Sornay and G. Bolot. We thank E. Koun for his help in data management.

G. References

1. Halmagyi GM, Curthoys IS. A clinical sign of canal paresis. *Arch Neurol*. 1988 Jul;45(7):737–9.
2. Manzari L, Burgess AM, MacDougall HG, Curthoys IS. Vestibular function after vestibular neuritis. *Int J Audiol*. 2013 Oct;52(10):713–8.
3. Hermann R, Pelisson D, Dumas O, Urquizar C, Truy E, Tilikete C. Are Covert Saccade Functionally Relevant in Vestibular Hypofunction? *Cerebellum Lond Engl*. 2017 Dec 16;
4. Batuecas-Caletrio A, Santacruz-Ruiz S, Muñoz-Herrera A, Perez-Fernandez N. The vestibulo-ocular reflex and subjective balance after vestibular schwannoma surgery. *The Laryngoscope*. 2014 Jun;124(6):1431–5.
5. Tian J, Crane BT, Demer JL. Vestibular catch-up saccades in labyrinthine deficiency. *Exp Brain Res*. 2000 Apr;131(4):448–57.
6. Fischer B, Ramsperger E. Human express saccades: extremely short reaction times of goal directed eye movements. *Exp Brain Res*. 1984;57(1):191–5.
7. Colagiorgio P, Versino M, Colnaghi S, Quagliari S, Manfrin M, Zamaro E, et al. New insights into vestibular-saccade interaction based on covert corrective saccades in patients with unilateral vestibular deficits. *J Neurophysiol*. 2017 01;117(6):2324–38.
8. Van Nechel C, Bostan A, Duquesne U, Hautefort C, Toupet M. Visual Input Is the Main Trigger and Parametric Determinant for Catch-Up Saccades During Video Head Impulse Test in Bilateral Vestibular Loss. *Front Neurol*. 2018;9:1138.

9. Kasai T, Zee DS. Eye-head coordination in labyrinthine-defective human beings. *Brain Res.* 1978 Apr 7;144(1):123–41.
10. Black RA, Halmagyi GM, Thurtell MJ, Todd MJ, Curthoys IS. The active head-impulse test in unilateral peripheral vestibulopathy. *Arch Neurol.* 2005 Feb;62(2):290–3.
11. Manto M, Bower JM, Conforto AB, Delgado-García JM, da Guarda SNF, Gerwig M, et al. Consensus paper: roles of the cerebellum in motor control--the diversity of ideas on cerebellar involvement in movement. *Cerebellum Lond Engl.* 2012 Jun;11(2):457–87.
12. Takagi M, Zee DS, Tamargo RJ. Effects of lesions of the oculomotor vermis on eye movements in primate: saccades. *J Neurophysiol.* 1998 Oct;80(4):1911–31.
13. Piu P, Pretegianni E, Rosini F, Serchi V, Zaino D, Chiantini T, et al. The cerebellum improves the precision of antisaccades by a latency-duration trade-off. *Prog Brain Res.* 2019;249:125–39.
14. Pélisson D, Alahyane N, Panouillères M, Tilikete C. Sensorimotor adaptation of saccadic eye movements. *Neurosci Biobehav Rev.* 2010 Jul;34(8):1103–20.
15. Strupp M, Kim JS, Murofushi T, Straumann D, Jen JC, Rosengren SM, et al. Bilateral vestibulopathy: Diagnostic criteria Consensus document of the Classification Committee of the Bárány Society. *J Vestib Res Equilib Orientat.* 2017;27(4):177–89.
16. Hermann R, Ionescu EC, Dumas O, Tringali S, Truy E, Tilikete C. Bilateral Vestibulopathy: Vestibular Function, Dynamic Visual Acuity and Functional Impact. *Front Neurol [Internet].* 2018 [cited 2019 Aug 7];9. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fneur.2018.00555/full>
17. Barash S, Melikyan A, Sivakov A, Zhang M, Glickstein M, Thier P. Saccadic dysmetria and adaptation after lesions of the cerebellar cortex. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 1999 Dec 15;19(24):10931–9.

18. Jenkinson N, Miall RC. Disruption of saccadic adaptation with repetitive transcranial magnetic stimulation of the posterior cerebellum in humans. *Cerebellum Lond Engl*. 2010 Dec;9(4):548–55.
19. Colnaghi S, Ramat S, D'Angelo E, Cortese A, Beltrami G, Moglia A, et al. θ -burst stimulation of the cerebellum interferes with internal representations of sensory-motor information related to eye movements in humans. *Cerebellum Lond Engl*. 2011 Dec;10(4):711–9.
20. Rambold H, Churchland A, Selig Y, Jasmin L, Lisberger SG. Partial ablations of the flocculus and ventral paraflocculus in monkeys cause linked deficits in smooth pursuit eye movements and adaptive modification of the VOR. *J Neurophysiol*. 2002 Feb;87(2):912–24.
21. Zee DS, Yamazaki A, Butler PH, Gucer G. Effects of ablation of flocculus and paraflocculus of eye movements in primate. *J Neurophysiol*. 1981 Oct;46(4):878–99.
22. Dupré M, Hermann R, Froment Tilikete C. Update on Cerebellar Ataxia with Neuropathy and Bilateral Vestibular Areflexia Syndrome (CANVAS). *Cerebellum Lond Engl*. 2021 Oct;20(5):687–700.
23. Miles FA, Lisberger SG. Plasticity in the vestibulo-ocular reflex: a new hypothesis. *Annu Rev Neurosci*. 1981;4:273–99.
24. Lisberger SG, Miles FA, Zee DS. Signals used to compute errors in monkey vestibuloocular reflex: possible role of flocculus. *J Neurophysiol*. 1984 Dec;52(6):1140–53.
25. Szmulewicz DJ, Merchant SN, Halmagyi GM. Cerebellar ataxia with neuropathy and bilateral vestibular areflexia syndrome: a histopathologic case report. *Otol Neurotol Off Publ Am Otol Soc Am Neurotol Soc Eur Acad Otol Neurotol*. 2011 Oct;32(8):e63-65.
26. Tzvi E, Loens S, Donchin O. Mini-review: The Role of the Cerebellum in Visuomotor Adaptation. *Cerebellum Lond Engl*. 2022;21(2):306–13.

27. Matión-Soler E, Rey-Martinez J, Trinidad-Ruiz G, Batuecas-Caletrio A, Pérez Fernández N. A new method to improve the imbalance in chronic unilateral vestibular loss: the organization of refixation saccades. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. 2016 Sep;136(9):894–900.

Etude 3 : Vision et compensation oculomotrice en cas de déficit vestibulaire

I. Introduction

Plusieurs éléments semblent intervenir dans le déclenchement des SL-CuS dont la fonction vestibulaire résiduelle et controlatérale, la vision, la proprioception et l'information cognitive. La recherche de l'impact de l'information visuelle en particulier a fait l'objet de plusieurs études en utilisant l'obscurité comme condition de contrôle d'absence d'information visuelle(86–88). Néanmoins comme expliqué dans l'introduction cette condition contrôle ne semble pas optimale car certains paramètres des saccades sont susceptibles d'être modifiés dans l'obscurité en dehors du Head Impulse Test et le RVO n'est pas nécessaire dans l'obscurité.

Afin de créer des conditions plus physiologiques, nous avons envisagé un protocole permettant la réalisation de Head Impulse Test dans un environnement de réalité virtuelle permettant de contrôler librement l'information visuelle associée aux mouvements de tête.

Le premier article de ce projet d'étude est un article méthodologique. Le défi que représente l'enregistrement des mouvements des yeux et de la tête dans un environnement de réalité virtuelle est double. Il s'agit en premier lieu de pouvoir enregistrer des données de bonne qualité. La fréquences d'échantillonnage des différents capteurs doit être suffisamment élevé en particulier en ce qui concerne des mouvements oculomoteurs aussi rapide que les saccades. Par ailleurs les données issues des capteurs déjà présent dans les casques de réalité virtuelle peuvent être difficilement accessible à l'état brut et ont souvent déjà fait l'objet d'un prétraitement pouvant induire un artefact. Le deuxième défi concerne l'environnement de réalité virtuelle lui-même. Afin d'étudier l'impact de la vision sur les mouvements de compensation le délai entre le mouvement de la tête et le mouvement de la scène visuelle

dans le casque de réalité virtuelle doit être le plus court possible et ne pas être modifié par la manipulation de l'information visuelle. Nous avons donc réalisé une étude après inclusion de 12 sujets sans atteinte vestibulaire pour étudier la faisabilité de l'enregistrement des mouvements des yeux et de la tête lors d'un HIT dans un environnement virtuel en comparaison à un vHIT classique. Ces enregistrements ont été réalisés dans des conditions normales et dans des conditions de conflits visuo-vestibulaires.

Le deuxième article vise à répondre à la question du rôle de l'information visuelle dans le déclenchement des SL-CuS lors de HIT en cas d'aréflexie vestibulaire. Nous avons donc mis en place un protocole visant à comparer en particulier les latences des saccades de rattrapage lors de HIT dans des conditions normales et dans des conditions d'incohérence croissante entre le mouvement de la tête et de la scène visuelle. Lors de cette étude nous avons également souhaité comparer les enregistrements de HIT en réalité virtuelle et vHIT classique dans une population de patients aréflexiques vestibulaires.

II. Article méthodologique (soumis)

A. Titre

Virtual Reality Set-up for Studying Vestibular Function During Head Impulse Test.

Clément Desoche¹, Grégoire Verdelet², Roméo Salemme^{1,2}, Alessandro Farne^{1,2}; Denis Pelisson², Caroline Froment Tilikete^{2,3,4}, Ruben Hermann^{2,3,5}

Affiliation

¹INSERM, U1028, CNRS, UMR5292, Lyon Neuroscience Research Center, Neuro-Immersion Platform, Lyon, France ; ²INSERM, U1028, CNRS, UMR5292, Lyon Neuroscience Research Center, IMPACT Team, Lyon, France ; ³Lyon I University, Lyon, France ; ⁴Hospices Civils de Lyon, Neuro-Ophthalmology Unit, Hopital Neurologique et Neurochirurgical P Wertheimer, Lyon, France ;

⁵Hospices Civils de Lyon, ENT, Cervico-Facial Surgery and Audiophonology, Hôpital Edouard Herriot, Lyon, France

Under review dans *Frontiers in Neurology*

B. Abstract

Introduction: Virtual reality (VR) offers an ecological setting and the possibility of altered visual feedback during head movements useful for vestibular research and treatment of vestibular disorders. There is however no data quantifying vestibulo-ocular reflex (VOR) during head impulse test (HIT) in VR. The main objective of this study is to assess the feasibility and performance of eye and head movement measurements of healthy subjects in a VR environment during high velocity horizontal head rotation (VR-HIT) under a normal visual feedback condition. The secondary objective is to establish the feasibility of VR-HIT recordings in the same group of normal subjects but under altered visual feedback conditions.

Methods: Twelve healthy subjects underwent video HIT using both a standard setup (vHIT) and VR-HIT. In VR, eye and head positions were recorded by using respectively an imbedded eye tracker and an infrared motion tracker. Subjects were tested under four conditions, one reproducing normal visual feedback and three simulating an altered gain or direction of visual feedback. During these three altered conditions the movement of the visual scene relative to the head movement was decreased in amplitude by 50% (half), was nullified (freeze) or was inverted in direction (inverse).

Results: Eye and head motion recording during normal visual feedback as well as during all 3 altered conditions was successful. There was no significant difference in VOR gain in VR-HIT between normal, half, freeze and inverse conditions. In the normal condition, VOR gain was significantly but slightly (by 3%) different for VR-HIT and vHIT. Duration and amplitude of head impulses were significantly greater in VR-HIT than in vHIT. In all three altered VR-HIT conditions, covert saccades were present in approximately one out of four trials.

Conclusions: Our VR setup allowed high quality recording of eye and head data during head impulse test under normal and altered visual feedback conditions. This setup could be used to investigate compensation mechanisms in vestibular hypofunction, to elicit adaptation of VOR in ecological settings or to allow objective evaluation of VR-based vestibular rehabilitation.

Keywords

Vestibular function, vestibulo-ocular reflex, virtual reality, head-impulse test, visual feedback, visio-vestibular mismatch.

C. Introduction

The vestibulo-ocular reflex (VOR) is responsible for stabilizing vision during high velocity head movements. Due to its multiple sensorineural organs and broad operating frequencies, the vestibular system is usually tested by a multitude of tools. In the past decades, high-speed recording of eye and head movements during head impulses has become an increasingly popular way to determine vestibular function and/or deficit. The so-called video Head Impulse Test (vHIT)[1] allows for an objective measurement of the vestibulo-ocular reflex (VOR) during head rotation at physiological frequencies. This test has also given insight in oculomotor compensation following vestibular deficit by demonstrating different types of catch up saccades[2]. Due to its reliability and ease of use, the vHIT has become a reference tool in clinical use but also in the scientific literature when studying horizontal canal function during head impulses.

The plasticity of the VOR with regards to changes of visual feedback has been known and studied for several decades by using tools such as prisms[3], magnifying spectacles or optokinetic drums[4,5]. These experiments have highlighted the ability of the VOR gain not only to be adaptively recalibrated but also to adapt in a context specific manner[6]. Nevertheless, these tools have limitations, which depend on physical parameters (i.e. power of refraction in prisms, frequency of head movements) or on unecological setups (motorized turn-table, optokinetic drum).

Virtual reality (VR) offers a nowadays-convenient means to overcome these limitations. The use of VR in clinical trials has grown-up exponentially in recent years. This is largely due to the commercialization of several different types of VR goggles in recent years, allowing for a greater democratization. Virtual reality also allows for new possibilities of rehabilitation in patients with vestibular impairment [7,8]. VR has also been employed in some scientific studies focusing on balance or spatial navigation in patients with bilateral vestibular loss[9,10]. Its ability to create rich, life-like, immersive environments and to manipulate visual information makes it a very promising tool in vestibular research.

As of yet there is however no study focusing on head and eye movements recording in a virtual reality setup for the quantification of the vestibular function. Combining vHIT and VR could provide a new tool for studying vestibular adaptation in healthy subjects, but also for bringing new insight in vestibular compensation in people with vestibular deficit.

The main objective of the present study is to assess the feasibility and performance of eye and head movement measurements of healthy subjects in a VR environment during high velocity horizontal head rotation (VR-HIT) under a normal visual feedback condition. Such VR-HIT measurements will be compared to classical vHIT measurements in the same participants. The secondary objective is to establish the feasibility of VR-HIT recordings in the same group of normal subjects but under altered visual feedback conditions.

D. Material and Methods

This prospective study was held in the Neuro-Immersion platform of the Lyon Neuroscience Research Centre between December 2020 and October 2021.

Subjects

Healthy participants with an age between 18 and 90 were recruited. Exclusion criteria were: underlying neurologic, vestibular or otologic disorder, disabling motion sickness, best corrected visual acuity lower than 5/10, ocular motor palsy, ocular instability in primary gaze position, instability of the cervical spine and if they had taken drugs interfering with eye movements.

A total of 12 healthy participants (5 males, 7 females) were included. Mean age was 52.8 (SD 14, min 30, max 74).

Ethical Issue

All participants were informed about the design and purpose of the study, and all gave their informed, written consent to the protocol. Approval was received from the National French ethical committee on human experimentation (ID-RCB: 2020-A00184-35), in agreement with French law (March 4, 2002) and the Declaration of Helsinki. The study was registered in a public trials registry (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04268615).

Material

Video Head Impulse Test device

The vHIT was recorded using a lightweight portable vHIT device (Hardware: ICS Impulse, GN Otometrics, Taastrup, Denmark, Software: Otosuite Vestibular software). Head movements were recorded with a nine-axis motion sensor, and movements of the right eye were recorded with a high-velocity infrared camera. Both the motion-sensor and camera were mounted on

a lightweight eye frame and had a sampling rate of 250 Hz. Eye movements were calibrated by having the subject gaze toward light spots projected at eye level on the wall from two lasers build in the eye frame.

Virtual reality and eye-head motion tracking devices

- Virtual reality Head Mounted Device

For virtual reality (VR), we used the HTC Vive® (HTC Europe Co. Ltd, Salamanca, Wellington Street, Slough, Berkshire SL1 1YP, U.K. Company registration number: 04826012). This VR head mounted device (HMD) was equipped with Dual AMOLED lenses with a resolution of 1080 x 1200 pixels per eye and a refresh rate of 90 Hz, covering a field of view of 110°. The HMD position and rotation were measured by two complementary integrated tracking systems : a form of dead reckoning tracking with an internal Inertial Measurement Unit composed by a gyroscope and an accelerometer which allows for high update rates, and a lighthouses BASE stations which emits infrared light allowing for a high accuracy [11].

- Vicon Head motion tracking

As the two integrated head tracking systems described above produced artifacted signals due to the high head velocities (>200 °/s) (see Results section), we additionally used a VICON® motion capture system (Oxford Metrics plc, Oxford, United Kingdom) with a submillimetric accuracy (between 0.06-0.3mm in static or dynamic conditions[12,13]). We used a setup of 7 Bonita cameras (resolution of 1 megapixel), with the Vicon Tracker® software 2.0.1, to track reflective markers illuminated by near infrared light. This set-up allowed us to acquire the head motion with a frequency of 250 Hz and assure the compatibility with the Vive Lighthouses IR system as confirmed in a previous study [14].

Reflective markers were fixed to both the HMD and a cap on the subject's head, allowing us to measure simultaneously and compare the head motion and the HMD motion.

- SMI Eye Tracking

For eye tracking, we used the SMI[®] Eye tracking device (SensoMotoric Instruments Gesellschaft für innovative Sensorik mbH Wartheinstr. 21, 14513 Teltow, Germany), which was implemented in the HTC Vive HMD. This system provided eye position data at a frequency of 250 Hz with a spatial accuracy of 0.67 ° and a spatial precision of 0.1°[12]. The eye position signal was calibrated by using the 5-points calibration procedure of the constructor's software. We used the SMIEyeTrackingUnity Software Development Kit - with the default initialization variables - and the native asynchronous callback function to collect every new eye data samples as soon as generated by the eye tracker.

- Programming

The virtual environment was build via the Game Engine Unity[®] version 2019.4.26f1 (Unity Technologies, San Francisco, US), operating with the Steam VR SDK to control the VR HMD HTC Vive. The Vicon Tracker 2.0.1 was linked to Unity with the DataStream[®] program (Oxford Metrics plc, Oxford, United Kingdom).

A VR-ready computer with Windows 10 x64 equipped with an Intel[®] Core[®] i7-7700K CPU @ 4,20GHz, 16GB of RAM (Intel, Santa Clara, United-States of America), and a NVIDIA[®] GeForce GTX 1060 with 6GB (NVIDIA, Santa Clara, United-States of America), was used for the experiments. Another computer managing VICON data acquisition was equipped with an Intel[®] Core[™] i7-4771 CPU @ 3.5 GHz, 8 GB of RAM, and a NVIDIA[®] Quadro K2000 (NVIDIA, Santa Clara, United-States of America).

Method

Video Head Impulse Test (vHIT)

The method for this evaluation has been described in detail in a previous study [15]. The vHIT was performed before the VR-HIT. Outward horizontal head impulses were performed by a single experienced examiner standing behind the patient. The head was tilted forward to align the plane of the horizontal semicircular canals with the horizontal plane. A minimum of 10

valid horizontal head impulses with a target speed $> 200^\circ/s$ were realized in each direction. Head and eye velocity data were then exported in CSS format for offline analysis.

Virtual Reality (VR-HIT)

- Simulated environment

Participants were seated and immersed in a virtual version of the room in which the experiment was actually conducted (Figure 1). A red dot was added in this virtual room at a distance of 2m in front of the subject and used as a fixation point.

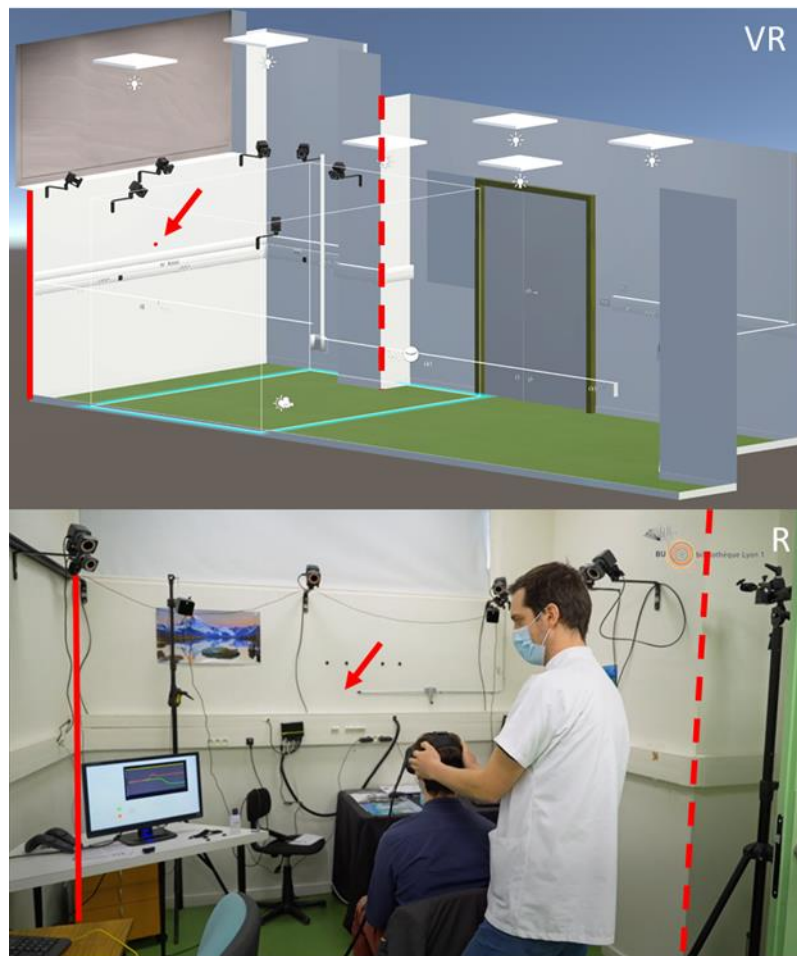


Fig 1: Simulated environment in virtual reality (VR) and picture of the real room (R) where the virtual reality experiments were performed. The size of the real room as well as some of its features (doors, cameras, power plugs...) were faithfully represented in the VR environment. The full and dotted red line are placed on the same corners in the virtual and

real room to help comparisons. The red arrow points to where the fixation point is (VR) or should be (R).

- Visual feedback conditions

Normal (A)

In the normal condition, the head rotation leads to a rotation of the visual scene displayed in the HMD, of the same size but in the opposite direction. This condition corresponds to the situation in real life and in vHIT.

Half (B)

In the half condition, the head rotation leads to a rotation of the virtual visual scene in the opposite direction but of only half of its size, as if the HMDs motion was divided by two. To achieve this, the visual display in the HMD was driven by the half-attenuated value of the horizontal angular displacement between the current and starting positions of the HMD.

Freeze (C)

In the freeze condition, the image in the HMD remained fixed regardless of the head movement, cancelling out any visual feedback of head movement. To achieve this, the visual display in the HMD was driven by the exact value of the angular displacement between the current and starting positions of the HMD.

Inverse (D)

In the inverse condition, the head rotation leads to a rotation of the virtual visual scene of the same size and in the same direction. This condition mimics the visual information that would have been generated during a head rotation in the opposite direction. To achieve this, the visual display in the HMD was driven by the opposite value of the horizontal angular displacement between the current and starting positions of the HMD.

- Trials

The examiner attempted to rotate the head in exactly the same way as for vHIT. Standing behind the participant, the examiner first tilted the participant's head forward to align the

plane of the horizontal semicircular canals with the horizontal plane and positioned the participant's head horizontally to re-align it with the central fixation point. He then induced centrifugal horizontal head impulses, without knowing under which one of the 4 conditions the current trial was performed (random sequence) until after its completion. Two screens were visible to the examiner. Screen N°1 was divided in 4 sections showing information relative to the current trial (Figure 2). Screen N°2 showed what the subject could see during the head set. Horizontal head impulses were performed in both directions, according to randomized order.

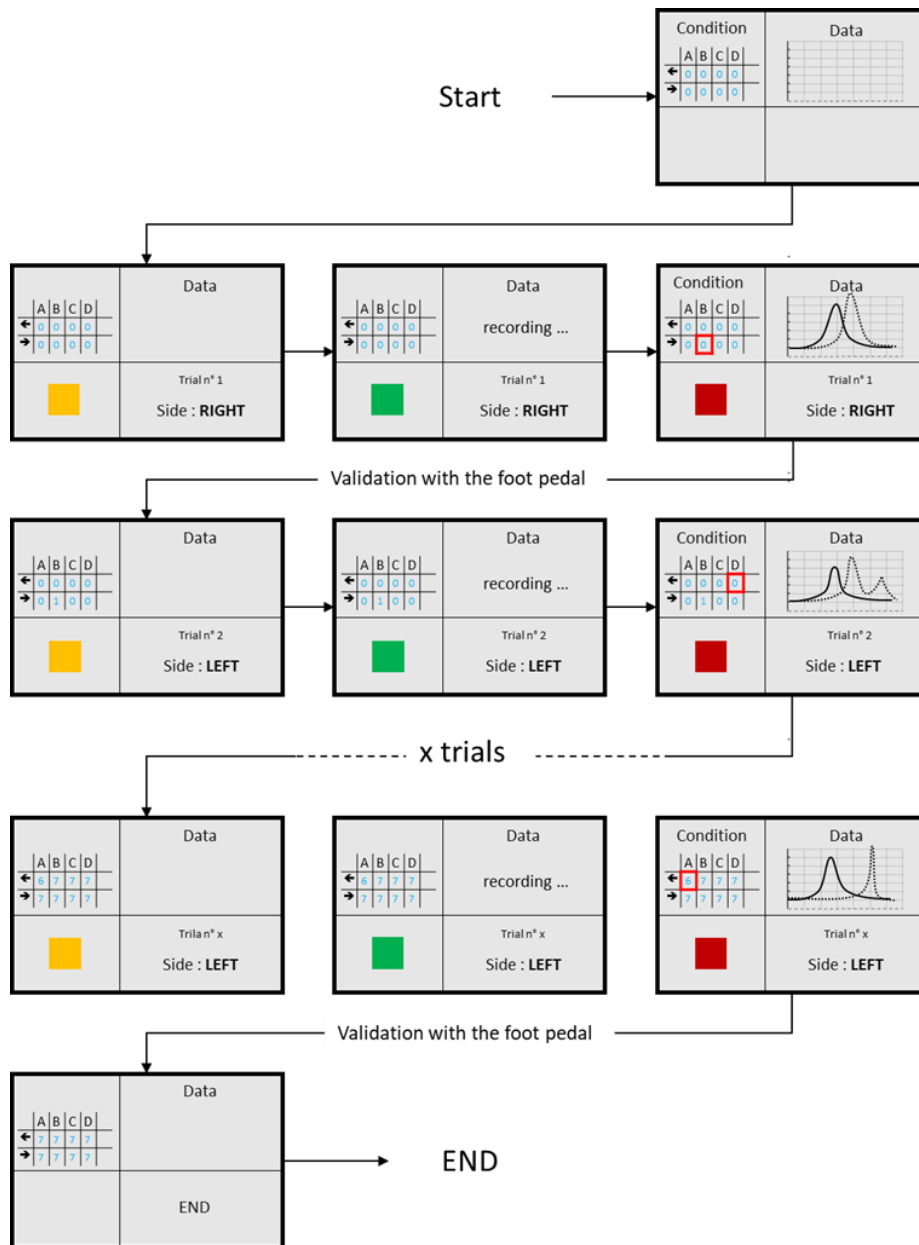


Fig 2: Display of screen N°1 during the protocol. The lower left side of the screen indicates the action the examiner must do. Yellow: prepare for head impulse; Green: Head impulse; Red; no head movement. The lower right side indicates the randomized direction of the head impulse as well as the total number of trials. The upper right side shows recordings of head and eye position during the last trial. The upper left side of the screen shows the progression of validated trials for the four different conditions (A: normal; B: Freeze; C: Inverse; D Half), leftward and rightward arrows indicate the direction of head rotation. The test ended as soon as seven head impulses for each direction and each condition have been validated by the examiner.

Seven validated head thrusts per direction and per condition had to be performed by the end of the protocol. The 56 different trials were presented with different randomized orders between subjects in order to avoid anticipation by the examiner. To validate a trial, the examiner could look at screen N°1 where recordings of head and eye positions during the head impulse test were shown. If he detected no artefact, the examiner pressed twice on the foot pedal in order to validate the trial, whereas in case of artefact (i.e. eye blink, head rotation performed before the recording started...), he pressed the foot pedal once in order to reject the trial. Rejected trials were then queued again to be replayed at the end of the initially randomized 56 trials. The protocol ended when 56 validated head impulses (7 per condition and per direction) were recorded.

As shown in Figure 2, once the information regarding the direction and the condition appeared on screen N°1, the examiner had between 1500 and 2500 ms to prepare (yellow square) before the recording would start (green square). The duration of the data recording period for every trials was 2000 ms.

At the end of the protocol, head and eye movements were exported in Comma-Separated Values format (.CSV) for off-line analysis.

Analysis of Head and Eye Movements

Data analysis for both vHIT and VR-HIT was done in a program developed in our lab running on MATLAB v.8.1 (MathWorks, MA, USA). Details of this analysis can be found in a previous article[15]. To sum up, five cursors were used to identify in each movement: the starting and ending positions, the onset and ending times as well as the time of maximum velocity. These cursors were first positioned automatically based on a threshold of head and eye velocity ($5^\circ/s$) to differentiate movements from artefacts. Each automatically-detected movement was checked and cursors could be manually adjusted. We chose to identify a maximum of four eye movements per head impulse (vestibulo-ocular reflex and up to 3 catch up saccades). Covert saccades (CS) were defined as saccades occurring before the end of the head movement and

overt saccades (OS) were those occurring after the end of the head movement. For each head impulse, VOR gain was calculated as: (amplitude of slow eye movement)/(amplitude of concurrent head movement). Saccadic gain was calculated as: (amplitude of eye movement during CS or OS)/(amplitude of total head movement). Latencies were calculated as the onset time of each eye movement (VOR, CS, OS) relative to the beginning of head movement. For each subject, the occurrence of CS was determined in percent as the total number of CS relative to the total number of head impulses. The consistency of CS initiation was determined by the mean of individual standard deviation of the latency.

In order to ensure the most rigorous analysis of eye movements to compare vHIT and VR-HIT in the normal condition (A), a recalibration was done in both vHIT and VR-HIT. We assumed that 500ms after the beginning of the head movement the eye should be aligned accurately with the target. Thus the eye position signal was gain-adjusted such that the total eye movement (VOR and saccade(s) if present) equals the total head movement. We thus refer in the results to both “raw” and “recalibrated” eye data.

Statistical analyses

All data were stored and analyzed using JASP (JASP Team (2022). JASP (Version 0.16.2)). Statistical analysis was done using paired samples T-Test, Wilcoxon signed-rank test, Chi², Fishers exact test or ANOVA depending on the normality of the distribution and the number of variables tested. All tests were two-tailed and p-values <0.05 were considered significant.

E. Results

Head tracking

During preliminary trials, we compared head movements measurements provided by the VR system and the Vicon system (tracking markers fixed both on a Cap and on the HMD). When looking at the head positional data delivered by the VR system, a large and consistent artefact occurred during the movement, despite pre- and post-movement positions similar to those delivered by the two Vicon-based systems. In contrast, the two head position data delivered by the Vicon system were very similar, revealing no slippage of the HMD, and were consistent with what can be expected from the eye-movement response. A figure displaying a comparison of all three head measurement systems can be found in Annex 1.

Thus, for the rest of the study, all head motion data were measured by the VICON system using reflective markers fixed directly on the HMD.

General data for vHIT and VR-HIT

For vHIT the mean number of head impulses per side and per subject was 15.75 (SD 0.01).

In VR, the mean number of trials per subject and across all 4 conditions was 74 (S.D. 7.7), namely 17, 18, 19 and 20 for the Half, Inverse, Freeze and Normal conditions, respectively. As the minimum number of validated trials was 56 (see Methods), then approximately 25% of trials were rejected during recording of VR-HIT.

Vestibulo-ocular reflex under normal visual feedback: vHIT and VR-HIT comparison.

Recording of vHIT and VR-HIT were comparable in quality with few artefacts concerning eye or head movements in both methods. A comparison of a recording of head and eye movements during HIT for the same subject is shown in Figure 3.

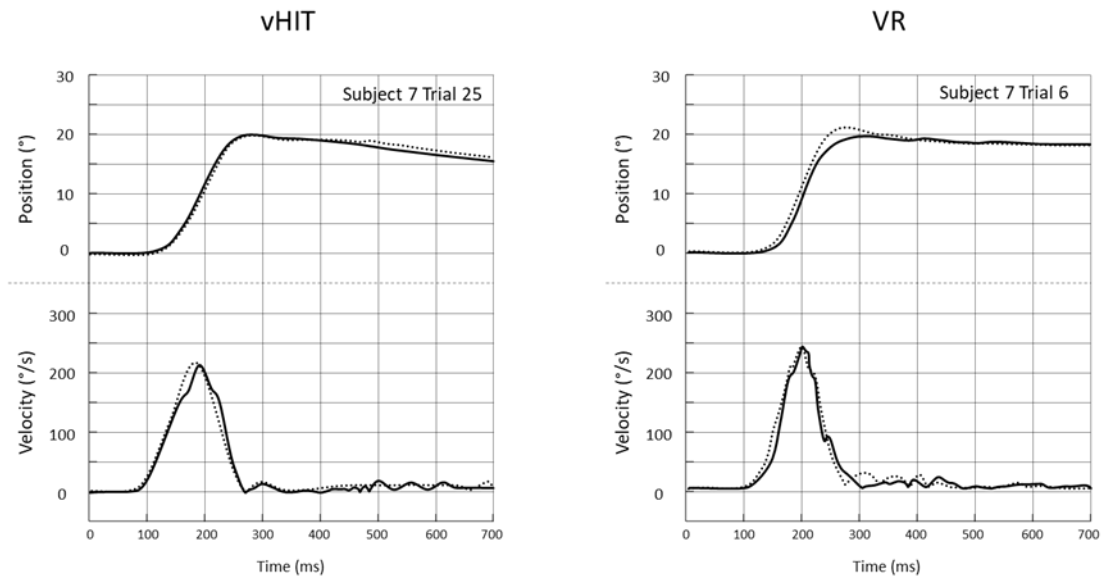


Figure 3. Head (.....) and eye (—) positions (top) and absolute velocities (bottom) for single head impulses recorded in the vHIT setting (left) and the VR setting (right). Eye positions are inverted in the plot by convention. In both cases, recordings are from the same person and the same direction of HIT.

In the group of 12 subjects, the raw VOR gain (VOR_{raw}) for vHIT and VR-HIT was respectively 0.96 (0.07) and 0.89 (0.11). For vHIT, 6 subjects had a VOR gain over 1, including one subject with a gain of 1.35 who did not produce any refixation saccade, thus indicating an eye-tracking calibration error (Figure 4). Thus, we calculated a recalibrated VOR gain (see Methods): VOR_{recal} was significantly higher in vHIT (0.95 ± 0.04) than in VR-HIT ($0.92 \pm SD 0.06$) (Figure 3 and Table 1). The mean gain of overt saccades was also significantly higher in VR-HIT compared to vHIT, in accordance with the lower VOR gain (Table 1). Finally, there was a significant higher head rotation speed, duration and amplitude using VR-HIT as compared to vHIT.

Only one participant had a VOR_{recal} gain lower than 0.8 for the VR-HIT setting (i.e. 0.77 on the right side, as compared to 0.89 in vHIT).

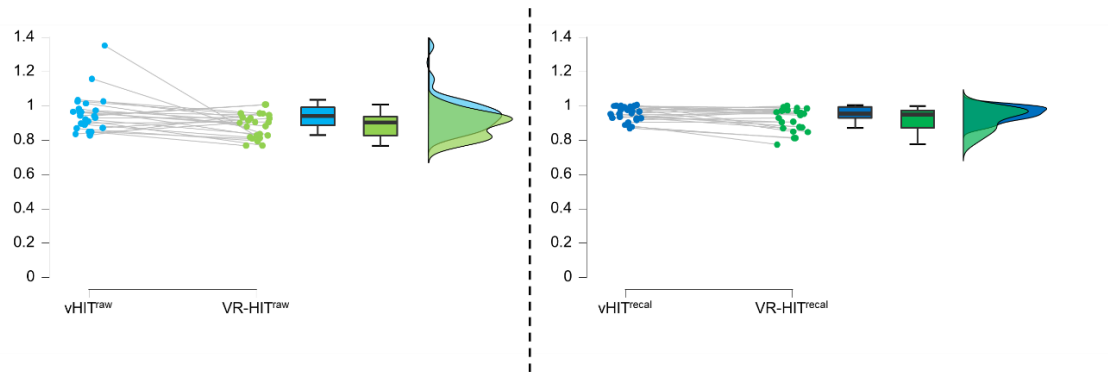


Figure 4: VOR gain comparison between VR-HIT and vHIT. Raincloud plot of VOR gain for vHIT (blue) and VR-HIT (green) during normal condition. Left side shows VORraw data (light colors), right side shows VORrecal data (dark colors). The box plots show, from bottom to top, the lower extreme (excluding outliers), 1st quartile, mean, 3rd quartile, and upper extreme (excluding outliers).

	vHIT	VR-HIT	p
Recalibrated VOR gain	0,95 (0,04)	0,92 (0,07)	0.01
Covert saccades frequency (%)	1 (3)	2 (7)	0.23
Overt saccades frequency (%)	63 (38)	56 (37)	0.11
Overt saccades gain	0.05 (0.03)	0.10 (0.05)	< 0.001
Head rotation duration (ms)	173 (13.2)	210 (22.6)	< 0.001
Head rotation amplitude (°)	19.1 (2.3)	23.1 (2.3)	< 0.001
Head rotation speed (°/s)	215 (13.6)	240 (30.4)	0.016

Table 1: comparison of eye/head movement parameters between vHIT and VR-HIT under normal visual feedback. The group means and SD (parentheses) of each parameter are shown, followed by the p-value of the statistical comparisons (paired t-tests (n=12)).

VR in altered visual conditions.

Examples of recording of eye and head movements during head impulses in the different conditions are shown in Figure 5. Responses including overt and covert saccades are shown in panels A and B, respectively. The shortest latency of all saccades recorded in the 12 subjects was 144 ms for Half and Freeze and 148 ms for Inverse.

In all examples (panels A & B), the superposition of head and eye positions clearly illustrate that, regardless of the type of visual information available to the participants, a high-gain VOR is triggered during the head impulses. Then, around 200 ms after the beginning of head movement (thus very close to its termination), an abrupt change in eye position is achieved by one -or more- saccade. These saccades are elicited in order to correct for the eye position error relative to the fixation point. This error depends on the mismatch condition as the intended final eye displacement equals: half of the head displacement and in the compensatory direction (-50%) for Half; 0 % of the head displacement (central fixation) for Freeze, 100 % of the head displacement but in the anti-compensatory angle for Inverse.

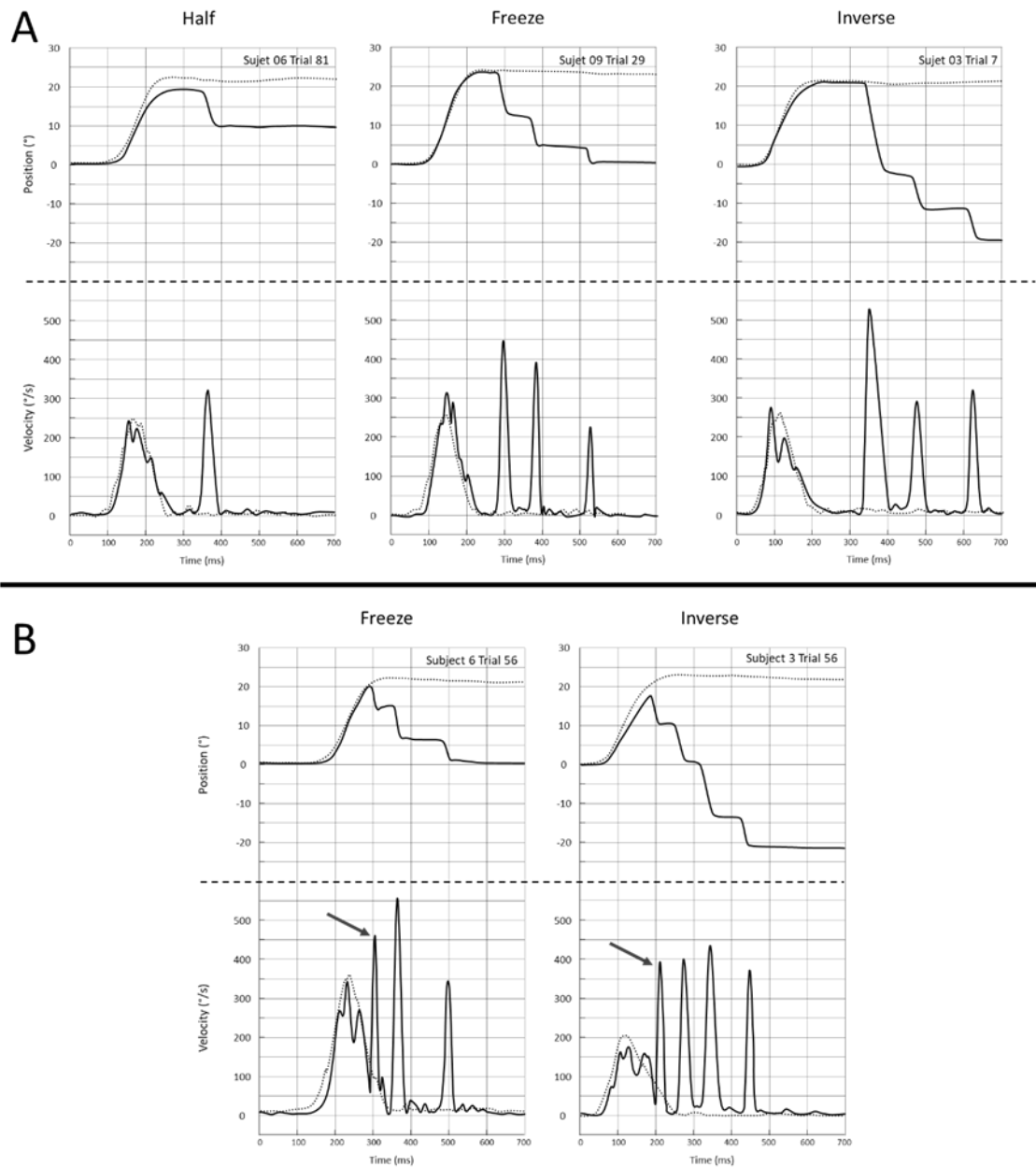


Figure 5. Recording of head (.....) and eye (___) position (upper plots) and absolute velocity (lower plots) for a single head impulse in the Half, Freeze and Inverse VR setting. Eye positions are inverted in the plot by convention. (A) Responses with overt saccades only. (B) Responses with a covert saccade (arrow) preceding overt saccades.

There was no significant effect of condition (Normal, Half, Freeze and Inverse) on Raw VOR gain in VR (ANOVA main effect of condition; $F = 0.67$; $p = 0.570$). There was no significant effect of altered visual conditions (Half, Freeze and Inverse) on other eye movements parameters except for the first saccade gain which was smaller in Half vs Freeze vs Inverse conditions (Table 2). This latter result could be linked to the progressive increase between these 3 conditions of gaze error achieved by the VOR at the end of the head movement.

	Half	Freeze	Inverse	p
Raw VOR gain	0.87 (0.08)	0.86 (0.06)	0.87 (0.07)	0.72
1st saccade gain	0.37 (0.08)	0.51 (0.17)	0.71 (0.28)	< 0.001
1st saccade latency (ms)	241 (39.4)	241 (40)	256 (57)	0.41
Covert saccades frequency (%)	25 (29)	27 (29)	31(33)	0.78
Covert saccades latency (ms)	187 (21,1)	196 (15.6)	198 (19.1)	0.25

Table 2: effect of altered visual conditions on different oculomotor parameters. The group means and SD (parentheses) of each parameter are shown, followed by the p-value of the main effect of condition assessed by ANOVA.

F. Discussion

The main goal of this study was to describe the feasibility of eye and head movement measurement in a VR environment during high velocity horizontal head rotation in a normal condition. To our knowledge this is the first study trying to implement vHIT testing in a VR environment. Even though the mean residual vestibulo-ocular reflex in VR (0.92) was lower than during vHIT (0.95) our protocol seems to allow reliable head and eye velocity measurements in a VR setup during rapid head movements.

The secondary objective of the experiment was to describe the feasibility of creating different altered visual feedback and of recording eye and head movement in such context. Our results suggest that our setting allows for precise objective measurements in all 3 altered conditions.

Eye tracking

Progress has been made regarding eye tracking in VR setups. In gaming, this eye tracking feature can be used to only render what is in the field of view of the player rather than the entire environment, allowing to limit computational burden. Eye tracking in VR can also be used in different research setups to evaluate attention and learning[16,17]. Nevertheless, native eye tracking systems still fall short regarding sampling rate as even the most recent commercially available devices are running at a 120Hz frequency. This frequency is insufficient when analyzing VOR and saccades and standard vHIT setups indeed usually operate at 250Hz. The use of a secondary implemented eye tracking system with a sampling rate of 250Hz allowed us to overcome this shortcoming.

Head movement tracking

We have shown that the native head motion tracking of our VR setup could not be used for scientific application. The artifact we observed could be due to build-in processing in the VR system which is implemented to reduce motion sickness and improve sense of presence. Since the raw data measured by the native gyroscope and accelerometer were encapsulated inside

the HMD proprietary system and thus inaccessible, we decided to use another head tracking system.

We used a VICON setup which has shown sub-millimetric spatial resolution[12,13]. The reflective markers in our study were fixed on the HMD. The VR HMD markedly differs in weight from the vHIT goggles (respectively 470g and 60g) inducing a risk of slippage of the HMD relative to the head. When using vHIT goggles slippage is also a potential problem related to the weight of the setup and strap tightness[1,18]. To control for this during VR-HIT, we recorded head motion using both reflective markers fixed on the HMD and others fixed on a cap directly on the subject's head. No lagging, overshooting, or bouncing were identified and no difference of recorded head trajectories were observed between the two setups. Slippage was thus considered to be negligible. Furthermore, we did not encounter any artefact which could be attributed to slippage during the rest of the study.

Another consequence of the weight of the VR setup still needs to be considered. Indeed, as the main differences between trials in vHIT and VR concerned the speed, amplitude and duration of the head movements, it is reasonable to assume that the weight of the HMD slightly affected the kinematics of head movements produced by the examiner.

Potential spatial and temporal measurement errors due to VR.

The latency between a real motion and its representation in the virtual scene is called motion-to-photon (M2P) latency. A short M2P latency is needed in these experiments and especially in the visual mismatch conditions. The M2P latency is explained by a systematic process which can be subdivided in three major steps. First the head motion recorded by the integrated tracking system is collected by the Game Engine. Second, the different condition rendering effects are computed. Only this second step is accessible for optimization, the computational time depending on the complexity of the virtual scene. In our experiment, the complexity of the scene and the effects of the different visual feedback mismatch conditions were negligible. Therefore, the computational time was minimized and remained always smaller than the

refresh time. In the third step, the rendered scene is transferred to the display through the pipeline renderer which stocks data in buffer to stabilize the frame-rate of the HMD display[19,20].

From published data, the total M2P latency during a range of different head movements varied from 2 to 50 ms [21–23]. This dynamic change in latency is suspected to be multifactorial, including a motion prediction mechanism that makes the virtual visual scene catch up with the real one in case of prolonged head rotations[19,24]. For the HMD we use the M2P latency has been measured to decrease from 30.8 ms at the onset of the movement to 3.6ms over the course of 54ms [24]. These timeline of these mechanisms are however difficult to quantify as they are dependent on proprietary software of commercially available HMD. Thus the exact M2P latency of our setups is not known, however none of the subjects complained of a delay between head rotation and movement of the visual scene.

Precision and reliability of VOR measurements

In our protocol, VOR gain in healthy subjects seems under-evaluated by 0.03 when comparing VR-HIT and vHIT. Even though this difference is statistically significant, it is relatively small (3.1%). In addition, in the VR setting, out of the 24 tested sides, all but one (VOR gain = 0.77) provided a VOR gain above the 0.80 threshold which is usually considered as a normal VOR gain for the lateral canals. Precautionary, we propose to set the normal VOR gain threshold at 0.75 for the lateral canals when using our setup.

As previously shown by many studies, VOR gain can adapt in case of mismatch between head motion and motion of the visual field. Nevertheless this process usually takes several hours or days[3]. In our virtual reality setup, we did not find any significant difference of VOR gain between the 4 conditions of visual feedback. This is probably due to the short period during which subjects were exposed to each mismatch condition and to the complete randomization of the conditions.

During our study, approximately 25% of trials were rejected manually due to artifacts mostly with regards to eye position. This was mostly observed when subjects blinked during head impulse but in some cases loss of signal was observed. This rejection rate is similar to that of classical vHIT setups where this rejection process is automatic. We suggest increasing by 30% the number of intended head impulses when planning a study with the VR setup.

Future applications of this setup

The use of VR setups in research and clinical applications has increased exponentially in the last decade. This is also true with regards to studies of the vestibular system. In scientific setups, VR has been used for balance or spatial navigation explorations in patients with bilateral vestibular loss[9,10]. It is also frequently used for rehabilitation and physical therapy in patients with vestibular impairment [5,6].

VR setups allow to create mismatch between head movement and resulting visual feedback in far more ecological conditions as compared to prisms or magnifying spectacles. This method could help to better explore VOR adaptation mechanisms both in healthy subjects and patients, thanks to the possibility of simultaneously manipulating head-motion visual feedback provided by ecologically-relevant virtual scenes and of quantifying the corresponding changes in eye movements response.

Many questions remain open with regards to compensation of VOR hypofunction and especially the development of short latency catch up saccades (or covert saccades). In particular, the neural mechanisms which actually trigger these saccades are still debated. The present VR set-up allowing to simultaneously record head and eye motion while creating different types of mismatch between head motion and visual feedback could give great insight into the role of visual information for triggering these short latency catch up saccades.

Finally, there is also a potential use of HIT recording during therapeutic VR setups such as modulation of VOR gain in physiotherapy requiring mismatch conditions. Our setup eliminates

the need for a second method of HIT recording permitting greater flexibility when monitoring progress of this physical therapy.

Funding

This study was partially financed by a grant of the Association Française d'OtoNeurologie (AFON).

G. Reference

1. MacDougall HG, Weber KP, McGarvie LA, Halmagyi GM, Curthoys IS. The video head impulse test: diagnostic accuracy in peripheral vestibulopathy. *Neurology*. 2009 Oct 6;73(14):1134–41.
2. Weber KP, Aw ST, Todd MJ, McGarvie LA, Curthoys IS, Halmagyi GM. Head impulse test in unilateral vestibular loss: vestibulo-ocular reflex and catch-up saccades. *Neurology*. 2008 Feb 5;70(6):454–63.
3. Gonshor A, Jones GM. Extreme vestibulo-ocular adaptation induced by prolonged optical reversal of vision. *J Physiol*. 1976 Apr;256(2):381–414.
4. Miles FA, Eighmy BB. Long-term adaptive changes in primate vestibuloocular reflex. I. Behavioral observations. *J Neurophysiol*. 1980 May;43(5):1406–25.
5. Tiliket C, Shelhamer M, Tan HS, Zee DS. Adaptation of the vestibulo-ocular reflex with the head in different orientations and positions relative to the axis of body rotation. *J Vestib Res Equilib Orientat*. 1993;3(2):181–95.
6. Shelhamer M, Zee DS. Context-specific adaptation and its significance for neurovestibular problems of space flight. *J Vestib Res Equilib Orientat*. 2003;13(4–6):345–62.
7. Heffernan A, Abdelmalek M, Nunez DA. Virtual and augmented reality in the vestibular rehabilitation of peripheral vestibular disorders: systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2021 Sep 8;11(1):17843.

8. Xie M, Zhou K, Patro N, Chan T, Levin M, Gupta MK, et al. Virtual Reality for Vestibular Rehabilitation: A Systematic Review. *Otol Neurotol Off Publ Am Otol Soc Am Neurotol Soc Eur Acad Otol Neurotol*. 2021 Aug 1;42(7):967–77.
9. Chiarovano E, Wang W, Rogers SJ, MacDougall HG, Curthoys IS, de Waele C. Balance in Virtual Reality: Effect of Age and Bilateral Vestibular Loss. *Front Neurol*. 2017;8:5.
10. Biju K, Wei EX, Rebello E, Matthews J, He Q, McNamara TP, et al. Performance in Real World- and Virtual Reality-Based Spatial Navigation Tasks in Patients With Vestibular Dysfunction. *Otol Neurotol Off Publ Am Otol Soc Am Neurotol Soc Eur Acad Otol Neurotol*. 2021 Dec 1;42(10):e1524–31.
11. Niehorster DC, Li L, Lappe M. The Accuracy and Precision of Position and Orientation Tracking in the HTC Vive Virtual Reality System for Scientific Research. *-Percept*. 2017 Jun;8(3):2041669517708205.
12. Windolf M, Götzen N, Morlock M. Systematic accuracy and precision analysis of video motion capturing systems--exemplified on the Vicon-460 system. *J Biomech*. 2008 Aug 28;41(12):2776–80.
13. Merriaux P, Dupuis Y, Bouteau R, Vasseur P, Savatier X. A Study of Vicon System Positioning Performance. *Sensors*. 2017 Jul 7;17(7):E1591.
14. Verdelet G, Desoche C, Volland F, Farnè A, Coudert A, Hermann R, et al. Assessing Spatial and Temporal Reliability of the Vive System as a Tool for Naturalistic Behavioural Research. In: 2019 International Conference on 3D Immersion (IC3D). 2019. p. 1–8.
15. Hermann R, Pelisson D, Dumas O, Urquizar C, Truy E, Tilikete C. Are Covert Saccade Functionally Relevant in Vestibular Hypofunction? *Cerebellum Lond Engl*. 2017 Dec 16;
16. Liu R, Xu X, Yang H, Li Z, Huang G. Impacts of Cues on Learning and Attention in Immersive 360-Degree Video: An Eye-Tracking Study. *Front Psychol*. 2021;12:792069.

17. Stokes JD, Rizzo A, Geng JJ, Schweitzer JB. Measuring Attentional Distraction in Children With ADHD Using Virtual Reality Technology With Eye-Tracking. *Front Virtual Real*. 2022 Mar;3:855895.
18. Suh MW, Park JH, Kang SI, Lim JH, Park MK, Kwon SK. Effect of Goggle Slippage on the Video Head Impulse Test Outcome and Its Mechanisms. *Otol Neurotol Off Publ Am Otol Soc Am Neurotol Soc Eur Acad Otol Neurotol*. 2017 Jan;38(1):102–9.
19. Stauffert JP, Niebling F, Latoschik ME. Latency and Cybersickness: Impact, Causes, and Measures. A Review. *Front Virtual Real [Internet]*. 2020 [cited 2022 Oct 11];1. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/frvir.2020.582204>
20. Palmisano S, Allison RS, Kim J. Cybersickness in Head-Mounted Displays Is Caused by Differences in the User’s Virtual and Physical Head Pose. *Front Virtual Real [Internet]*. 2020 [cited 2022 Oct 11];1. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/frvir.2020.587698>
21. Choi SW, Lee S, Seo MW, Kang SJ. Time Sequential Motion-to-Photon Latency Measurement System for Virtual Reality Head-Mounted Displays. *Electronics*. 2018 Sep;7(9):171.
22. Feng J, Kim J, Luu W, Palmisano S. Method for estimating display lag in the Oculus Rift S and CV1. In: *SIGGRAPH Asia 2019 Posters [Internet]*. New York, NY, USA: Association for Computing Machinery; 2019 [cited 2022 Oct 11]. p. 1–2. (SA '19). Available from: <https://doi.org/10.1145/3355056.3364590>
23. Seo MW, Choi SW, Lee SL, Oh EY, Baek JS, Kang SJ. Photosensor-Based Latency Measurement System for Head-Mounted Displays. *Sensors*. 2017 May;17(5):1112.
24. Warburton M, Mon-Williams M, Mushtaq F, Morehead JR. Measuring motion-to-photon latency for sensorimotor experiments with virtual reality systems. *Behav Res Methods*. 2022 Oct 10;

III. Article

A. Titre

**SHORT LATENCY COMPENSATORY SACCADES IN VESTIBULO-
OCULAR DEFICIT: THE INFLUENCE OF VISUAL INFORMATION.**

Article en cours de rédaction

B. Abstract

Introduction: Catch up saccades help to compensate loss of gaze stabilization during rapid head rotation in case of vestibular deficit. Some of these saccades occur while the head is still moving, anticipating the needed final eye position. These Short Latency Catch up Saccades (SL-CuS) seem to be triggered through multimodal integration of different inputs. The main objective of this study is to quantify the role of visual information for generating SL-CuS in patients suffering from bilateral vestibular hypofunction. For this we used Virtual Reality Head Impulse Testing (VR-HIT) with different visio-vestibular mismatch conditions. We also compared vHIT and VR-HIT in patients with bilateral vestibulopathy.

Methods: Twelve subjects with bilateral vestibular hypofunction underwent video HIT using both a standard setup (vHIT) and VR-HIT. In VR-HIT, subjects were tested under one normal condition and three conditions of altered visual feedback during which the movement of the visual scene relative to the head movement was decreased in amplitude by 50% (half), was nullified (freeze) or was inverted in direction (inverse).

Results: There was no difference in residual vestibulo-ocular gain between vHIT and VR-HIT. There was no significant effect of condition on vestibulo-ocular gain in VR-HIT. There was a significant effect of condition on the latency of the first catch up saccade and on the mean percentage of the SL-CuS in VR. CuS that were discordant relative to visual information were nevertheless present in over half of the trials in case of visio-vestibular conflict. There was an inverse correlation between residual VOR and percentage of Discordant CuS.

Conclusions: Visual Information significantly impacts catch up saccade latency and the number of SL-CuS. Nevertheless, visual information does not seem to be the main trigger of SL-CuS as these saccades are present in over 50% of trials even in case of greatly discordant visual feedback.

C. Introduction

The goal of eye movements is to serve vision, first by directing gaze toward an object of interest, then by stabilizing gaze even when the subject or the object is moving. In circumstances such as rapid head movements, only the vestibulo-ocular reflex (VOR) is acting to stabilize gaze in space and hold the image of the object steady on the fovea. The loss of gaze stabilization during head impulse test (HIT) in case of vestibular deficit is compensated by catch up saccades (CuS) that redirect the fovea towards the object of interest. In the early stages of vestibular deficit these catch up saccades are triggered after rapid head movements once the subject has visually perceived the gaze error[1]. Progressively in time, shorter latency CuS can redirect the gaze before the end of the head movement[2]. By convention these Short Latency catch up saccades (SL-CuS) correspond roughly to Covert Saccades (CS). They have a positive functional impact on dynamic visual acuity in patients with bilateral vestibular hypofunction[3].

It is still unclear what input/inputs allow SL-CuS to be triggered with such a shorter latency. Residual or contralateral vestibular input[1,4] cognitive information [5–8], proprioception [9,10] and visual information[4,11,12] have been considered as potential candidates. Furthermore, the cerebellum seems to play a role in the development of these SL-CuS[13]. Although research has shown that all these different inputs impact the latency of SL-CuS, no single trigger has been determined. It is thus probable that the underlying mechanism for triggering these saccades relies on multimodal integration as has been previously hypothesized[14]. To implement this model the weight of the different inputs needs to be determined.

Visual information has been hypothesized to be the main trigger for SL-CuS[11] but all previous studies evaluating the weight of visual information have compared HIT in normal condition to HIT in the dark, showing for instance a decrease in SL-CuS number. These

paradigms could however introduce a potential bias as darkness represents an unecological setting for studying eye movements and can influence different saccadic parameter. Darkness has been shown to influence saccadic latency by potentially increasing [15] or decreasing it[16] and to modify saccadic speed by decreasing the firing rate of the superior colliculus[17]. Furthermore, VOR is not needed in darkness.

The main objective of the present study is to evaluate the potential role of visual information for generating SL-CuS in patients suffering from bilateral vestibular hypofunction in viewing condition. We use Virtual Reality Head Impulse Testing (VR-HIT) because this tool reliably records head and eye movement during head impulse tests and allows creating different mismatch conditions between the head movement and the movement of the visual scene [ref en attente]. In order to evaluate the influence of visual information, different parameters of CuS are compared between HIT in normal condition and in condition with increasing visuo-vestibular mismatch. Our hypothesis is that discordant visual feedback would increase the latency of CuS and therefore decrease the frequency of SL-CuS estimated by the frequency of CS. The secondary objective of the present study is to compare head and eye movements during HIT in classical vHIT and VR-HIT in a group of subjects with bilateral vestibular hypofunction.

D. Material and Methods

This prospective study took place between December 2020 and March 2022 in the Neuro-Immersion platform of the Lyon Neuroscience Research Centre.

Subjects

Inclusion criteria were:

- Age between 18 and 90
- Bilateral vestibular hypofunction (BVH) as defined by the Barany Society criteria[18]

Exclusion criteria were:

- underlying neurologic disorder.
- best corrected visual acuity lower than 5/10, ocular motor palsy, spontaneous ocular instability in primary gaze position
- instability of the cervical spine
- drugs interfering with eye movements.

Twelve patients (7 males, 5 females) were included. Mean age was 53.0 (SD 15, min 26, max 76). Etiologies of vestibular hypofunction were 5 idiopathic, 3 post infectious, 1 iatrogenic (Aminoglycoside), 1 Meniere's disease, 1 genetic, 1 neurofibromatosis.

Ethical Issue

All participants were informed about the design and purpose of the study, and all gave their informed, written consent to the protocol. Approval was received from the National French ethical committee on human experimentation (ID-RCB: 2020-A00184-35), in agreement with French law (March 4, 2002) and the Declaration of Helsinki. The study was registered in a public trials registry (ClinicalTrials.gov Identifier: NCT04268615).

Material

Video Head Impulse Test device

The vHIT was recorded using a lightweight portable vHIT device (Hardware: ICS Impulse, GN Otometrics, Taastrup, Denmark, Software: Otosuite Vestibular software). Head movements were recorded with a nine-axis motion sensor, and movements of the right eye were recorded with a high-velocity infrared camera. Both the motion-sensor and camera were mounted on a lightweight eye frame and had a sampling rate of 250 Hz. Eye movements were calibrated by having the subject gaze toward light spots projected at eye level on the wall from two lasers built in the eye frame.

Virtual reality and eye-head motion tracking devices

The material and method for the virtual reality setup has been described in details in a previous study[ref]. To summarize:

- For the virtual reality we used a Head Mounted Device (HMD) with a resolution of 1080 x 1200 pixels per eye and a refresh rate of 90 Hz, covering a field of view of 110° (HTC Vive® (HTC Europe Co. Ltd, Salamanca, Wellington Street, Slough, Berkshire SL1 1YP, U.K. Company registration number: 04826012)). The virtual environment was built via the Game Engine Unity® version 2019.4.26f1 (Unity Technologies, San Francisco, US), operating with the Steam VR software development kit to control the VR HMD HTC Vive.
- For head tracking, we used an infrared motion capture system (VICON®; Oxford Metrics plc, Oxford, United Kingdom). We used a setup of 7 cameras to track reflective markers fixed on the HMD itself. This set-up allowed us to acquire the head motion with a frequency of 250 Hz and a submillimetric accuracy.
- For eye tracking, we used an eye-tracking device that was implemented in the HTC Vive HMD (SMI®; SensoMotoric Instruments Gesellschaft für innovative Sensorik mbH

Warthestr. 21, 14513 Teltow, Germany). This system provided eye position data at a frequency of 250 Hz with a spatial accuracy of 0.67 ° and a spatial precision of 0.1°.

Method

Video Head Impulse Test (vHIT)

The method for this evaluation has been described in detail in a previous study[3]. The vHIT was performed before the VR-HIT. A single experienced examiner standing behind the patient performed outward horizontal head impulses. The head was tilted forward to align the plane of the horizontal semicircular canals with the horizontal plane. A minimum of 10 valid horizontal head impulses with a target speed $> 200^\circ/\text{s}$ were realized in each direction. Head and eye velocity data were then exported in CSS format for offline analysis.

Virtual Reality (VR-HIT)

The material and method for the virtual reality setup has been described in details in a previous study [ref]. Participants were seated and immersed in a virtual version of the room in which the experiment was actually conducted. A red dot was added in this virtual room at a distance of 2m in front of the subject and used as a fixation point. Four different Visual feedback conditions were used. One normal condition and three conditions with altered visual feedback called Half, Freeze and Inverse (Figure 1). In these three conditions, the virtual visual scene moved respectively at half the amplitude (Half), not at all (Freeze) or with the correct amplitude but in the opposite direction (Inverse) when compared to the normal condition.

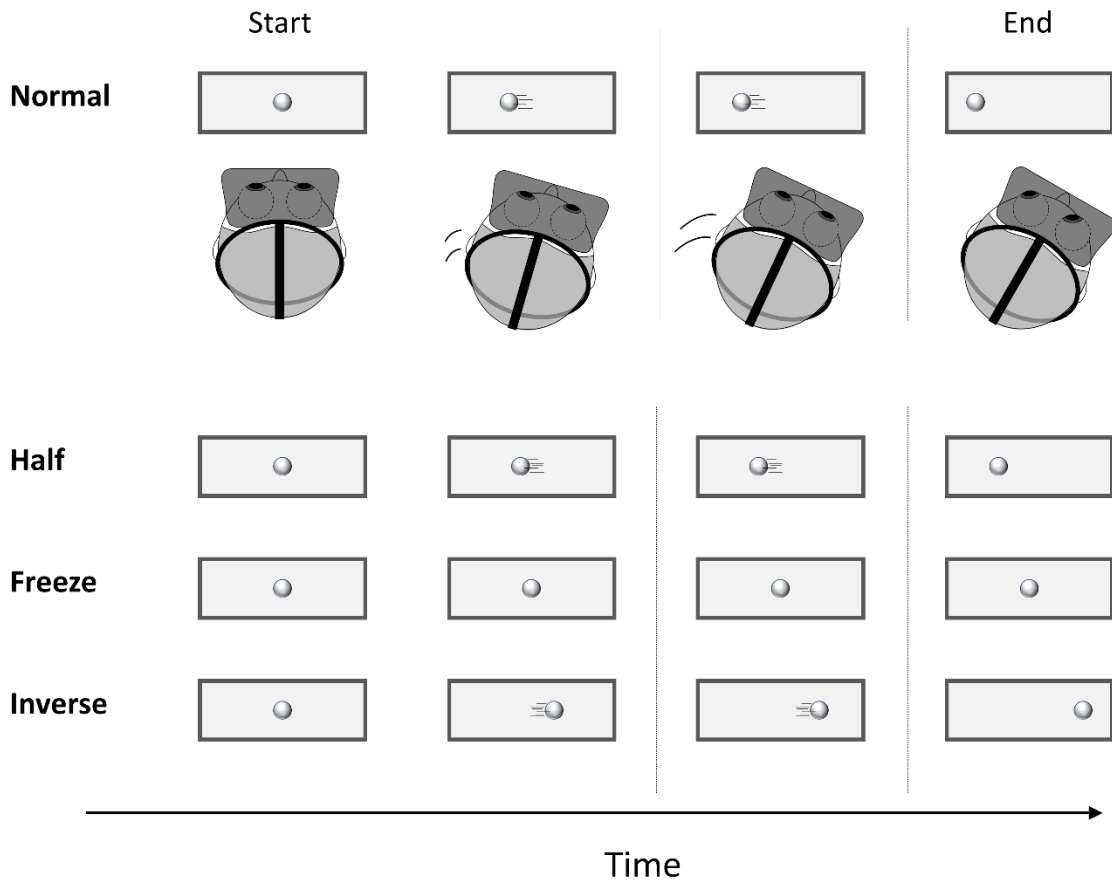


Figure 1: Head impulse test under virtual reality with and without visuo-vestibular conflict. The rectangles symbolize what subjects see in the head mounted device during Head Impulse. The dot in the rectangle represents the position / movement of the virtual scene before, during and at the end of head rotation.

The examiner attempted to rotate the head in exactly the same way as for vHIT by inducing outward horizontal head impulses, without knowing under which one of the four conditions the current trial was performed (random sequence) until after its completion. Seven validated head thrusts per direction and per condition had to be performed by the end of the protocol. At the end of the protocol, head and eye movements were exported in Comma-Separated Values format (.CSV) for off-line analysis.

Analysis of Head and Eye Movements

Data analysis for both vHIT and VR-HIT was done in a program developed in our lab running on MATLAB v.8.1 (MathWorks, MA, USA). Details of this analysis can be found in a previous article[3]. To sum up, five cursors were used to identify in each movement: the starting and ending positions, the onset and ending times as well as the time of maximum velocity. These cursors were first positioned automatically, based on a threshold of head and eye velocity ($5^\circ/s$) to differentiate movements from artefacts. Each automatically detected movement was checked and cursors could be manually adjusted. We chose to identify a maximum of four eye movements per head impulse (vestibulo-ocular reflex and up to 3 catch up saccades).

Different types of catch-up saccades were defined:

- First Catch up Saccades (1st CuS)
- Covert saccades (CS): saccades occurring before the end of the head movement.
- Overt saccades (CS): saccades occurring after the end of the head movement.
- Discordant Saccades (DS) for Freeze and Inverse conditions: saccades in the wrong direction with regards to visual feedback

For each head impulse, VOR gain was calculated as: (amplitude of slow eye movement)/(amplitude of concurrent head movement). Saccadic gain was calculated as: (amplitude of eye movement during saccades)/(amplitude of total head movement). Latencies were calculated as the onset time of each eye movement (VOR, CS, OS...) relative to the beginning of head movement. For each subject, the occurrence of the different saccades was determined in percent as the total number of saccades of interest relative to the total number of head impulses.

Statistical analyses

All data were stored and analyzed using JASP (JASP Team (2022). JASP (Version 0.16.2)). Statistical analysis was done using paired samples T-Test, Wilcoxon signed-rank test, Chi², Fishers exact test or ANOVA depending on the normality of the distribution and the number of variables tested. All tests were two-tailed and p-values <0.05 were considered significant.

E. Results

Vestibulo-ocular reflex under normal visual feedback condition: vHIT and VR-HIT comparison.

The left and right sides were analyzed separately for a total of 24 tested inner ears. The mean number of analyzed head impulses per side and per subject was 13.6 (SD 3.3) and 7.0 (SD 0) for vHIT and VR-HIT respectively. Recording of eye and head movement for both vHIT and VR-HIT were reliable regarding eye or head movements. A recording of head and eye movements during HIT for the same subject using both methods is shown in Figure 2.

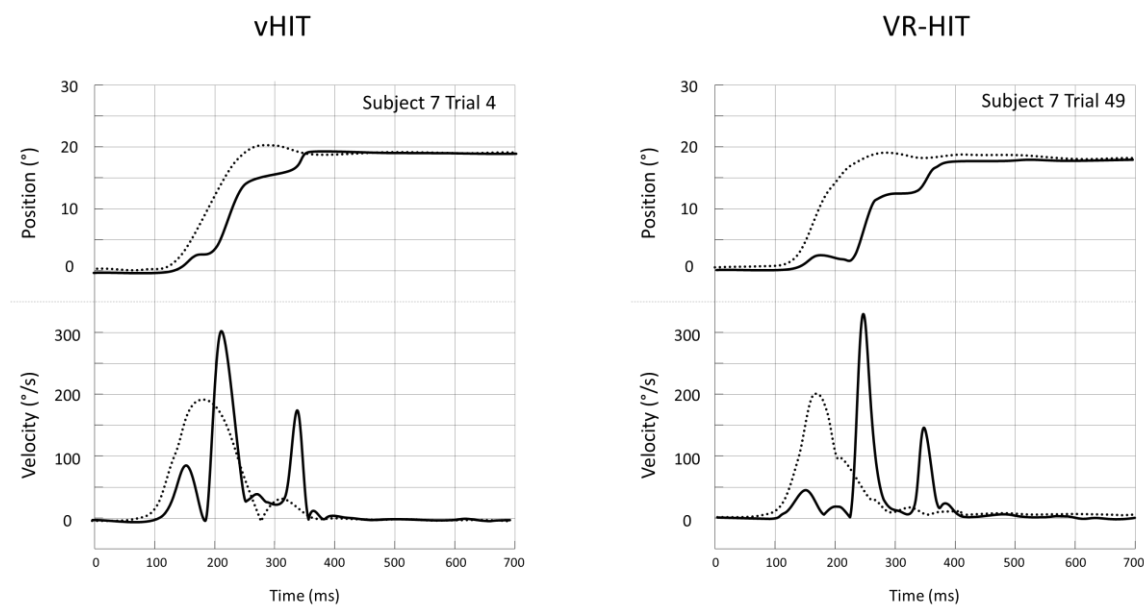
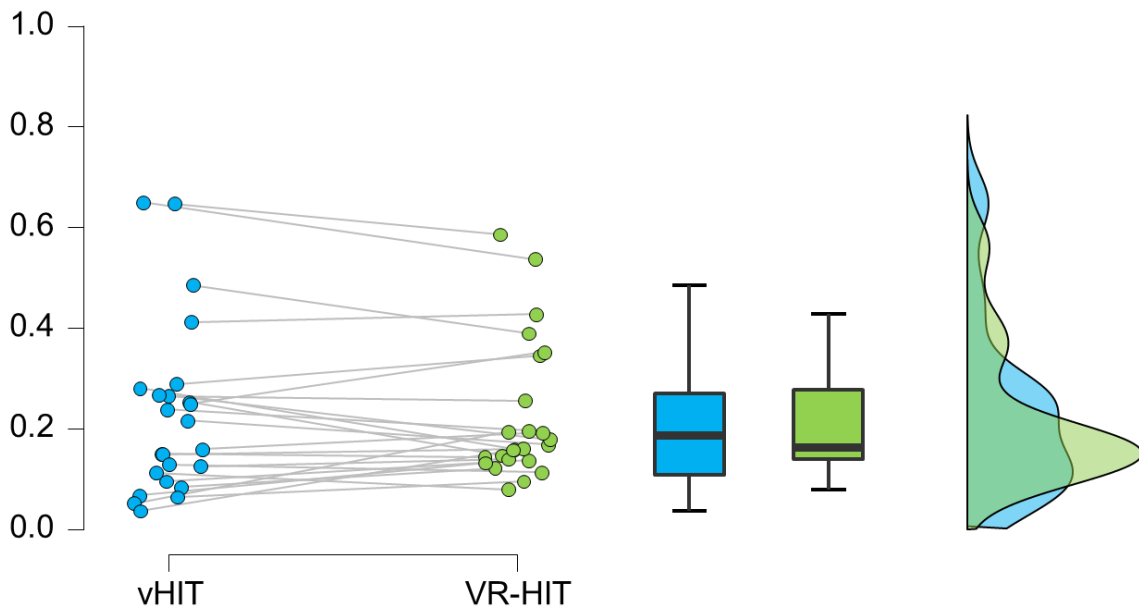


Figure 2. Head (·····) and eye (—) positions (top) and absolute velocities (bottom) for a single head impulse recorded in the vHIT setting (left) and the VR-HIT setting (right). Eye positions are inverted in the plot by convention. Recordings are from the same person and the same direction of HIT.

There was no significant differences in mean VOR gains in vHIT and VR-HIT. Distribution of all 24 VOR gains for both ears is shown in figure 3. One subject had mean VOR gain in vHIT above 0.6 but not in VR-HIT. There were significant higher head rotation speed, duration and amplitude using VR-HIT as compared to vHIT. There were significant differences in latency and gain for the 1st CuS but no difference in Covert CuS numbers when comparing both technics.

Details, statistics and additional data comparison between vHIT and VR-HIT are shown in Table 1.



VOR gain comparison between vHIT (blue) and VR-HIT (green). Raincloud plot of VOR gain during normal condition. The box plots show, from bottom to top, the lower extreme (excluding outliers), 1st quartile, mean, 3rd quartile, and upper extreme (excluding outliers).

		vHIT		VR-HIT		t or W	p
		Mean	SD	Means	SD		
Head movement	Duration	167.3	14.2	190.8	14.2	-6.8	< .001
	Amplitude	18.7	1.7	21.2	2.7	-3.4	0.002
	Speed	214.8	12.5	243.0	33.3	-3.9	<0.001
Gain	VOR	0.23	0.17	0.23	0.14	0.19	0.848
	1 st CuS	0.53	0.14	0.39	0.10	300	< .001
	Covert Saccade	0.49	0.13	0.35	0.08	7.2	< .001
Latency	1 st CuS	147.6	31.3	157.7	31.9	-2.6	0.016
	Covert Saccade	132.3	16.9	139.9	19.5	-2.4	0.027
Percentage	Covert Saccades	70	34	76	28	-1.15	0.261

Table 2: comparison of eye/head movement parameters between vHIT and VR-HIT under normal visual feedback. The group means and SD (parentheses) of each parameter are shown, followed by the t or W value respectively for parametric and non-parametric test as well as p-value of the statistical comparisons (n=24).

Eye movements during VR-HIT under normal and altered visual feedback.

Recordings during all three conditions of altered visual feedback were reliable regarding eye or head movements.

There was no significant effect of condition (Normal, Half, Freeze and Inverse) on VOR gain in VR-HIT (ANOVA; $F = 0.22$; $p = 0.88$) (Table 2).

Different oculomotor strategies were identified during trials in case of altered visual feedback. Covert Saccades could be absent, in which case the residual VOR moved the gaze away from the target before a coherent catch up saccade allowed the subject to refixate the target. In other cases, discordant saccades could move the eye in the same direction than the residual VOR disregarding visual information. These discordant saccades could appear during or after the head movement. This is illustrated for the Freeze condition in figure 4.

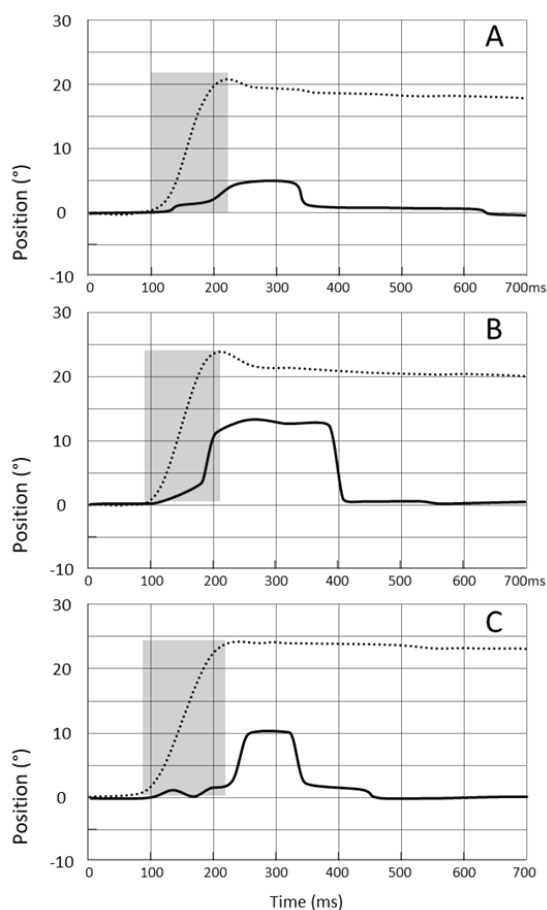


Figure 4. Recording of head (.....) and eye (—) position for a single head impulse in the Freeze condition in different patients. **A** shows a head impulse without discordant catch up saccade. The eye movement during head impulse is a result of residual VOR. **B** and **C** respectively show a discordant saccade relative to the visual scene. In **B**, a covert discordant saccade is observed. In **C**, an overt discordant saccade is observed. In both cases an additional saccade in the opposite direction is needed to bring the eye back on the target.

We first analyzed the latency of the 1st CuS irrespective of direction and CS or OS status. There was a significant effect of condition (Normal, Half, Freeze and Inverse) on the latency of the 1st CuS (ANOVA; $F = 5.17$; $p < 0.01$). Increasing the error of the visual feedback increased the latency of the 1st CuS. Post Hoc Analysis showed significant difference in Inverse condition as compared to Normal condition ($p < 0.01$). There was only one outlier: on one side, one patient for the half condition had a mean latency for the 1st CsU of 596ms. Distribution of 1st CuS are shown in figure 5.

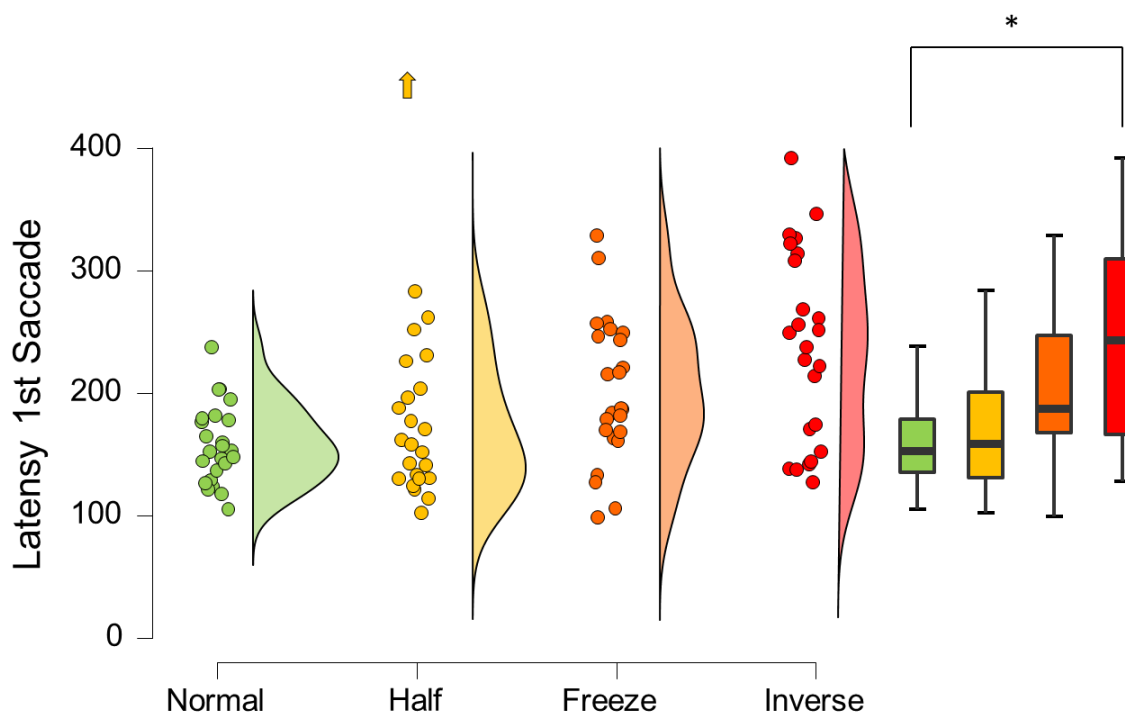


Figure 5 : Rain cloud plot of the mean latency of the first saccade for all sides during HIT between Normal (green), Half (yellow), Freeze (orange) and Inverse condition (Red). The box plots show, from bottom to top, the lower extreme (excluding outliers), 1st quartile, mean, 3rd quartile, and upper extreme (excluding outliers). The arrow in the half condition refers to an extreme outlier with mean latencies around 600ms. An asterisk indicates significant difference ($p < 0.01$).

In Freeze and Inverse conditions, the 1st CuS were discordant in more than one-half of trials (respectively 64% and 51%).

When combining data from the Freeze and Inverse setup we found a significant inverse correlation between residual VOR and % of Discordant CuS as shown in figure 6 (Spearman's $\rho = -0.45$, $p < 0.01$).

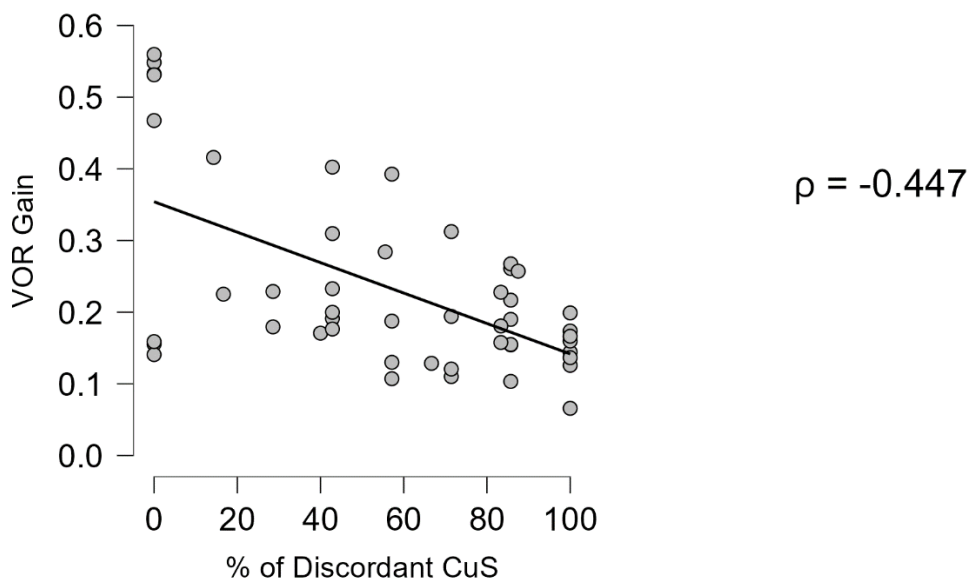


Figure 6: Linear regression of Residual Vestibulo-Ocular Reflex Gain and Percentages of Discordant Catch up Saccades.

When present, Covert Saccades were discordant in Freeze and Inverse Condition in nearly all the trials (171 out of 176). We removed the 5 coherent CS in the following analysis.

We then analyzed the effect of visual feedback on the frequency latency and gain of covert saccades in the four conditions. There was a significant effect of condition (Normal, Half, Freeze and Inverse) on the mean percentage of the CS (ANOVA; $F = 3.85$; $p = 0.01$). Increasing the error of the visual feedback decreased the number of CS. Post Hoc Analysis showed a significant difference between Normal (76%) and Inverse (46%) ($p = 0.011$). There was a significant effect of condition (Normal, Half, Freeze and Inverse) on CS gain CS (ANOVA; $F =$

6.23; $p < 0.01$). Post Hoc Analysis showed a significant difference between Normal and Freeze ($p = 0.014$) and Normal and Inverse ($p < 0.01$). There was no effect of condition on the latency of covert saccades (ANOVA; $F = 0.13$; $p = 0.694$).

		Normal		Half		Freeze		Inverse		ANOVA
		Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	Mean	SD	
Head	Duration	190.76	14	190.56	18	190.06	15	190.95	17	0.99
Movement	Amplitude	21.23	2.7	21.17	2.6	21.01	2.2	21.06	2.8	0,99
Gain	VOR	0.23	0.14	0.21	0.13	0.22	0.13	0.24	0.13	0,88
	CS*	0.35	0.08	0.30	0.08	0.27	0.10	0.25	0.8	0,01
Latency	1st CuS	157.74	32	188.73	100	201.98	59	238.12	78	< 0,01
	CS*	139.91	19	139.44	23	140.11	28	143.62	29	0,94
Percentage	CS*	76	28	67	33	56	35	46.2	33	0,01

Table 2: effect of normal and altered visual conditions on different oculomotor parameters.

*The group means and SD of each parameter are shown, followed by the p-value of the main effect of condition assessed by ANOVA. CuS : Catch up Saccade; CS : Covert saccades; DS : Discordant Saccades; VOR : Vestibulo Ocular Reflex. *excluding 5 coherent CS.*

In order to evaluate the effect of the repetition of trials and potential adaptation of oculomotor behavior we compared the mean value of the first six trials for each condition with the mean value for the last six trials of the same condition. We found no significant differences in latencies, gains and percentages of the different eye movements (VOR, and saccades) between the beginning of the experiment and the end of the experiment regardless of the condition ($ps > 0.05$).

F. Discussion

The main goal of this study was to evaluate the impact of visual information in influencing the triggering, latency and direction of Catch up Saccades (CuS) in patients suffering from bilateral vestibular hypofunction. We showed that incoherent Visual Information significantly increases the latency of the 1st CuS and reduces the number and gain of Covert Saccades (CS). Nevertheless, visual information does not seem to be the main trigger of CS as more than 50% are still triggered even in case of greatly discordant visual feedback.

We also show that VR-HIT allows for a reliable measurement of head and eye movement when compared to HIT in patients with bilateral vestibular hypofunction.

Population

Our population is representative of BVH in terms of age, gender and etiologies when compared to other studies. Mean residual VOR gain was 0.23 in vHIT for the lateral canal. One patient had VOR gains greater than 0.6 on both ears in vHIT but not in VR-HIT. Even though this subject was an outlier, we chose not to exclude him as he still met Barany criteria regarding caloric and rotatory chair testing.

Comparing vHIT and VR-HIT

In our protocol we did not find any difference in residual VOR gain between vHIT and VR-HIT. As was the case in a previously published study [ref] we did not identify any artefacts that could indicate a slippage of the Head Mounted Device (HMD). Similarly, speed, amplitude and duration of the head movements were significantly greater in VR-HIT when compared to vHIT, which could be due to the difference in weight between both systems. Mean latency of first saccades was 10 ms greater during virtual reality and the mean gain of the same saccades decreased by 26%. Both results were significant. There was no significant difference in frequency of covert saccades between both methods. This result is however biased by the definition of Covert saccades itself as it is linked to the duration of the head movement, which was significantly longer in VR. It is not clear if these differences are due to the difference in

head rotation or because of the Virtual Reality itself. Even though VR has greatly improved in the last decade there are still some limitation with regards to the latency between the movement of the head and the visual scene as well as with the resolution of the display. As these devices become more ecological and performant these differences should disappear.

VR setup

There was no difference in VOR gain between all four condition (normal, half, freeze and inverse). This highlights the reliability of head and eye movement recording even in case of visio-vestibular conflict. A previously published study has shown a significant decrease in VOR gain of 0.05 when comparing normal HIT to HIT done in the dark[11] While another study with a similar protocol found no difference[12].

We did not find any difference in VOR gain or any other parameter when comparing data from the trials of the first part of the experiment with data from the last part of the experiment. This suggest that there was no adaptation, and especially no VOR adaptation due to the visio-vestibular conflict. This is probably due to the fact that the different conditions were randomized and that the head rotation were passive and of short duration. Furthermore, the trials were probably not long enough to elicit VOR adaptation.

Influence of visual information.

Visual information had a significant impact on CuS saccade latency as shown by the increase in mean latency of the 1st CuS from 157ms to 238ms, the decrease in number of CS from 76% to 46% and the decrease in CS gain from 0.35 to 0.25 when comparing normal and Inverse condition. This effect seemed to be proportional to the severity of the visio-vestibular conflict. Several studies have already highlighted the role of visual information in triggering SL-CuS [4,11,12]. Nevertheless in all three cases these studies used darkness to control for visual input. Van Nechel et al. found a significant decrease in number of CuS both Covert (50%) and Overt(64%) but no effect on the latency of the first saccade while Pogson et al found a

decreased amplitude of CuS (reduction of 46%) as well as an increase in latency of first saccade from 168ms to 240ms.

However, in our study SL-CuS saccades were triggered even when not warranted by the visual information in more than one out of two trials. In contrast to the previous studies, this seems to indicate that most of the time incoherent visual information does not hinder SL-CuS from being triggered. This results further adds to the model proposed by Colagiorgio et al[14]. Their multimodal model aims to explain how the brain estimates the head rotation to allow SL-CuS to anticipate the needed final eye position. Within it, corrective saccades are driven by a gaze feedback loop taking into account cumulative gaze error during head rotation. There is a need to define the weight of the different sensory inputs that feed this multimodal model. One theory regarding how SL-CuS are generated could be that the different sensory inputs are added in this feedback loop until a threshold is met after which these saccades are triggered. The visual information contributes to this buildup towards this threshold but is not responsible on its own for this phenomenon as SL-CuS can still be triggered without it, although with a smaller amplitude and less frequently.

Another point that shows that incoherent visual information does not completely inhibit this phenomenon is that some discordant saccades are triggered even after the end of the head movement. The longest latency for such a CuS was 216ms, which is close to the latency of visually guided saccades. These Overt Discordant saccades together with the few Covert coherent saccades we measured raise the problem of the definition of the different saccades. As explained previously we used Covert Saccades to approximate SL-CuS, which seem to rely on a different mechanism for triggering than classical CuS. Nevertheless, it is unclear how exact this approximation is as, for example, the definition of Covert Saccade depends on the length of the head movement. A consensus is needed regarding proper nomenclature of these different saccades.

We found a significant inverse correlation between residual VOR and percentages of discordant catch up saccades. This suggests that subjects with lower VOR tend to rely less on visual information to trigger SL-CuS which is not accordance with previously published observations[4]. In this study, 6 subjects suffering from neurofibromatosis, five with complete and one with partial loss of vestibular function, underwent vHIT testing in normal condition and in the dark. Only the subject with partial loss of vestibular function was able to trigger SL-CuS in the dark leading the researcher to conclude that in the absence of vestibular function, visual information is needed to trigger SL-CuS.

Funding

This study was partially financed by a grant of the Association Française d'OtoNeurologie (AFON).

G. Reference

1. Weber KP, Aw ST, Todd MJ, McGarvie LA, Curthoys IS, Halmagyi GM. Head impulse test in unilateral vestibular loss: vestibulo-ocular reflex and catch-up saccades. *Neurology*. 2008 Feb 5;70(6):454–63.
2. Mantokoudis G, Schubert MC, Tehrani ASS, Wong AL, Agrawal Y. Early adaptation and compensation of clinical vestibular responses after unilateral vestibular deafferentation surgery. *Otol Neurotol Off Publ Am Otol Soc Am Neurotol Soc Eur Acad Otol Neurotol*. 2014 Jan;35(1):148–54.
3. Hermann R, Pelisson D, Dumas O, Urquizar C, Truy E, Tilikete C. Are Covert Saccade Functionally Relevant in Vestibular Hypofunction? *Cerebellum Lond Engl*. 2017 Dec 16;

4. Lehnen N, Glasauer S, Jahn K, Weber KP. Head impulses in complete bilateral vestibular loss: catch-up saccades require visual input. *Neurology*. 2013 Aug 13;81(7):688–90.
5. Black RA, Halmagyi GM, Thurtell MJ, Todd MJ, Curthoys IS. The active head-impulse test in unilateral peripheral vestibulopathy. *Arch Neurol*. 2005 Feb;62(2):290–3.
6. Peng GCY, Minor LB, Zee DS. Gaze position corrective eye movements in normal subjects and in patients with vestibular deficits. *Ann N Y Acad Sci*. 2005 Apr;1039:337–48.
7. Lee SH, Newman-Toker DE, Zee DS, Schubert MC. Compensatory saccade differences between outward versus inward head impulses in chronic unilateral vestibular hypofunction. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. 2014 Oct;21(10):1744–9.
8. Mantokoudis G, Agrawal Y, Newman-Toker DE, Xie L, Saber Tehrani AS, Wong A, et al. Compensatory saccades benefit from prediction during head impulse testing in early recovery from vestibular deafferentation. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg*. 2016 Jun;273(6):1379–85.
9. MacDougall HG, Weber KP, McGarvie LA, Halmagyi GM, Curthoys IS. The video head impulse test: diagnostic accuracy in peripheral vestibulopathy. *Neurology*. 2009 Oct 6;73(14):1134–41.
10. Iwasaki S, Kamogashira T, Fujimoto C, Kabaya K, Kinoshita M, Yamasoba T. The Role of Neck Input in Producing Corrective Saccades in the Head Impulse Test. *Front Neurol*. 2022 May 17;13:881411.
11. Van Nechel C, Bostan A, Duquesne U, Hautefort C, Toupet M. Visual Input Is the Main Trigger and Parametric Determinant for Catch-Up Saccades During Video Head Impulse Test in Bilateral Vestibular Loss. *Front Neurol*. 2018;9:1138.

12. Pogson JM, Taylor RL, McGarvie LA, Bradshaw AP, D'Souza M, Flanagan S, et al. Head impulse compensatory saccades: Visual dependence is most evident in bilateral vestibular loss. *PLoS One*. 2020;15(1):e0227406.
13. Hermann R, Robert C, Lagadec V, Dupre M, Pelisson D, Froment Tilikete C. Catch-Up Saccades in Vestibular Hypofunction: A Contribution of the Cerebellum? *The Cerebellum* [Internet]. 2023 Jan 21 [cited 2023 Feb 13]; Available from: <https://doi.org/10.1007/s12311-023-01512-w>
14. Colagiorgio P, Versino M, Colnaghi S, Quagliari S, Manfrin M, Zamaro E, et al. New insights into vestibular-saccade interaction based on covert corrective saccades in patients with unilateral vestibular deficits. *J Neurophysiol*. 2017 01;117(6):2324–38.
15. Goffart L, Quinet J, Chavane F, Masson GS. Influence of background illumination on fixation and visually guided saccades in the rhesus monkey. *Vision Res*. 2006 Jan 1;46(1):149–62.
16. Fischer B, Ramsperger E. Human express saccades: extremely short reaction times of goal directed eye movements. *Exp Brain Res*. 1984;57(1):191–5.
17. Doma H, Hallett PE. Dependence of saccadic eye-movements on stimulus luminance, and an effect of task. *Vision Res*. 1988;28(8):915–24.
18. Strupp M, Kim JS, Murofushi T, Straumann D, Jen JC, Rosengren SM, et al. Bilateral vestibulopathy: Diagnostic criteria Consensus document of the Classification Committee of the Bárány Society. *J Vestib Res Equilib Orientat*. 2017;27(4):177–89.

Discussion et perspectives

La fonction vestibulaire représente un véritable sixième sens, nous permettant de détecter les mouvements de notre tête par rapport à l'environnement. Cependant, à la différence des autres sens, une stimulation vestibulaire isolée est exceptionnelle, conduisant la plupart du temps le cerveau à intégrer en parallèle des informations proprioceptives, visuelles mais également vestibulaires contralatérales. Cette singularité est reflétée par le caractère multimodal des neurones qui composent les aires de projection du système vestibulaire au niveau cortical. Elle est probablement également responsable de la variabilité des symptômes et de la complexité des phénomènes de compensation en cas d'atteinte vestibulaire. Cette variabilité est particulièrement importante dans la gêne visuelle qui peut survenir en cas d'aréflexie vestibulaire du fait du défaut de stabilisation du regard pendant les mouvements de la tête en raison de l'atteinte du réflexe vestibulo-oculaire (RVO). Les saccades de rattrapage à latence courte (SL-CuS) qui surviennent en cas d'atteinte du RVO reflètent également la complexité des phénomènes de compensation impliquant potentiellement la fonction vestibulaire résiduelle et contralatérale, la vision, la proprioception et l'information cognitive.

Concernant les éléments permettant de déclencher les SL-CuS nos travaux semblent confirmer la nature multi-sensorielle de ces phénomènes de compensation. En effet la stimulation visuelle intervient dans le déclenchement de ces saccades mais ne permet pas à elle seule d'expliquer la survenue de SL-CuS et leur latence extrêmement courte. Il est intéressant de noter que parmi les travaux ayant étudié le rôle de l'information visuelle, certains ont postulé que l'information vestibulaire résiduelle pourrait modifier le poids de l'information visuelle dans le modèle multisensoriel permettant de déclencher les SL-CuS(86). En somme l'information visuelle interviendrait particulièrement lorsque l'information vestibulaire est totalement absente. Néanmoins cette observation reste pour l'instant anecdotique et le poids de l'information vestibulaire résiduelle ou contralatérale dans les mécanismes de compensation en cas d'aréflexie vestibulaire n'a pas encore été clairement établi. Il serait

intéressant de confirmer le rôle de l'information vestibulaire et la co-dépendance entre information visuelle et vestibulaire par des études ultérieures. Une possibilité serait la comparaison des profils des SL-CuS sous conflit visio-vestibulaire en réalité virtuelle de deux ou plusieurs groupes de patients avec des degrés d'atteinte vestibulaire différent ou avec une fonction vestibulaire identique sur une oreille mais différente sur l'autre. Une autre possibilité serait l'étude de sujets souffrant d'aréflexie vestibulaire bilatérale et ayant un implant vestibulaire unilatéral. Il s'agirait dans ce cas d'étudier la modification éventuelle du poids de l'information visuelle dans le déclenchement de SL-CuS en cas de HIT du côté controlatéral à l'implant avec ou sans activation de l'implant vestibulaire. Par ailleurs le développement du HIT en réalité virtuelle et de la manipulation de l'information visuelle pourrait également permettre l'étude de la plasticité du RVO chez des sujets dont la fonction vestibulaire est normale. L'exposition prolongée à un conflit visio-vestibulaire important pourrait éventuellement faire émerger un équivalent de SL-CuS chez le sujet sain.

Le rôle de l'information proprioceptive est l'entrée sensorielle la moins étudiée dans ce modèle multi-sensoriel. Le contrôle de l'information proprioceptive en cas de HIT nécessite l'immobilisation de la tête par rapport au tronc conduisant en réalité à un body impulse test (BIT). Une seule étude a comparé HIT et BIT pour l'instant mais leur protocole expérimental ne permettait pas des rotations dépassant $150^\circ/s$ (95). Une solution serait l'utilisation d'une chaise rotatoire comme celle utilisée dans l'étude de Tian et al permettant d'atteindre des vitesses de $190^\circ/s$ et une accélération de $2800^\circ/s^2$ (83). Il s'agirait ensuite de comparer les données de HIT sans et avec cette chaise dans une population de patient aréflexique.

Pour finir l'information cognitive intervient également dans le déclenchement des SL CuS comme le montre le raccourcissement des latences en cas de HIT actif ou en cas de prédiction du sens de l'impulsion lorsque le HIT est réalisé de l'extérieur vers l'intérieur (96,98,99). Néanmoins un des biais du HIT lorsque la position de la tête est initialement excentrée est la différence en information proprioceptive cervicale comparativement à un HIT classique. Une

étude est actuellement en cours dans notre laboratoire durant laquelle nous comparons pour une même population des HIT passifs et aléatoires à des HITs passifs et prévisibles et des HIT actifs. Dans les trois cas les impulsions sont réalisées de l'extérieur vers l'intérieur. L'analyse préliminaire des résultats montre un raccourcissement progressif des latences proportionnelles à l'information cognitive dont dispose la patient. Elle semble également confirmer l'augmentation significative du gain résiduel de RVO en cas d'impulsion active. Il est cependant difficile de déterminer si les saccades déclenchées lors de HIT actif sont de même nature que les SL-CuS ou s'il s'agit de saccades anticipées initiées en parallèle de la rotation de tête.

L'étude des substrats neurosensoriels impliqués dans l'émergence et le maintien de ces SL-CuS est un défi difficile à relever. Beaucoup de procédés utilisés actuellement en neurosciences pour identifier les zones du cerveau intervenant dans un mécanisme spécifique ne sont pas applicables ici. D'une part la tête doit être en mouvement, ce qui exclut certaines techniques telles que l'imagerie fonctionnelle, d'autre part les procédés étudiés surviennent pendant une durée trop courte pour permettre un enregistrement par la plupart des outils. Il s'agit donc, comme nous l'avons fait, de trouver un modèle de pathologie associant l'atteinte de la fonction vestibulaire et d'une atteinte d'une zone d'intérêt. L'augmentation des latences des SL-CuS, et non pas des saccades visuelles guidées, en cas d'atteinte cérébelleuse associée à l'atteinte vestibulaire semble indiquer que le cervelet joue un rôle dans ce phénomène de compensation. L'étude de modèles associant une aréflexie vestibulaire et une atteinte de certaines régions spécifiques du cervelet ou encore des colliculi pourrait être intéressante. Néanmoins ces modèles n'existent pas chez l'humain nécessiteraient des modèles animaux.

Afin d'améliorer la prise en charge des patients souffrant d'aréflexie vestibulaire bilatérale, une meilleure compréhension des facteurs influençant le retentissement fonctionnel de cette pathologie est indispensable. L'étude des SL-CuS lors de ce travail a permis d'ajouter un argument supplémentaire concernant leur rôle fonctionnel dans le déficit visuel dynamique

des patients aréflexiques vestibulaires. Les possibilités de prise en charge en cas d'aréflexie restent pour l'instant limitées. La rééducation vestibulaire est actuellement la seule option thérapeutique de pratique courante et vise à réduire l'impact du déficit vestibulaire en renforçant la compensation par les systèmes somato-sensoriels et visuels. Il est possible qu'un des mécanismes d'action de cette rééducation sur le plan fonctionnel soit de faciliter l'émergence de SL-CuS. Un étude prospective longitudinale serait nécessaire pour établir si la réalisation de certains mouvement passif ou actif accélère le processus d'installation des SL-CuS.

Pour conclure, une meilleure compréhension des phénomènes de compensation d'un déficit du réflexe vestibulo-oculaire est indispensable au développement d'une prise en charge adaptée du déficit visuel en condition dynamique des patients souffrant d'aréflexie vestibulaire bilatérale.

Références

1. Hitier M, Besnard S, Smith PF. Vestibular pathways involved in cognition. *Front Integr Neurosci* [Internet]. 23 juill 2014;8. Disponible sur: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4107830/>
2. Vuillier F, Medeiros de Bustos É, Tatu L. Organisation fonctionnelle du cervelet : approche neuro-anatomique. *Rev Neurol (Paris)*. 1 mai 2011;167(5):361-9.
3. Ricci AJ, Kachar B, Gale J, Van Netten SM. Mechano-electrical Transduction: New Insights into Old Ideas. *J Membr Biol*. 2006;209(2-3):71-88.
4. Hudspeth AJ. How the ear's works work. *Nature*. 5 oct 1989;341(6241):397-404.
5. Soto E, Vega R, Budelli R. The receptor potential in type I and type II vestibular system hair cells: a model analysis. *Hear Res*. mars 2002;165(1-2):35-47.
6. Goldberg JM, Fernandez C. Physiology of peripheral neurons innervating semicircular canals of the squirrel monkey. I. Resting discharge and response to constant angular accelerations. *J Neurophysiol*. juill 1971;34(4):635-60.
7. Uchino Y, Hirai N, Suzuki S. Branching pattern and properties of vertical- and horizontal-related excitatory vestibuloocular neurons in the cat. *J Neurophysiol*. oct 1982;48(4):891-903.
8. Huterer M, Cullen KE. Vestibuloocular reflex dynamics during high-frequency and high-acceleration rotations of the head on body in rhesus monkey. *J Neurophysiol*. juill 2002;88(1):13-28.
9. Minor LB, Lasker DM, Backous DD, Hullar TE. Horizontal vestibuloocular reflex evoked by high-acceleration rotations in the squirrel monkey. I. Normal responses. *J Neurophysiol*. sept 1999;82(3):1254-70.
10. Spiegel EA, Démétriades ThD. Die zentrale Kompensation des Labyrinthverlustes. *Pflüg Arch Für Gesamte Physiol Menschen Tiere*. 1 déc 1925;210(1):215-22.
11. Katsarkas A, Galiana HL. Bechterew's phenomenon in humans. A new explanation. *Acta Oto-Laryngol Suppl*. 1984;406:95-100.
12. Graham BP, Dutia MB. Cellular basis of vestibular compensation: analysis and modelling of the role of the commissural inhibitory system. *Exp Brain Res*. avr 2001;137(3-4):387-96.

13. Pulaski PD, Zee DS, Robinson DA. The behavior of the vestibulo-ocular reflex at high velocities of head rotation. *Brain Res.* 5 oct 1981;222(1):159-65.
14. McCaslin DL. *Electronystagmography/Videonystagmography*. Plural Publishing; 2012. 225 p.
15. Chays A, Florant A, Ulmer E, Seidermann L. *Les vertiges*. Elsevier Masson; 2009. 204 p.
16. Halmagyi GM, Curthoys IS. A clinical sign of canal paresis. *Arch Neurol.* juill 1988;45(7):737-9.
17. Pozzo T, Berthoz A, Popov C. The effect of gravity on the coordination between posture and movement. K Taguchi M Igarashi Mori Eds *Vestib Neural Front*. 1994;
18. Pompeiano O, Allum JHJ. *Vestibulospinal Control of Posture and Locomotion*. Elsevier; 1988. 459 p.
19. Nashner LM. Organization of Human Postural Movements during Standing and Walking. In: Grillner S, Stein PSG, Stuart DG, Forssberg H, Herman RM, éditeurs. *Neurobiology of Vertebrate Locomotion: Proceedings of an International Symposium held at The Wenner-Gren Center, Stockholm, June 17th – 19th, 1985* [Internet]. London: Palgrave Macmillan UK; 1986 [cité 6 sept 2022]. p. 637-48. (Wenner-Gren Center International Symposium Series). Disponible sur: https://doi.org/10.1007/978-1-349-09148-5_43
20. Allum JH, Honegger F, Pfaltz CR. The role of stretch and vestibulo-spinal reflexes in the generation of human equilibrating reactions. *Prog Brain Res.* 1989;80:399-409; discussion 395-397.
21. Shinder ME, Taube JS. Differentiating ascending vestibular pathways to the cortex involved in spatial cognition. *J Vestib Res Equilib Orientat.* 2010;20(1):3-23.
22. Angelaki DE, Cullen KE. Vestibular system: the many facets of a multimodal sense. *Annu Rev Neurosci.* 2008;31:125-50.
23. Gu Y, Watkins PV, Angelaki DE, Deangelis GC. Visual and non-visual contributions to 3D heading selectivity in area MSTd. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 4 janv 2006;26(1):73-85.
24. Cohen HS. Vestibular disorders and impaired path integration along a linear trajectory. *J Vestib Res Equilib Orientat.* 2000;10(1):7-15.
25. Brandt T, Schautzer F, Hamilton DA, Brüning R, Markowitsch HJ, Kalla R, et al. Vestibular loss causes hippocampal atrophy and impaired spatial memory in humans. *Brain J Neurol.* nov 2005;128(Pt 11):2732-41.

26. Péruch P, Lopez C, Redon-Zouiteni C, Escoffier G, Zeitoun A, Sanjuan M, et al. Vestibular information is necessary for maintaining metric properties of representational space: evidence from mental imagery. *Neuropsychologia*. sept 2011;49(11):3136-44.
27. Leigh JR, Zee DS. *The Neurology of Eye Movements*. 5 edition. Oxford ; New York: Oxford University Press; 2015. 1136 p.
28. Barnes GR, Smith R. The effects of visual discrimination of image movement across the stationary retina. *Aviat Space Environ Med*. août 1981;52(8):466-72.
29. Collewijn H. Eye- and head movements in freely moving rabbits. *J Physiol. avr* 1977;266(2):471-98.
30. Shaikh AG, Wong AL, Optican LM, Miura K, Solomon D, Zee DS. Sustained eye closure slows saccades. *Vision Res*. 6 août 2010;50(17):1665-75.
31. Doma H, Hallett PE. Dependence of saccadic eye-movements on stimulus luminance, and an effect of task. *Vision Res*. 1988;28(8):915-24.
32. Zambbarbieri D. The latency of saccades toward auditory targets in humans. *Prog Brain Res*. 2002;140:51-9.
33. Bonnet C, Hanuška J, Rusz J, Rivaud-Péchoux S, Sieger T, Majerová V, et al. Horizontal and vertical eye movement metrics: what is important? *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. nov 2013;124(11):2216-29.
34. Marino RA, Munoz DP. The effects of bottom-up target luminance and top-down spatial target predictability on saccadic reaction times. *Exp Brain Res*. août 2009;197(4):321-35.
35. Isotalo E, Lasker AG, Zee DS. Cognitive influences on predictive saccadic tracking. *Exp Brain Res*. 1 sept 2005;165(4):461-9.
36. Walker R, Deubel H, Schneider WX, Findlay JM. Effect of remote distractors on saccade programming: evidence for an extended fixation zone. *J Neurophysiol*. août 1997;78(2):1108-19.
37. Carter JE, Obler L, Woodward S, Albert ML. The effect of increasing age on the latency for saccadic eye movements. *J Gerontol*. mai 1983;38(3):318-20.
38. Fuller JH. Eye position and target amplitude effects on human visual saccadic latencies. *Exp Brain Res*. juin 1996;109(3):457-66.

39. Garbutt S, Han Y, Kumar AN, Harwood M, Harris CM, Leigh RJ. Vertical optokinetic nystagmus and saccades in normal human subjects. *Invest Ophthalmol Vis Sci.* sept 2003;44(9):3833-41.
40. Büttner-Ennever JA, Horn AKE. Olszewski and Baxter's Cytoarchitecture of the Human Brainstem. Karger; 2014. 290 p.
41. Fischer B, Ramsperger E. Human express saccades: extremely short reaction times of goal directed eye movements. *Exp Brain Res.* 1984;57(1):191-5.
42. Fischer B, Weber H. Express saccades and visual attention. *Behav Brain Sci.* sept 1993;16(3):553-67.
43. Fischer B, Weber H. Express saccades and visual attention. *Behav Brain Sci.* sept 1993;16(03):553-67.
44. Schiller PH, Haushofer J, Kendall G. An examination of the variables that affect express saccade generation. *Vis Neurosci.* avr 2004;21(2):119-27.
45. Meredith MA, Stein BE. Visual, auditory, and somatosensory convergence on cells in superior colliculus results in multisensory integration. *J Neurophysiol.* sept 1986;56(3):640-62.
46. Schiller PH, Sandell JH, Maunsell JH. The effect of frontal eye field and superior colliculus lesions on saccadic latencies in the rhesus monkey. *J Neurophysiol.* avr 1987;57(4):1033-49.
47. Schiller PH, Lee K. The effects of lateral geniculate nucleus, area V4, and middle temporal (MT) lesions on visually guided eye movements. *Vis Neurosci.* avr 1994;11(2):229-41.
48. Zee DS, Yamazaki A, Butler PH, Gucer G. Effects of ablation of flocculus and paraflocculus of eye movements in primate. *J Neurophysiol.* oct 1981;46(4):878-99.
49. Belton T, McCrea RA. Role of the cerebellar flocculus region in cancellation of the VOR during passive whole body rotation. *J Neurophysiol.* sept 2000;84(3):1599-613.
50. Choi SY, Jang JY, Oh EH, Choi JH, Park JY, Lee SH, et al. Persistent geotropic positional nystagmus in unilateral cerebellar lesions. *Neurology.* 11 sept 2018;91(11):e1053-7.
51. Waespe W, Cohen B, Raphan T. Dynamic modification of the vestibulo-ocular reflex by the nodulus and uvula. *Science.* 12 avr 1985;228(4696):199-202.
52. Choi JY, Glasauer S, Kim JH, Zee DS, Kim JS. Characteristics and mechanism of apogeotropic central positional nystagmus. *Brain J Neurol.* 1 mars 2018;141(3):762-75.

53. Takagi M, Zee DS, Tamargo RJ. Effects of lesions of the oculomotor vermis on eye movements in primate: saccades. *J Neurophysiol.* oct 1998;80(4):1911-31.
54. Robinson FR, Straube A, Fuchs AF. Role of the caudal fastigial nucleus in saccade generation. II. Effects of muscimol inactivation. *J Neurophysiol.* nov 1993;70(5):1741-58.
55. Barash S, Melikyan A, Sivakov A, Zhang M, Glickstein M, Thier P. Saccadic dysmetria and adaptation after lesions of the cerebellar cortex. *J Neurosci Off J Soc Neurosci.* 15 déc 1999;19(24):10931-9.
56. Kojima Y, Soetedjo R, Fuchs AF. Effects of GABA agonist and antagonist injections into the oculomotor vermis on horizontal saccades. *Brain Res.* 17 déc 2010;1366:93-100.
57. Colnaghi S, Ramat S, D'Angelo E, Cortese A, Beltrami G, Moglia A, et al. θ -burst stimulation of the cerebellum interferes with internal representations of sensory-motor information related to eye movements in humans. *Cerebellum Lond Engl.* déc 2011;10(4):711-9.
58. Robinson FR, Straube A, Fuchs AF. Participation of caudal fastigial nucleus in smooth pursuit eye movements. II. Effects of muscimol inactivation. *J Neurophysiol.* août 1997;78(2):848-59.
59. Takagi M, Zee DS, Tamargo RJ. Effects of lesions of the oculomotor cerebellar vermis on eye movements in primate: smooth pursuit. *J Neurophysiol.* avr 2000;83(4):2047-62.
60. Ward BK, Agrawal Y, Hoffman HJ, Carey JP, Della Santina CC. Prevalence and impact of bilateral vestibular hypofunction: results from the 2008 US National Health Interview Survey. *JAMA Otolaryngol-- Head Neck Surg.* 1 août 2013;139(8):803-10.
61. Zingler VC, Cnyrim C, Jahn K, Weintz E, Fernbacher J, Frenzel C, et al. Causative factors and epidemiology of bilateral vestibulopathy in 255 patients. *Ann Neurol.* juin 2007;61(6):524-32.
62. Kim S, Oh YM, Koo JW, Kim JS. Bilateral vestibulopathy: clinical characteristics and diagnostic criteria. *Otol Neurotol Off Publ Am Otol Soc Am Neurotol Soc Eur Acad Otol Neurotol.* juill 2011;32(5):812-7.
63. Baloh RW, Jacobson K, Honrubia V. Idiopathic bilateral vestibulopathy. *Neurology.* févr 1989;39(2 Pt 1):272-5.
64. Rinne T, Bronstein AM, Rudge P, Gresty MA, Luxon LM. Bilateral loss of vestibular function: clinical findings in 53 patients. *J Neurol.* juill 1998;245(6-7):314-21.

65. Lucieer F, Vonk P, Guinand N, Stokroos R, Kingma H, van de Berg R. Bilateral Vestibular Hypofunction: Insights in Etiologies, Clinical Subtypes, and Diagnostics. *Front Neurol.* 2016;7:26.
66. Cortese A, Simone R, Sullivan R, Vandrovцова J, Tariq H, Yau WY, et al. Biallelic expansion of an intronic repeat in RFC1 is a common cause of late-onset ataxia. *Nat Genet.* 2019;51(4):649-58.
67. Yoshizawa T, Nakamagoe K, Ueno T, Furusho K, Shoji S. Early vestibular dysfunction in Machado-Joseph disease detected by caloric test. *J Neurol Sci.* 15 juin 2004;221(1-2):109-11.
68. Strupp M, Kim JS, Murofushi T, Straumann D, Jen JC, Rosengren SM, et al. Bilateral vestibulopathy: Diagnostic criteria Consensus document of the Classification Committee of the Bárány Society. *J Vestib Res Equilib Orientat.* 2017;27(4):177-89.
69. Schniepp R, Schlick C, Schenkel F, Pradhan C, Jahn K, Brandt T, et al. Clinical and neurophysiological risk factors for falls in patients with bilateral vestibulopathy. *J Neurol.* févr 2017;264(2):277-83.
70. Hermann R. Facteurs influençant l'impact fonctionnel de l'areflexie vestibulaire bilatérale acquise. Lyon 1; 2017.
71. Bense S, Bartenstein P, Lochmann M, Schlindwein P, Brandt T, Dieterich M. Metabolic changes in vestibular and visual cortices in acute vestibular neuritis. *Ann Neurol.* nov 2004;56(5):624-30.
72. Helmchen C, Klinkenstein J, Machner B, Rambold H, Mohr C, Sander T. Structural changes in the human brain following vestibular neuritis indicate central vestibular compensation. *Ann N Y Acad Sci.* mai 2009;1164:104-15.
73. Kremmyda O, Hübner K, Flanagin VL, Hamilton DA, Linn J, Strupp M, et al. Beyond Dizziness: Virtual Navigation, Spatial Anxiety and Hippocampal Volume in Bilateral Vestibulopathy. *Front Hum Neurosci.* 2016;10:139.
74. Schautzer F, Hamilton D, Kalla R, Strupp M, Brandt T. Spatial memory deficits in patients with chronic bilateral vestibular failure. *Ann N Y Acad Sci.* oct 2003;1004:316-24.
75. Grimm RJ, Hemenway WG, Lebray PR, Black FO. The perilymph fistula syndrome defined in mild head trauma. *Acta Oto-Laryngol Suppl.* 1989;464:1-40.
76. Jáuregui-Renaud K, Ramos-Toledo V, Aguilar-Bolaños M, Montaña-Velázquez B, Pliego-Maldonado A. Symptoms of detachment from the self or from the environment in

- patients with an acquired deficiency of the special senses. *J Vestib Res Equilib Orientat.* 2008;18(2-3):129-37.
77. Jorns-Häderli M, Straumann D, Palla A. Accuracy of the bedside head impulse test in detecting vestibular hypofunction. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* oct 2007;78(10):1113-8.
 78. Harvey SA, Wood DJ, Feroah TR. Relationship of the head impulse test and head-shake nystagmus in reference to caloric testing. *Am J Otol.* mars 1997;18(2):207-13.
 79. Beynon GJ, Jani P, Baguley DM. A clinical evaluation of head impulse testing. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* avr 1998;23(2):117-22.
 80. Perez N, Rama-Lopez J. Head-impulse and caloric tests in patients with dizziness. *Otol Neurotol Off Publ Am Otol Soc Am Neurotol Soc Eur Acad Otol Neurotol.* nov 2003;24(6):913-7.
 81. Weber KP, Aw ST, Todd MJ, McGarvie LA, Curthoys IS, Halmagyi GM. Head impulse test in unilateral vestibular loss: vestibulo-ocular reflex and catch-up saccades. *Neurology.* 5 févr 2008;70(6):454-63.
 82. Segal BN, Katsarkas A. Long-term deficits of goal-directed vestibulo-ocular function following total unilateral loss of peripheral vestibular function. *Acta Otolaryngol (Stockh).* août 1988;106(1-2):102-10.
 83. Tian J, Crane BT, Demer JL. Vestibular catch-up saccades in labyrinthine deficiency. *Exp Brain Res.* avr 2000;131(4):448-57.
 84. Schubert MC, Migliaccio AA, Della Santina CC. Modification of compensatory saccades after aVOR gain recovery. *J Vestib Res Equilib Orientat.* 2006;16(6):285-91.
 85. Weber KP, Aw ST, Todd MJ, McGarvie LA, Curthoys IS, Halmagyi GM. Horizontal head impulse test detects gentamicin vestibulotoxicity. *Neurology.* 21 avr 2009;72(16):1417-24.
 86. Lehen N, Glasauer S, Jahn K, Weber KP. Head impulses in complete bilateral vestibular loss: catch-up saccades require visual input. *Neurology.* 13 août 2013;81(7):688-90.
 87. Van Nechel C, Bostan A, Duquesne U, Hautefort C, Toupet M. Visual Input Is the Main Trigger and Parametric Determinant for Catch-Up Saccades During Video Head Impulse Test in Bilateral Vestibular Loss. *Front Neurol.* 2018;9:1138.

88. Pogson JM, Taylor RL, McGarvie LA, Bradshaw AP, D'Souza M, Flanagan S, et al. Head impulse compensatory saccades: Visual dependence is most evident in bilateral vestibular loss. *PLoS One*. 2020;15(1):e0227406.
89. Goffart L, Quinet J, Chavane F, Masson GS. Influence of background illumination on fixation and visually guided saccades in the rhesus monkey. *Vision Res*. 1 janv 2006;46(1):149-62.
90. Edelman JA, Goldberg ME. Dependence of saccade-related activity in the primate superior colliculus on visual target presence. *J Neurophysiol*. août 2001;86(2):676-91.
91. Evinger C, Kaneko CR, Fuchs AF. Activity of omnipause neurons in alert cats during saccadic eye movements and visual stimuli. *J Neurophysiol*. mai 1982;47(5):827-44.
92. McKelvey-Briggs DK, Saint-Cyr JA, Spence SJ, Partlow GD. A reinvestigation of the spinovestibular projection in the cat using axonal transport techniques. *Anat Embryol (Berl)*. 1989;180(3):281-91.
93. Macdougall HG, Curthoys IS. Plasticity during Vestibular Compensation: The Role of Saccades. *Front Neurol*. 2012;3:21.
94. Yakushin SB, Kolesnikova OV, Cohen B, Ogorodnikov DA, Suzuki JI, Della Santina CC, et al. Complementary gain modifications of the cervico-ocular (COR) and angular vestibulo-ocular (aVOR) reflexes after canal plugging. *Exp Brain Res*. mai 2011;210(3-4):549-60.
95. Iwasaki S, Kamogashira T, Fujimoto C, Kabaya K, Kinoshita M, Yamasoba T. The Role of Neck Input in Producing Corrective Saccades in the Head Impulse Test. *Front Neurol*. 17 mai 2022;13:881411.
96. Black RA, Halmagyi GM, Thurtell MJ, Todd MJ, Curthoys IS. The active head-impulse test in unilateral peripheral vestibulopathy. *Arch Neurol*. févr 2005;62(2):290-3.
97. Peng GCY, Minor LB, Zee DS. Gaze position corrective eye movements in normal subjects and in patients with vestibular deficits. *Ann N Y Acad Sci*. avr 2005;1039:337-48.
98. Lee SH, Newman-Toker DE, Zee DS, Schubert MC. Compensatory saccade differences between outward versus inward head impulses in chronic unilateral vestibular hypofunction. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas*. oct 2014;21(10):1744-9.
99. Mantokoudis G, Agrawal Y, Newman-Toker DE, Xie L, Saber Tehrani AS, Wong A, et al. Compensatory saccades benefit from prediction during head impulse testing in early recovery from vestibular deafferentation. *Eur Arch Oto-Rhino-Laryngol Off J Eur Fed Oto-Rhino-Laryngol Soc EUFOS Affil Ger Soc Oto-Rhino-Laryngol - Head Neck Surg*. juin 2016;273(6):1379-85.

100. Colagiorgio P, Versino M, Colnaghi S, Quagliari S, Manfrin M, Zamaro E, et al. New insights into vestibular-saccade interaction based on covert corrective saccades in patients with unilateral vestibular deficits. *J Neurophysiol*. 01 2017;117(6):2324-38.
101. Manzari L, Burgess AM, MacDougall HG, Curthoys IS. Vestibular function after vestibular neuritis. *Int J Audiol*. oct 2013;52(10):713-8.
102. Mantokoudis G, Schubert MC, Tehrani ASS, Wong AL, Agrawal Y. Early adaptation and compensation of clinical vestibular responses after unilateral vestibular deafferentation surgery. *Otol Neurotol Off Publ Am Otol Soc Am Neurotol Soc Eur Acad Otol Neurotol*. janv 2014;35(1):148-54.
103. Manto M, Bower JM, Conforto AB, Delgado-García JM, da Guarda SNF, Gerwig M, et al. Consensus paper: roles of the cerebellum in motor control--the diversity of ideas on cerebellar involvement in movement. *Cerebellum Lond Engl*. juin 2012;11(2):457-87.
104. Batuecas-Caletrio A, Santacruz-Ruiz S, Muñoz-Herrera A, Perez-Fernandez N. The vestibulo-ocular reflex and subjective balance after vestibular schwannoma surgery. *The Laryngoscope*. juin 2014;124(6):1431-5.
105. Matíño-Soler E, Rey-Martinez J, Trinidad-Ruiz G, Batuecas-Caletrio A, Pérez Fernández N. A new method to improve the imbalance in chronic unilateral vestibular loss: the organization of refixation saccades. *Acta Otolaryngol (Stockh)*. sept 2016;136(9):894-900.
106. Ramaioli C, Colagiorgio P, Sağlam M, Heuser F, Schneider E, Ramat S, et al. The effect of vestibulo-ocular reflex deficits and covert saccades on dynamic vision in opioid-induced vestibular dysfunction. *PloS One*. 2014;9(10):e110322.
107. Guinand N, Pijnenburg M, Janssen M, Kingma H. Visual acuity while walking and oscillopsia severity in healthy subjects and patients with unilateral and bilateral vestibular function loss. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. mars 2012;138(3):301-6.
108. Vital D, Hegemann SCA, Straumann D, Bergamin O, Bockisch CJ, Angehrn D, et al. A new dynamic visual acuity test to assess peripheral vestibular function. *Arch Otolaryngol Head Neck Surg*. juill 2010;136(7):686-91.
109. Dupré M, Hermann R, Froment Tilikete C. Update on Cerebellar Ataxia with Neuropathy and Bilateral Vestibular Areflexia Syndrome (CANVAS). *Cerebellum Lond Engl*. oct 2021;20(5):687-700.