



HAL
open science

Recherche de signes de conscience chez des malades non communicants : une approche clinique et électrophysiologique

Frédéric Faugeras

► **To cite this version:**

Frédéric Faugeras. Recherche de signes de conscience chez des malades non communicants : une approche clinique et électrophysiologique. Sciences cognitives. Université Pierre et Marie Curie - Paris VI, 2014. Français. NNT : 2014PA066323 . tel-01127221

HAL Id: tel-01127221

<https://theses.hal.science/tel-01127221>

Submitted on 7 Mar 2015

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.

Université Pierre et Marie Curie

Ecole doctorale ED3C : Cerveau, Cognition, Comportement

Equipe de Neuropsychologie et NeuroImagerie

INSERM UMRS 975, ICM, Paris

Recherche de signes de conscience chez des malades non communicants : une approche clinique et électrophysiologique

Par Frédéric FAUGERAS

Thèse de doctorat de Neurosciences cognitives

Dirigée par Lionel Naccache

Présentée et soutenue publiquement le 12 Septembre 2014

Devant un jury composé de :

| | | |
|----------------------------|---------------------|------------|
| Professeur LAUREYS Steven | Université de Liège | Rapporteur |
| Professeur LUAUTE Jacques | Université de Lyon | Rapporteur |
| Professeur PUYBASSET Louis | Université Paris VI | Examineur |
| Docteur SERGENT Claire | Université Paris V | Examineur |
| Professeur NACCACHE Lionel | Université Paris VI | Directeur |

Remerciements :

J'aimerais remercier les Professeurs Vallat (CHU Limoges) et Samson (Groupe Hospitalier Pitié-Salpêtrière) de m'avoir orienté vers l'équipe de recherche des Professeurs Cohen et Naccache. J'aimerais remercier le Professeur Naccache de m'avoir accepté au sein de son équipe de recherche, de m'avoir guidé, encouragé, soutenu tout au long de ce travail de thèses. Je remercie également l'ensemble des membres de l'équipe de Neuropsychologie et NeuroImagerie de l'Institut du Cerveau et de la Moëlle Epinière que j'ai été amené à côtoyer pour leur collaboration constructive et sympathique. J'aimerais remercier les membres du jury pour avoir accepté d'examiner et d'évaluer ce travail. J'aimerais remercier la Fondation pour la Recherche Médicale pour le soutien financier qu'elle m'a accordé. Enfin, j'aimerais dédier ce travail à l'ensemble des patients que j'ai été amené à explorer, à leurs familles et aux soignants qui en avaient ou qui en ont la charge.

Résumé :

Comprendre les mécanismes neurophysiologiques et les bases neurales de la conscience est un défi médico-scientifique majeur. A cette fin, il faut opérer une distinction entre les mécanismes neuraux des états de conscience, et ceux qui sous-tendent l'accès conscient à un contenu mental particulier (ou la prise de conscience). Les données expérimentales ayant contrasté état conscient/ état non conscient (coma, sommeil, sédation) d'une part, et perception consciente/inconsciente d'un même stimulus d'autre part, sont en faveur de l'implication d'un réseau d'aires cérébrales fronto-pariétales à la fois dans l'état et dans l'accès conscient à une information donnée. La comparaison état conscient/ état non conscient est malheureusement limitée par les différences de vigilance existant entre ces états. Nous avons cherché à contourner ce problème en nous focalisant sur deux populations de malades présentant un niveau de vigilance proche mais différant sous l'angle de l'état de conscience : patients éveillés, non conscients (état végétatif) versus patients éveillés et minimalement conscients (état de conscience minimale). Nos résultats, obtenus en utilisant les potentiels évoqués auditifs cognitifs à haute densité spatiale, sont en faveur de l'implication du même réseau d'aires cérébrales fronto-pariétales que celui mentionné ci-dessus, à la fois dans l'état et l'accès conscient. L'activation de ce réseau est contemporaine de l'apparition d'une P300b en potentiels évoqués qui semble constituer un marqueur très spécifique de conscience. Notre travail nous a permis également d'identifier un possible nouveau marqueur de la conscience qu'est la variation contingente négative (CNV).

Mots clés :

Conscience, inconscient, négativité de discordance, P3b, modèle de la conscience, patients avec conscience altérée.

Summary :

Understanding the neurophysiological mechanisms and neural bases of consciousness is a major scientific and medical challenge. To do this, one has to distinguish neural mechanisms of conscious state from those subserving conscious access to a given mental state (that is awareness). Experimental data having contrasted conscious / non conscious state (coma, sleep, sedation) on the one hand, and conscious/ unconscious processing of a very same stimulus on the other hand are in favour of the implication of a network of lateral and medial frontal and parietal areas in both conscious state and conscious access. The comparison of conscious/ non conscious state is unfortunately limited by arousal difference between these two states. So, we endeavoured to overcome this problem by exploring two categories of patients with a same level of arousal but a different state of awareness: unaware awaked patients (vegetative state) versus awaked and minimally conscious patients (minimally conscious state). Our results obtained by using high-density auditory event related potentials argue in favour of the implication of the very same network of frontal and parietal areas than the one described above in both conscious state and conscious access to a given information. This network activation is associated with the emergence of a P300b wave, on event related potentials, which seems to be a very specific marker of consciousness. Our work also give us the opportunity to discover a potential new marker of consciousness, namely the contingent negative variation (CNV).

Key words :

Consciousness, unconscious, mismatch negativity, P3b, consciousness models, disorders of consciousness patients.

Table des matières :

| | |
|---|----|
| <u>Introduction :</u> | 1 |
| I. <u>Les bases neurales de la conscience :</u> | 2 |
| 1) <u>La conscience :</u> | 2 |
| A) <u>Une définition opératoire de la conscience :</u> | 2 |
| B) <u>La vigilance : condition nécessaire mais non suffisante de la conscience :</u> | 3 |
| 2) <u>Description des états de conscience et potentiels évoqués cognitifs explorés :</u> | 5 |
| A) <u>Les états de conscience altérée :</u> | 5 |
| a) <u>Etat végétatif :</u> | 5 |
| b) <u>Etat de conscience minimale :</u> | 10 |
| c) <u>Vers une nécessité d'améliorer la fiabilité du diagnostic des états de conscience altérée :</u> | 11 |
| B) <u>Principaux potentiels évoqués utilisés :</u> | 15 |
| a) <u>La négativité de discordance (MMN) :</u> | 15 |
| b) <u>L'onde P300 :</u> | 18 |
| C) <u>La quête des corrélats neuronaux de l'état conscient :</u> | 25 |
| a) <u>Comparaison coma/sujet conscient et état végétatif/sujet conscient :</u> | 26 |
| 1) <u>Comparaison coma/sujet conscient :</u> | 26 |
| a. <u>Approche en neurophysiologie :</u> | 26 |
| b. <u>Approche en PET :</u> | 28 |
| 2) <u>Comparaison état végétatif/sujet conscient :</u> | 28 |
| a. <u>Approche en neurophysiologie :</u> | 28 |
| b. <u>Approche en PET :</u> | 29 |
| b) <u>Comparaison sujet à différents stades de sommeil/sujet conscient :</u> | 31 |
| 1) <u>Approche en neurophysiologie :</u> | 31 |
| 2) <u>Approche en TEP :</u> | 35 |
| c) <u>Comparaison sujet en sédation profonde/sujet conscient :</u> | 36 |
| 1) <u>Approche en neurophysiologie :</u> | 36 |
| 2) <u>Approche en TEP et IRM fonctionnelle :</u> | 39 |
| 3) <u>La quête des corrélats neuronaux de l'accès conscient :</u> | 41 |
| A) <u>La conscience et l'inconscient :</u> | 41 |
| a) <u>Le blindsight : un exemple de traitements non conscients :</u> | 41 |

| | |
|--|-----|
| b) <u>Vers l'absence de limites topographiques aux traitements inconscients :</u> | 42 |
| 1) <u>Techniques d'étude des traitements non conscients chez le sujet normal :</u> | 42 |
| 2) <u>Un inconscient sans limites :</u> | 42 |
| B) <u>Comparaison à stimulus constant des processus conscients et non conscients :</u> | 45 |
| a) <u>Approche en IRM fonctionnelle :</u> | 45 |
| b) <u>Approche en électrophysiologie :</u> | 48 |
| 1) <u>En potentiels évoqués cognitifs :</u> | 48 |
| a. <u>En analyse directe :</u> | 48 |
| b. <u>Après analyse temps-fréquence :</u> | 52 |
| 2) <u>Analyse en enregistrements de neurones uniques :</u> | 55 |
| c) <u>Importance de l'état du système sur lequel arrive le stimulus :</u> | 56 |
| 4) <u>Les modèles de la conscience :</u> | 57 |
| A) <u>Microconscience, macroconscience et conscience unifiée :</u> | 57 |
| B) <u>Le modèle de l'espace de travail global conscient :</u> | 59 |
| C) <u>Conscience phénoménale et conscience d'accès :</u> | 64 |
| D) <u>Le modèle de l'information intégrée :</u> | 65 |
| E) <u>Points communs et divergences :</u> | 66 |
| 5) <u>Etat des lieux de la comparaison état végétatif/ état de conscience minimale au début de notre travail (fin 2008) :</u> | 67 |
| A) <u>Approche en neurophysiologie :</u> | 67 |
| B) <u>Approche en TEP et en IRM fonctionnelle :</u> | 70 |
| C) <u>Vers l'émergence d'un nouveau paradigme :</u> | 73 |
| | |
| II. <u>Contribution expérimentale :</u> | 79 |
| 1) <u>Article 1 : Event-related potentials elicited by violations of auditory regularities in patients with impaired consciousness :</u> | 79 |
| 2) <u>Article 2 : Probing consciousness with event-related potentials in vegetative state :</u> | 79 |
| 3) <u>Article 3 : Dissociating temporal attention from spatial attention and motor response preparation during an auditory target detection task :</u> | 108 |

| | |
|---|-----|
| 4) <u>Article 4 : Article relatif à la valeur pronostique du diagnostic de VS/MCS (en préparation) :</u> | 143 |
| III. <u>Discussion :</u> | 145 |
| 1) <u>Intérêts pratiques et théoriques de notre travail :</u> | 145 |
| A) <u>Avancées pratiques :</u> | 145 |
| B) <u>Implications théoriques de ces résultats en termes de modèle de la conscience :</u> | 147 |
| C) <u>Implications théoriques concernant la MMN :</u> | 151 |
| D) <u>Des certitudes cliniques parfois friables :</u> | 152 |
| 2) <u>Limites de notre travail :</u> | 156 |
| A) <u>Manque de sensibilité pour détecter la conscience :</u> | 156 |
| B) <u>Vers l'émergence d'un marqueur neurophysiologique de la conscience sensible et spécifique :</u> | 157 |
| C) <u>Les facteurs confondants dans l'exploration de la conscience :</u> | 160 |
| D) <u>Un réseau de la conscience distribué ou plus limité :</u> | 162 |
| 3) <u>Perspectives :</u> | 164 |
| <u>Bibliographie :</u> | 166 |
| <u>Appendice :</u> | 181 |
| <u>A.1</u> Neurology of consciousness impairments: Brain Disorders in Critical Illness (chapter 7) | 182 |
| <u>A.2</u> Information sharing in the brain indexes consciousness in noncommunicative patients | 191 |
| <u>A.3</u> Single-trial decoding of auditory novelty responses facilitates the detection of residual consciousness | 197 |
| <u>A.4</u> Large scale screening of neural signatures of consciousness in patients in a vegetative or minimally conscious state | 210 |

Glossaire :

CRS-R : Coma Recovery Scale-Revised

EEG : électroencéphalogramme ou électroencéphalographique selon les cas

ERP : event-related potentials ou potentiels évoqués cognitifs.

GOS(E) : Glasgow Outcome Scale (Extended).

IRMf : imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

MCS : patient en état de conscience minimale

MEG : Magnétoencéphalographie

SOA : stimulus onset asynchrony : temps séparant le début d'un stimulus du début du stimulus suivant.

TEP : tomographie par émission de positons

TMS-EEG : association de la stimulation magnétique transcrânienne à l'électroencéphalographie.

VS : patient végétatif

Liste des figures :

| | |
|--|-----|
| Figure 1 : Centre et voies de la vigilance | 4 |
| Figure 2 : Négativité de discordance | 16 |
| Figure 3 : Générateurs temporeux de la MMN | 17 |
| Figure 4 : Caractéristiques de(s) (l') onde(s) P300 | 20 |
| Figure 5 : Générateurs de la P3b | 25 |
| Figure 6 : Données obtenues en potentiels évoqués cognitifs et en imagerie métabolique dans 3 états non conscients (état végétatif, sommeil, sédation/anesthésie) | 40 |
| Figure 7 : Aires cérébrales activées par un mot non consciemment et consciemment perçu | 45 |
| Figure 8 : Activations cérébrales générées par la prise de conscience du changement | 46 |
| Figure 9 : Activations cérébrales générées par une stimulation tactile laser consciemment et non consciemment perçue | 47 |
| Figure 10 : Dissociations des stimuli vus consciemment ou non, en fonction du SOA, sur le plan comportemental et en ERP | 48 |
| Figure 11 : Analyse de sources dissociant les volées ascendante (commune aux stimuli, consciemment ou non perçus) et de rétroprojection (uniquement dans le cas des stimuli consciemment perçus) | 50 |
| Figure 12 : Distinction des traitements conscients et non conscients | 53 |
| Figure 13 : Design du paradigme « local-global » | 75 |
| Figure 14 : Effets locaux et global sous 2 électrodes en fonction du temps par rapport au début du 5 ^{ème} son | 76 |
| Figure 15 : Cartographie de scalp, en fonction du temps par rapport au début du 5 ^{ème} son, des effets locaux (MMN, P3a) et de l'effet global | 76 |
| Figure 16 : Générateurs de l'effet local de type MMN et de l'effet global ou P3b | 77 |
| Figure 17 : Courbes de survie en fonction du temps | 144 |
| Figure 18 : Devenir fonctionnel des patients évalué par la GOSE | 145 |

Liste des tableaux :

| | |
|--|----|
| Tableau 1 : Principaux résultats en potentiels évoqués | 82 |
|--|----|

Introduction :

Comprendre les bases neurales et les mécanismes neurophysiologiques de la conscience est un défi neuroscientifique et médical majeur. Dans ce but, nous allons décrire, dans un premier temps les propriétés et les particularités de la conscience notamment son aspect polysémique. En effet, nous distinguerons état conscient et accès conscient ; l'accès conscient ne pouvant survenir que chez un sujet en état conscient. Nous verrons, alors, le caractère nécessaire mais non suffisant de la vigilance pour l'émergence de la conscience. Nous examinerons ensuite les enseignements fournis par la comparaison état non conscient d'origine diverse (coma ou état végétatif, sommeil, sédation profonde)/ état conscient et arriveront à la conclusion que des stimuli peuvent être traités, de façon non consciente, jusqu'à un certain niveau par le cerveau de sujets non conscients, mais que l'état conscient associé à la possibilité d'une prise de conscience de ces stimuli semble reposer sur le caractère fonctionnel d'un réseau d'aires cérébrales associatives hétéromodales fronto-pariétales. Nous explorerons, alors, les enseignements fournis par la présentation à des sujets sains conscients, de stimuli subliminaux, puis, par la comparaison perception consciente/ perception non consciente, d'un même stimulus, chez de tels sujets. Cela nous permettra, de découvrir que le même réseau d'aires cérébrales associatives hétéromodales fronto-pariétales que celui impliqué dans l'état conscient participe également à l'accès conscient à une information. Nous décrirons alors un certain nombre de modèles de la conscience découlant de l'ensemble de ces données expérimentales. Par la suite, nous noterons et regretterons le fait que les contrastes état non conscient/état conscient explorés jusque-là, ne sont pas minimaux et nous proposerons le contraste, plus adéquat, patients en état végétatif/ patients en état de conscience minimale pour explorer les bases neurales et les mécanismes neurophysiologiques de la conscience. En effet, ces deux populations de sujets présentent l'intérêt d'avoir un niveau de vigilance identique mais un niveau de conscience différent. En explorant ce contraste minimal à l'aide des potentiels évoqués cognitifs et de stimuli auditifs, nous arriverons à la conclusion que ces deux populations de patients sont capables des mêmes traitements non conscients des stimuli présentés, mais que, seul le groupe de sujets conscients présentera un marqueur de la conscience, très spécifique, sous la forme d'une P300b. Nous préciserons que ce marqueur implique la fonctionnalité du réseau d'aires cérébrales fronto-pariétales cité ci-dessus. Chemin faisant, nous découvrirons un possible nouveau marqueur de la conscience lié à l'attention temporelle ce qui nous poussera à imaginer un paradigme auditif de potentiels évoqués cognitifs permettant l'exploration des relations entre attention

spatiale, attention temporelle et conscience. Nous discuterons alors nos résultats au vu des différents modèles de la conscience décrits. Nous présenterons également les résultats obtenus par d'autres équipes de recherche pendant la durée de ce travail de thèse. Enfin, nous ferons quelques critiques de notre travail et proposerons des voies de recherche afin de progresser, encore davantage, dans notre compréhension des bases neurales et des mécanismes de la conscience.

I Les bases neurales de la conscience :

1) La conscience :

A) Une définition opératoire de la conscience :

Lorsque l'on traite de l'exploration de la conscience, trois éléments essentiels doivent être soulignés. Le premier est que la conscience est subjective, autrement dit, que nous n'avons pas d'accès direct à la conscience d'autrui. Le second est que lorsqu'un sujet prend conscience d'une information, ce sujet prend, en fait, conscience d'une représentation mentale élaborée par son cerveau. La meilleure démonstration de cette dernière déclaration est l'hallucination. Le sujet halluciné prend conscience d'un objet créé par son cerveau puisque par définition l'hallucination est une perception sans objet à percevoir. Le troisième est qu'une représentation mentale est consciente lorsqu'elle peut faire l'objet d'une rapportabilité c'est-à-dire d'une communication au sujet lui-même ou à son entourage, par un comportement verbal ou non, de la prise de conscience et de l'identité de cette représentation (Naccache and Dehaene, 2007). Un expérimentateur extérieur va donc pouvoir s'appuyer sur ces comportements pour s'assurer qu'un sujet a pris conscience d'une représentation mentale donnée.

Il faut également remarquer que le terme de conscience a lui-même une définition ambiguë. En effet, la conscience, au sens intransitif, constitue un état dans lequel le sujet est susceptible de prendre conscience de n'importe quelle information, émanant de lui-même ou de son environnement. C'est ce que l'on nomme l'état conscient. Au sens transitif, la conscience correspond à la prise de conscience d'une information donnée. Par exemple, je prends conscience du fait que je commence la rédaction de mon travail de thèse. C'est ce que l'on nomme le contenu conscient. Ces deux définitions correspondent à deux états physiologiques différents et successifs. En effet, je ne peux pas prendre conscience d'une

information donnée (accès conscient) si je n'ai pas atteint un niveau d'éveil ou de vigilance suffisant, autrement dit si je n'ai pas atteint un état dans lequel il m'est possible de prendre conscience de n'importe quelle information (l'état conscient). Ce sont les conditions nécessaires à l'apparition, d'une part, de l'état conscient, et d'autre part, de l'accès conscient, que nous allons explorer maintenant.

B) La vigilance : condition nécessaire mais non suffisante de la conscience :

Les structures qui permettent un niveau de vigilance nécessaire à l'émergence de la conscience ont été précisées. Le tronc cérébral et le diencephale sont rapidement apparus comme des structures importantes dans le maintien de la vigilance. Historiquement, dans l'encéphalopathie de Van Economo (1917), les sujets atteints, dormaient anormalement longtemps (20 heures) ne se levant que pour manger et boire. Intrigué par cet état de fait, Van Economo mettait en évidence une région située à la jonction entre le tronc cérébral et le diencephale qui était constamment altérée chez ces patients et qui a donc rapidement été rattachée à l'éveil (Von Economo, 1930). Les travaux de Magoun et Moruzzi en 1949 ont permis de préciser les choses en montrant qu'une lésion bilatérale d'une région située à la jonction de la partie haute de la protubérance et de la partie basse du mésencéphale correspondant au tegmentum ponto-mésencéphalique s'accompagnait d'un désordre de la vigilance. Par conséquent, cette région, connue sous le nom de formation réticulée activatrice ascendante, apparaissait donc indispensable au maintien de l'éveil. Les chats présentant des lésions à ce niveau, de façon bilatérale, présentaient un tracé électroencéphalographique comparable à celui de chats en sommeil profond (Moruzzi and Magoun, 1949).

A partir des années 1970, des précisions ont pu être apportées (figure 1). Il existe en effet à la jonction de la protubérance et du mésencéphale un certain nombre de noyaux cellulaires, contenant des neurotransmetteurs, qui sont impliqués dans l'éveil par deux voies essentielles. L'une d'entre elles, provenant des noyaux pédonculo-pontin et latéral dorsal du tegmentum a une influence activatrice sur les neurones de relais thalamiques et une influence inhibitrice sur les neurones réticulaires du thalamus, autorisant les informations extérieures à gagner le cortex. Ces neurones sont actifs pendant la veille et le sommeil paradoxal et le sont, beaucoup moins, en sommeil profond. Ces neurones agissent également sur les noyaux médians et intralaminaires du thalamus dont on sait que l'atteinte bilatérale, secondairement à un accident vasculaire cérébral touchant l'artère de Percheron, génère des troubles de la

vigilance, pouvant aller jusqu'au coma. La deuxième voie provient du locus coeruleus (noyau noradrénergique), des noyaux du raphé dorsal et médian (noyaux sérotoninergiques), des noyaux dopaminergiques de la substance grise péri-aqueducale, des neurones histaminergiques de l'hypothalamus postérieur auxquels s'associent les neurones du basal forebrain ou noyau basal de Meynert. L'ensemble de ces structures est responsable de l'activation corticale (Saper et al., 2005).

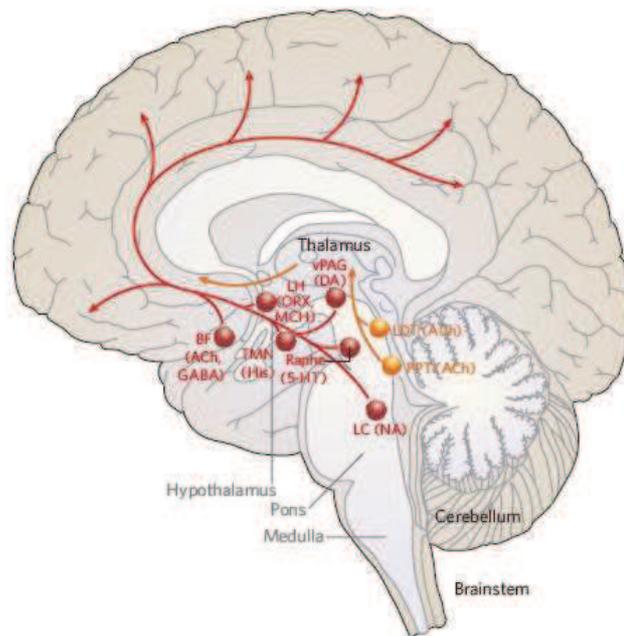


Figure 1 : centres et voies de la vigilance : PPT : noyau pédonculo-pontin du tegmentum ; LDT : noyau latéral dorsal du tegmentum, LC : locus coeruleus, VPAG : substance grise péri-aqueducale ventrale, LH : hypothalamus latéral, TMN : noyau tubéromamillaire de l'hypothalamus, BF : basal forebrain ou noyau basal de Meynert, NA : noradrénaline, 5-HT : sérotonine, His : histamine, ACh : acétylcholine, ORX : orexine, MCH : melanin-concentrating hormone, GABA : acide gamma aminobutyrique, DA : dopamine. Une voie activatrice est représentée en orange et l'autre en rouge (figure reprise de Saper et al., 2005)

En faveur de cette physiologie de l'éveil, une étude récente (Parvizi and Damasio, 2003), explore les imageries par résonance magnétique (IRM) de 47 patients ayant présenté un infarctus cérébral touchant le tronc cérébral. Ces auteurs montrent que, sur les neuf patients ayant présenté à la phase aiguë de cet accident un coma, tous avaient des lésions du tegmentum ponto-mésencéphalique, le plus souvent bilatéral (7/9), qui siégeaient, soit dans le tiers supérieur de la protubérance (4/9), soit touchant à la fois la partie supérieure de la

protubérance et le mésencéphale (5/9). Cette étude suggérait donc, de nouveau, l'importance de ces structures du tronc cérébral dans l'apparition et le maintien de la vigilance.

Même si, comme nous venons de le voir, la vigilance est une condition nécessaire à l'éveil et à la conscience, des données, issues de la clinique, viennent prouver que cette condition n'est pas suffisante. En effet, certains patients victimes d'agressions cérébrales sévères ont un niveau de vigilance normal, ont des cycles veille-sommeil mais l'examen minutieux et répété de ces patients montre que ces derniers n'ont pas de signes de conscience d'eux-mêmes ou de leur environnement, en dépit d'un niveau d'éveil excellent. Ces sujets sont alors dits en état végétatif.

A partir de cet état de fait, la question de savoir, quelles structures et mécanismes étaient nécessaires à la conscience, s'est posée. Deux grandes voies de recherche ont été utilisées pour tenter de répondre à cette question. D'une part, la comparaison, état non conscient d'origine diverse (coma ou état végétatif, sommeil, sédation) / état conscient et d'autre part la comparaison perception non consciente / perception consciente d'un stimulus donné chez des sujets conscients. Ce sont ces 2 approches que nous allons successivement décrire ci-dessous. Avant cela, nous allons décrire très précisément les états de conscience altérée ainsi que différents potentiels évoqués cognitifs explorés tout au long de ce travail

2) Description des états de conscience et potentiels évoqués cognitifs explorés :

A) Les états de conscience altérée :

Les états de conscience altérée explorés dans ce travail sont les états végétatifs et les états de conscience minimale.

a) Etat végétatif :

A la phase aiguë d'une agression cérébrale dont l'étiologie peut être diverse (traumatisme crânien, anoxie, encéphalopathie, accident vasculaire cérébral), les sujets plongent le plus souvent dans un coma c'est-à-dire un état de non réponse dans lequel les sujets sont allongés, ont les yeux fermés, sont non réveillables et ne montrent pas de signes de conscience d'eux-mêmes ou de leur environnement. Le système d'éveil est alors touché directement ou indirectement.

Par la suite, dans la majorité des cas, le retour à la conscience se fait de façon rapide. Mais dans un certain nombre de cas, le réveil est plus progressif. Ainsi, un certain nombre de patients vont, dans un délai le plus souvent inférieur à 4 semaines par rapport à la date du début de leur coma et en l'absence de paralysie des troisièmes paires crâniennes, recommencer à ouvrir les yeux d'abord en réponse à des stimuli douloureux puis, de façon spontanée, et va apparaître des cycles veille-sommeil. Dès lors, si malgré cet éveil, les sujets ne montrent pas de signes de conscience d'eux-mêmes ou de leur environnement, les sujets sont dits en état végétatif dont les critères diagnostiques signalés ci-dessous doivent être tous remplis (sauf éventuellement le dernier) pour affirmer un tel diagnostic (Bernat, 2006).

Critères diagnostiques de l'état végétatif (d'après (Bernat, 2006)) :

- 1 Absence de signes de conscience de soi ou de l'environnement.
- 2 Absence d'interaction avec autrui.
- 3 Absence de comportements volontaires, soutenus, reproductibles et adaptés à des stimulations visuelles, auditives, tactiles ou nociceptives.
- 4 Absence d'expression ou de compréhension du langage.
- 5 Alternance de cycles veille-sommeil
- 6 Préservation suffisante du système nerveux autonome et des fonctions hypothalamiques pour permettre une survie à long terme avec des soins médicaux et paramédicaux adaptés.
- 7 Incontinence urinaire et fécale
- 8 Préservation des réflexes des nerfs crâniens et spinaux

La caractéristique de ces patients végétatifs est donc un éveil sans conscience. Les yeux de ces patients végétatifs sont donc ouverts, dans les phases de veille, et ceux-ci peuvent présenter un clignement à la menace. Parfois, ils semblent suivre de façon très transitoire un stimulus extérieur ou s'orienter vers une voix ou une stimulation tactile mais un examen

attentif montre que ces mouvements ne sont pas reproductibles. Un stimulus douloureux est à l'origine, le plus souvent, d'un pattern d'activités motrices et végétatives particulier consistant en une ouverture des yeux, des grimaces, une réponse motrice en flexion qui survient après un certain délai et une accélération du rythme respiratoire. La réponse motrice est lente et dystonique et ne prend pas la forme d'un retrait habituel (il n'y a pas atteinte du point sur lequel est appliqué le stimulus douloureux). Ces sujets ne parlent pas, mais parfois, poussent des grognements ou des gémissements, pouvant être déclenchés par la stimulation douloureuse. Ils ne répondent à aucune consigne. Des activités en rapport avec un syndrome pseudo-bulbaire peuvent être observées comme des activités spontanées de mâchonnement et de grincement de dents. Les liquides ou la nourriture placés dans la bouche pourraient être avalés. Les sujets végétatifs sont habituellement non immobiles et peuvent montrer des mouvements sans but du tronc ou des membres. Un certain nombre d'autres signes peuvent être observés comme indiqués ci-dessous.

Comportements observables chez des patients en état végétatif persistant (d'après (Bernat, 2006)):

Cycles veille-sommeil avec alternance ouverture-fermeture des yeux

Respiration spontanée

Clignement des paupières ou mouvements d'errance oculaire

Nystagmus

Prononciation de sons mais pas de mots

Poursuite visuelle brève non soutenue

Grimaces à la douleur, expressions faciales

Peut bâiller et présenter des mouvements de mâchonnement

Avale sa salive

Bouge les membres de façon non adaptée, posture cambrée, mouvements de décortication des membres

Retrait en flexion à la stimulation nociceptive

Bouge la tête et les yeux brièvement vers un son ou un mouvement

Sursaut au bruit

Myoclonies réflexes (startle myoclonus)

Erections nocturnes

Ces sujets ont, sur le plan lésionnel, un respect du tronc cérébral, en particulier de la substance réticulée activatrice ascendante et de ses projections thalamiques, ainsi qu'un respect de l'hypothalamus, permettant à ces sujets de satisfaire les fonctions végétatives notamment régulation de la température centrale, respiration spontanée et régulation cardiovasculaire. Il faut toutefois remarquer que certains de ces patients végétatifs (notamment ceux en rapport avec une anoxie cérébrale) semblent ne plus présenter de variation circadienne de la température et pourraient, par conséquent, ne pas avoir des structures hypothalamiques parfaitement intègres (Bekinschtein et al., 2009b).

Les causes les plus fréquentes de ces états végétatifs sont les traumatismes crâniens et les hypoxies cérébrales (The Multi-Society Task Force on PVS, 1994). Sur le plan neuropathologique, les états végétatifs d'origine hypoxique sont caractérisés par une nécrose laminaire corticale diffuse impliquant l'hippocampe associée à des lésions de nécrose éparées au niveau des noyaux gris centraux (thalamus notamment) et du tronc cérébral. Les états végétatifs persistants d'origine traumatique sont, eux, caractérisés par des lésions axonales diffuses localisées à la jonction substance blanche-substance grise isolant les aires corticales les unes des autres et des thalami. Ces lésions peuvent, selon les cas, être associées à des contusions corticales, des hémorragies intracérébrales ou des lésions d'hypertension intracrânienne.

On considère les états végétatifs comme persistants s'ils durent plus d'un mois, et comme permanents s'ils durent plus d'un an, lorsqu'ils sont d'origine traumatique ou, plus de trois mois lorsqu'ils sont d'origine non traumatique. En effet, on considère qu'au-delà de ces durées, les chances de récupération de signes de conscience sont quasi nuls (<1%) ou que si la réapparition de signes de conscience a lieu, les patients seront, dans tous les cas, sévèrement handicapés. Du fait de la connotation péjorative du terme persistant, il est préférable de mentionner état végétatif suivi de la durée d'évolution de cet état.

Il est difficile d'évaluer la prévalence des états végétatifs (VS) compte tenu du nombre de structures différentes dans lesquelles ils peuvent être dispatchés. Toutefois, on estime le nombre de patients en état végétatif à un mois d'une agression cérébrale aiguë à 46 par million d'habitants aux états-Unis et à 14 par million d'habitants au Royaume Uni.

Le pronostic des états végétatifs dépend de la durée de ces états et de l'étiologie (The Multi-Society Task Force on PVS, 1994). Ainsi, sur 100 états végétatifs post-traumatiques à un mois, 52% retrouveront des signes de conscience et 24% deviendront indépendants sur le plan fonctionnel (GOS 4 ou 5) à un an, pendant que 48% décéderont ou resteront VS. Les patients VS pendant 3 et 6 mois à partir de la date du traumatisme retrouveront des signes de conscience respectivement dans 35 et 16 % des cas à un an de ce traumatisme (et deviendront indépendants (GOS 4 ou 5) respectivement dans 16 et 4% des cas) traduisant donc des chances de récupération d'autant plus réduites que la durée de l'état végétatif est prolongée. Notons que, parmi les sujets qui avaient un GOS à 5 à 12 mois, 99.5% avaient présenté des signes de récupération dans les 6 premiers mois. Si l'étiologie de l'état végétatif est non traumatique (dont anoxique), le pronostic est plus sombre avec seulement 15 % des patients VS à un mois qui retrouveront des signes de conscience et seulement 4% qui seront indépendants (GOS 4 ou 5) à un an. Les chances d'être indépendants à un an (GOS 4 ou 5) sont de 1% si l'état végétatif non-traumatique dure 3 mois et nulles si cet état dure 6 mois. Dans les étiologies non traumatiques, c'est l'étiologie post-anoxique qui est associé au pronostic le plus mauvais. Notons toutefois que sur les 434 patients en état végétatif persistant après un traumatisme crânien explorés, 7 sujets ont présenté une récupération tardive au-delà de 1 an avec 5/7 un handicap sévère et 1/7 un GOS à 4, le statut du dernier ne pouvant être déterminé. Ces sujets avaient pour la grande majorité (5/6) moins de 30 ans au moment de l'affection causale.

L'espérance de vie moyenne des patients en état végétatif depuis un mois est de 3 à 5 ans chez l'adulte. Il est difficile de savoir si cette réduction d'espérance de vie n'est pas liée à des soins moins agressifs chez ces patients, en cas de complications. Mais lorsque l'état végétatif a déjà perduré depuis plusieurs mois, la durée de vie peut être beaucoup plus longue (jusqu'à 25 ans).

Signalons également que compte tenu du caractère péjoratif du terme végétatif et du nombre croissant de publications démontrant que certains de ces sujets ne sont probablement pas dénués de capacités intellectuelles, Laureys et al. (Laureys et al., 2010) proposent le terme de syndrome d'éveil non répondant (Unresponsive Wakefulness Syndrom ou UWS) pour caractériser cette population de patients. Ce terme est purement descriptif et rend compte de patients éveillés mais ne montrant pas de comportements volontaires adaptés à des stimulations. Ce terme ne préjuge pas de la possibilité, pour certains de ces sujets, d'être animés de cogitations conscientes internes insoupçonnables cliniquement.

b) Etat de conscience minimale (MCS):

A côté des états végétatifs, certains patients, dont l'état clinique général est relativement proche, vont manifester, de façon équivoque, mais limitée et intermittente, des signes de reprise de conscience d'eux-mêmes ou de leur environnement (Giacino et al., 2002). Ces sujets sont alors dits en état de conscience minimale. La mise en évidence de ces signes de conscience peut être plus ou moins facile. Ces signes peuvent aller d'un léger mouvement d'un doigt ou d'une fixation oculaire très transitoire mais suffisamment soutenue (pour lesquels le but des examens répétés et approfondis sera d'établir une relation causale entre un stimulus déclenchant et l'apparition de ces comportements), à des réponses verbales adaptées, auquel cas, le diagnostic devient aisé.

Les signes cliniques pouvant conduire à un diagnostic d'état de conscience minimale sont listés ci-dessous (Giacino et al., 2002):

Critères diagnostiques de l'état de conscience minimale:

- 1 Obéit à des commandes simples
- 2 Réponses oui/non par gestes ou verbalement (indépendamment de leur fiabilité)
- 3 Verbalisation intelligible
- 4 Comportements moteurs ou affectifs survenant de façon adaptée à un stimulus environnemental et non attribuables à des activités purement réflexes. Respect d'un des items ci-dessous:

-Episodes de pleurs, de sourires ou de rires adaptés en réponse à un stimulus émotionnel visuel ou verbal mais pas en réponse à des stimuli neutres.

-Vocalisations ou gestes qui surviennent en relation directe avec le contenu linguistique de questions.

-Atteint les objets d'une façon qui démontre une relation claire entre la position de l'objet et la direction du mouvement réalisé.

-Touche ou tient des objets d'une manière adaptée à leur taille et à leur forme

-Poursuite oculaire ou fixation appuyée survenant en réponse directe à un stimulus mobile ou saillant.

Bien que les patients en état de conscience minimale puissent répondre à plusieurs critères ci-dessus, certains ne montrent qu'un seul des comportements listés, rendant le

diagnostic d'autant plus difficile. D'autre part, le diagnostic d'état de conscience minimale repose sur l'observation de comportements en réponse à des stimulations extérieures. Ces réponses reposent sur des aptitudes physiques souvent limitées, dans cette population de sujets, pouvant conduire à sous-estimer le niveau de conscience de ces sujets. De la même façon, il n'est pas toujours aisé de distinguer, chez ces sujets minimalement répondants, ce qui tient de l'altération du niveau de conscience de ce qui tient à une éventuelle aphasie, apraxie, agnosie, à d'éventuelles déficiences sensori-motrices ou à une perte d'initiation.

Plus récemment, certains auteurs (Bruno et al., 2011) ont dissocié, au sein des patients en état de conscience minimale (MCS), des patients dits MCS- et MCS+ distincts par la possibilité, dans le second cas, d'intégrer les informations verbales pour développer leurs comportements, ce qui n'est pas le cas des sujets MCS-. En effet, ces derniers ne répondent simplement qu'à des stimulations externes non verbales (poursuite oculaire, manipulation d'objets déclenchée par un contact sensitif, réponses motrices automatiques, localisation de stimuli nociceptifs, réponse émotionnelle adaptée à des stimuli présentés visuellement). De façon intéressante et assez logiquement, les patients MCS- ont une réduction du métabolisme cérébral dans les aires impliquées dans le traitement des informations langagières. La question qui se pose, toutefois, est celle de savoir si ces deux populations de patients ont un niveau de conscience différent, ou un niveau de conscience identique et des troubles phasiques uniquement, dans le cas des MCS-.

c) Vers une nécessité d'améliorer la fiabilité du diagnostic des états de conscience altérée :

Etablir un diagnostic fiable d'état végétatif ou d'état de conscience minimale est fondamental car ces deux entités cliniques ne partagent pas le même pronostic (Luauté et al., 2010). Les patients en état de conscience minimale ont la possibilité de récupérer des capacités fonctionnelles sur une durée plus longue, avec une incapacité moindre à un an, que les sujets en état végétatif. Dans les deux cas, par contre, plus la durée pendant laquelle les sujets n'évoluent pas est longue, plus les chances d'une bonne récupération sont faibles. D'autre part, une détection fiable de signes de conscience chez un patient est très importante pour le patient lui-même, ses proches, les soignants ainsi que pour prendre des décisions médicales fiables quant aux ressources à allouer et aux traitements, plus ou moins invasifs, à

instituer. Evaluer un patient avec un désordre de la conscience est une grande responsabilité qui implique le plus grand sérieux et la plus grande application (Racine et al., 2010).

Malheureusement, les taux d'erreurs diagnostiques sont estimés à environ 40%. En effet, Schnakers et al. (Schnakers et al., 2009) comparant, le diagnostic établi par l'équipe soignante à celui obtenu à l'aide d'échelles comportementales très spécialisées comme la CRS-R (Coma Recovery Scale Revised), montrent qu'un grand nombre d'erreurs diagnostiques sont évitées en utilisant les échelles spécialisées. En effet, les diagnostics retenus chez 103 patients par l'équipe soignante étaient de 44 VS, 41 MCS et 18 patients avec doute diagnostique. En utilisant la CRS-R, sur les 44 patients considérés VS, 18 étaient MCS. Sur les 41 patients considérés MCS, 4 étaient sortis de l'état de conscience minimale et sur les 18 incertitudes, 16 étaient MCS pendant que 2 étaient VS. Le taux d'erreurs diagnostiques, parmi les VS, était donc de 41% avec pour principaux signes cliniques de conscience qui avaient échappé à l'équipe soignante : la fixation et la poursuite visuelle. Plusieurs raisons (Gill-Thwaites, 2006) ont été identifiées pour expliquer le trop grand nombre d'erreurs diagnostiques commises. Ces raisons sont les nombreuses terminologies utilisées pour décrire ces patients (syndrome apallique, démence post-traumatique...) qui finissent par égarer le clinicien, la méconnaissance des critères diagnostiques, le manque d'expertise dans la détection de signes de conscience chez ces sujets, ainsi que, le fait de ne pas prendre le temps nécessaire à un examen quasi policier (plusieurs évaluations cliniques sont indispensables compte tenu des fluctuations du niveau de vigilance chez ce type de patients). Les autres facteurs, à l'origine de ces erreurs diagnostiques, sont l'importance du nombre d'échelles cliniques utilisables pour affiner le diagnostic dans lesquelles le clinicien finit par se perdre, l'absence de prise en compte d'éventuels signes de conscience constatés par la famille ou les soignants. Enfin, la limitation des possibilités de communication de leurs cogitations conscientes, par ces patients, compte tenu des déficiences engendrées par les lésions cérébrales dont ces sujets souffrent ou, l'absence d'évaluations du patient dans au moins 2 positions (couchée et assise par exemple ce qui peut permettre parfois au sujet de répondre plus facilement à des sollicitations), peut également rendre compte de ce taux inacceptable d'erreurs. Un certain nombre de recommandations pour une optimisation de la détection de signes de conscience chez ces patients ont été rapportées et sont listées ci-dessous.

Recommandations pour l'évaluation des sujets avec troubles de la conscience:

1. Des stimulations adéquates doivent être appliquées, si besoin, pour obtenir un éveil maximal.
2. Les facteurs qui affectent l'éveil doivent être contrôlés (médications sédatives, crises épileptiques).
3. Les réponses comportementales demandées verbalement ne devraient pas inclure de réponses pouvant survenir de façon réflexe.
4. Les comportements moteurs demandés doivent être compatibles avec l'état moteur du sujet.
5. Une grande variété de comportements doit être explorée en utilisant un grand nombre d'incitations.
6. L'examen doit être conduit dans un environnement non distracteur.
7. Des réévaluations itératives sont nécessaires et doivent s'aider au mieux d'outils spécialisés (échelles validées) pour confirmer les résultats d'une première évaluation comportementale.
8. L'avis de la famille et de l'équipe soignante doit être considéré.

Afin d'essayer de réduire ce nombre de diagnostics erronés, notamment dans les situations où des troubles, en particulier phasiques, pourraient être à l'origine d'une sous-estimation du niveau de conscience, Majerus et al. (Majerus et al., 2009) proposent de présenter les items, nécessitant une compréhension ou une production verbale, de façon auditivo-verbale, visuo-verbale mais également visuo-non verbale, en imitant devant le patient le geste que l'on attend de lui et en l'incitant, également par gestes, à reproduire ce mouvement. Cette approche pourrait être très pertinente chez les sujets présentant, sur leurs imageries morphologiques, des lésions cérébrales gauches touchant les aires du langage. D'autre part, il est souhaitable de répéter les instructions puis de les simplifier en utilisant un style télégraphique avec des mots de fréquence élevée, de courte durée, et d'acquisition précoce.

Concernant la recherche d'une éventuelle poursuite oculaire, permettant d'écarter le diagnostic d'état végétatif, Vanhaudenhuyse et al. (Vanhaudenhuyse et al., 2008b) montrent que, parmi les stimuli utilisables pour l'évaluation de cette poursuite (simple objet tel qu'une balle ou une tasse, reflet de son propre visage dans un miroir, personne se déplaçant de 45° de part et d'autre d'un axe vertical centré sur le malade), le reflet du visage du patient dans un miroir est le stimulus qui produit le plus de poursuite visuelle. En effet, sur les 51 patients en état de conscience minimale évalués, 38 patients montraient une poursuite visuelle et parmi ces 38 patients, 36 poursuivaient le miroir. Il est intéressant également de noter que, dans 2 cas, c'est le mouvement d'une personne qui déclenchait la poursuite. D'autre part, 11 patients ne suivaient qu'un seul des 3 stimuli : le miroir. Parmi les patients qui n'avaient aucun suivi, 5 ne clignaient pas à la menace traduisant probablement un trouble visuel.

Il convient, également de signaler un certain nombre de comportements qui sont discutés pour le diagnostic d'état végétatif ou de conscience minimale. Il s'agit de la fixation oculaire et du clignement à la menace qui sont considérés par certains (Giacino et al., 2002 pour la fixation oculaire; The Multi-Society Task Force on PVS, 1994; Royal College of Physicians, 2003), et pas par d'autres (Giacino et al., 2002 pour le clignement à la menace), comme des signes en faveur d'un état de conscience minimale. A cet égard, deux études méritent d'être présentées. La première (Bruno et al., 2010) s'est attachée à comparer des sujets végétatifs, sans ou avec fixation oculaire. Les auteurs montrent, en tomographie à émission de positons, qu'il existe une réduction de métabolisme cérébral dans un réseau thalamo fronto-temporo-pariétal bilatéral chez ces deux populations de sujets, par rapport à des contrôles, mais sans différence métabolique entre elles. De la même façon, en termes de connectivité fonctionnelle avec les aires visuelles primaires et secondaires (V1 et V2), il n'existait pas de différence entre les deux groupes de patients, avec ou sans fixation oculaire. Il n'existait pas de différence, non plus, dans la réapparition d'une communication fonctionnelle entre ces deux groupes de sujets. Il faut toutefois considérer ces résultats avec une certaine méfiance compte tenu du faible nombre de sujets explorés (10), de l'étiologie anoxique et du délai d'au moins 6 semaines par rapport au début de l'anoxie c'est-à-dire chez des patients dont les chances de récupération étaient très faibles. Nous considérons, pour notre part, ce signe comme un signe de conscience minimale.

Concernant le clignement à la menace, Vanhaudenhuyse et al. (Vanhaudenhuyse et al., 2008a) ont comparé le devenir de sujets végétatifs, avec (46 patients) et sans clignement à la menace (45 patients), et ont montré qu'il n'existait pas de différence significative dans la

réapparition d'autres signes de conscience, entre ces deux groupes. Toutefois, il faut, de nouveau, être prudent puisqu'il n'est pas exclu que les sujets avec clignement à la menace puissent être minimalement conscients et, malgré tout, stagner dans cet état de conscience. Pour notre part, nous ne considérons pas ce signe comme un signe de conscience mais, en sa présence, nous sommes très attentifs à d'autres signes qui pourraient nous orienter vers le diagnostic d'état de conscience minimale.

Nous avons également publié, un certain nombre de recommandations sur l'examen clinique des patients avec troubles de la conscience, en soulignant son importance capitale mais également ses limites (voir appendice 1).

B) Principaux potentiels évoqués considérés :

Compte tenu de leur utilisation extrêmement large et de leur notoriété, nous décrirons très sommairement les caractéristiques des principaux potentiels évoqués explorés dans ce travail.

a) La négativité de discordance (MMN) :

La MMN a été découverte par Näätänen en 1978 (Näätänen et al., 1978). Cette négativité, avec une topographie fronto-centrale sur le scalp, est générée par la survenue, de façon aléatoire, d'un stimulus rare, dans un contexte de répétition d'un stimulus fréquent (paradigme « oddball ») comme l'illustre la figure 2. Ces stimuli peuvent être des sons. Dans ce cas, le son rare se différencie du son fréquent, par, au moins, une caractéristique physique (intensité, fréquence, durée, localisation spatiale...). La latence de cette MMN se situe entre 100 et 250 ms après le début du changement, et diminue avec l'augmentation de différence entre sons rares et fréquents. Son amplitude augmente, de façon linéaire, avec le logarithme de la différence de fréquence entre les 2 sons. Elle augmente, également, avec le nombre de caractéristiques physiques qui distinguent les sons rares et fréquents. Par ailleurs, l'amplitude de la MMN est d'autant plus ample que la probabilité d'apparition du stimulus rare (probabilité séquentielle ou nombre de déviants/ nombre de standards) est faible et que deux stimuli rares consécutifs sont séparés par des durées plus longues (probabilité temporelle). En effet, si le déviant survient de façon trop fréquente, il laisse, lui-même, une trace mnésique aboutissant à une réduction d'amplitude de la MMN. D'autre part, le SOA séparant les standards ne doit pas être trop important sous peine, de voir s'atténuer la trace mnésique laissée par le son standard (Sabri and Campbell, 2001). Fait capital, la MMN apparaît en

dehors du champ de l'attention (l'attention du sujet étant d'ailleurs souvent dirigée vers une tâche intercurrente non auditive dans le paradigme « oddball »). Ainsi, l'amplitude de la MMN reste la même que le sujet prête, ou non, attention au déviant (Sussman et al., 2003). Sa polarité s'inverse autour de la scissure de Sylvius.

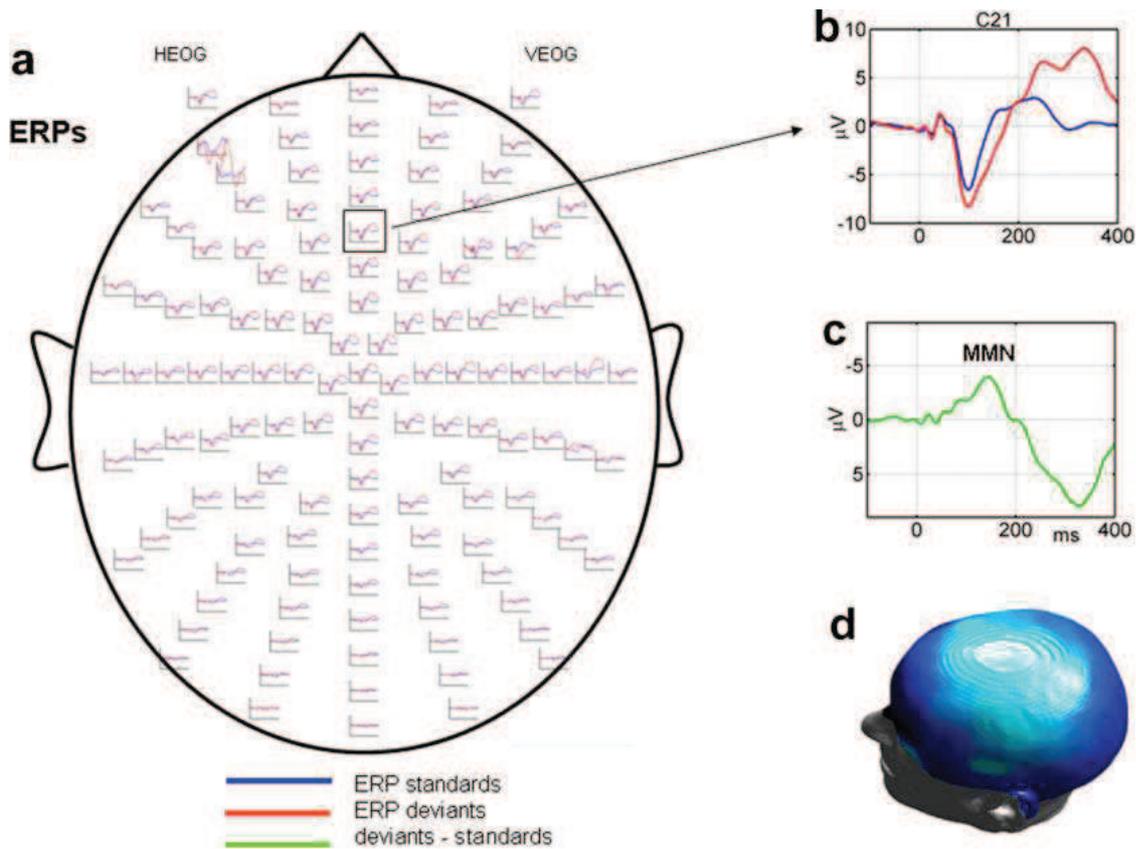


Figure 2 : Négativité de discordance : évoquée par deux sons de fréquence différente : un fréquent (1000 Hz) en bleu, un rare (2000 Hz) en rouge sous plusieurs électrodes sur le scalp (a), sous une électrode frontale (b). La différence des potentiels évoqués par les déviants et les standards fait apparaître la MMN (c) dont on peut observer la topographie frontale sur le scalp en bleu clair (d). D'après (Garrido et al., 2007)

Trois générateurs de cette MMN ont été identifiés : deux localisés au niveau de chaque cortex auditif (figure 3) et un en frontal droit dont les latences d'intervention semble

en faveur d'une participation plus rapide des générateurs temporaux, par rapport au générateur frontal (Rinne et al., 2000).

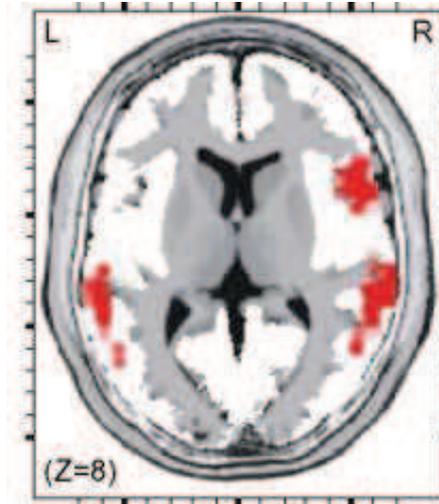


Figure 3 : Générateurs temporaux de la MMN (figure reprise de Marco-Pallarés et al., 2005) reconstruits par un logiciel de reconstruction de sources et présentés sur une coupe cérébrale axiale (en rouge).

La MMN peut être obtenue dans d'autres canaux sensoriels que l'audition (visuel, olfactif, sensitif). Elle apparaît lorsque l'on soustrait des réponses évoquées par les sons rares celles évoquées par les sons fréquents. Ce qu'il faut bien comprendre, c'est que cette onde ne correspond pas seulement au fait que les 2 sons, fréquents et rares, ont une caractéristique ou une probabilité d'occurrence différente ce qui peut, en soit, générer des différences notamment dans la fenêtre temporelle de la N1 (modèle de l'habituation (May and Tiitinen, 2010)). Mais, cette MMN correspond surtout au fait que, la répétition du son fréquent a permis l'élaboration d'une trace mnésique et un certain degré d'anticipation auditive du son fréquent, que le son rare vient violer. Cette violation aboutit à une discordance entre ce qui était attendu (le son fréquent) et ce qui se passe réellement (l'occurrence du son rare) (Garrido et al., 2009). Une des meilleures illustrations de ce phénomène est la possibilité de générer une MMN par l'omission d'un son. Cette dernière théorie dite du codage prédictif (Wacongne et al., 2011; Winkler, 2007) a été modélisée récemment (Changeux et al., 2012). Pour cela, les auteurs utilisent deux colonnes thalamo-corticales spécialisées chacune dans le traitement d'un son de fréquence donnée (800 et 1600 Hz). La mémoire à court terme auditive permet, à

des neurones prédictifs situés dans les couches supragranulaires du cortex auditif primaire, d'extraire les caractéristiques des sons rencontrés et les règles temporelles qui les lient ainsi que, d'émettre des prédictions sur le futur auditif immédiat. Ces prédictions sont envoyées à des neurones spécifiques d'un son de fréquence donnée de la couche 4 sous la forme de connexions inhibitrices (GABA). Ces neurones reçoivent, par ailleurs, les informations auditives du thalamus via des connexions excitatrices. Lorsque son anticipé et son effectif sont superposables, aucune erreur de prédiction n'est détectée et aucune MMN n'apparaît. Lorsque son anticipé et effectif diffèrent, une erreur de prédiction est générée qui va aboutir, d'une part, à la genèse de la MMN et d'autre part, à la modification, via des récepteurs NMDA, de la trace mnésique de la régularité auditive restée, jusque-là, inviolée. Les auteurs montrent que ce modèle rend compte des grandes propriétés de la MMN et affaiblit la théorie de l'habituation, sans toutefois exclure complètement sa participation dans certains paradigmes de genèse de MMN. En effet, en MEG, ces auteurs utilisent un paradigme oddball constitué de répétitions (AB) de 2 sons : A et B de fréquence différente (durée=50ms, SOA=200ms) avec, dans 10% des cas, l'apparition de doublets AA. Ces paires de sons sont séparées par des intervalles de 10 secondes de façon à rendre les mécanismes d'habituation de neurones auditifs d'ordre supérieur capables de s'habituer aux répétitions AB négligeables. Les auteurs montrent qu'une MMN est générée par les doublets AA comme l'avait prédit la théorie du codage prédictif et infirme la théorie de l'habituation qui prédisait l'absence de MMN générée par ces doublets AA, constitués de répétition du même son A.

Enfin, cette MMN est dépendante des récepteurs N-méthyl D-aspartate ou NMDA (réduite par antagoniste récepteur NMDA) comme l'ont joliment montré Javitt et al. (Javitt et al., 1996) chez le singe.

b) L'onde P300 :

L'onde P300 est une onde positive qui survient lorsqu'un sujet a détecté un stimulus attendu et imprévisible. Elle a été découverte, en 1965, à la fois par l'équipe de Sutton (Sutton et al., 1965) et celle de Desmedt (Desmedt et al., 1965). Le protocole le plus utilisé pour mettre en évidence cette P300 est, comme pour la MMN, le paradigme « oddball ». Mais ici, le sujet doit porter son attention sur la stimulation rare en réagissant, à cette stimulation, soit par la réalisation d'un geste moteur (pression sur une touche d'un clavier d'ordinateur), soit

par la réalisation d'une opération cognitive déterminée (par exemple comptage des stimuli rares).

L'onde P300 est la composante positive qui apparaît approximativement 300 ms après la stimulation rare (d'où son nom). Très rapidement, il est apparu que l'onde P300 n'était pas un phénomène monolithique mais que l'on pouvait distinguer deux composantes de signification fonctionnelle différente : l'onde P3a et l'onde P3b (Hansenne, 2000) comme l'illustre la figure 4.

L'onde P3a présente une distribution frontocentrale sur le scalp et une latence comprise entre 220 et 280 ms. Elle apparaît lorsqu'une stimulation provoque chez un sujet un effet de surprise, sans pour autant, que ce dernier ait à accomplir une tâche de discrimination. Elle apparaît aussi, en cas de discrimination du stimulus mais, dans ce cas, elle est suivie de l'onde P3b. Son amplitude est liée au caractère de nouveauté du stimulus et elle s'habitue rapidement au fil du temps. Squires et al. (Squires et al., 1975) ont isolé cette onde de l'onde P3b lorsque les sujets étaient distraits de la tâche de discrimination d'un protocole « oddball » parce qu'ils devaient lire un livre. Ils ont suggéré que cette onde représentait un indice de l'évaluation automatique du stimulus et qu'elle était le reflet de l'attraction automatique de l'attention exogène par un stimulus saillant. Le caractère très automatique de cette onde est bien mis en évidence par Muller-Gass et al. (Muller-Gass et al., 2007). En effet, les auteurs soumettent leurs sujets à une tâche de discrimination visuelle avec 2 niveaux de difficulté différents (facile et difficile) pendant qu'ils écoutent un paradigme oddball auditif classique avec deux déviants (+10 dB et -20 dB par rapport au standard). Ils montrent alors qu'une P3a est générée par les 2 déviants auditifs, de façon identique, quelle que soit la difficulté de la tâche de discrimination visuelle.

Allant plus loin, d'autres auteurs ont souligné la possibilité de P3a différentes les unes des autres (Polich, 2007). Certaines comme nous l'avons déjà évoqué en tant qu'ondes précédant la P3b, d'autres en tant qu'ondes générées par la nouveauté (dites P3 novelty) c'est-à-dire par ce que l'on nomme un distracteur autrement dit par exemple la survenue inattendue et imprévisible d'un carré de couleur bleue au sein d'un oddball consistant à répondre à des cercles de couleur bleue déviants, de diamètre discrètement plus grand que les cercles de couleur bleue standard (Conroy and Polich, 2007). Enfin, d'autres déclenchées par le fait de devoir inhiber sa réponse à un stimulus dites NoGo-P3. La NoGo-P300 est ainsi parfaitement mise en évidence en comparant les réponses aux déviants lorsque le sujet ne devait pas

répondre à ces derniers (alors qu'il répondait aux standards) avec celles pour lesquels le sujet devait répondre aux déviants (Salisbury et al., 2004). Il s'avère que les générateurs de ces différentes P3a sont les mêmes et que les différences en termes de maximum d'amplitude, de latence et de topographie de ces différentes ondes sont simplement le fruit de différences expérimentales en termes de difficulté de la tâche demandée et de discrimination des différents stimuli (Katayama and Polich, 1998).

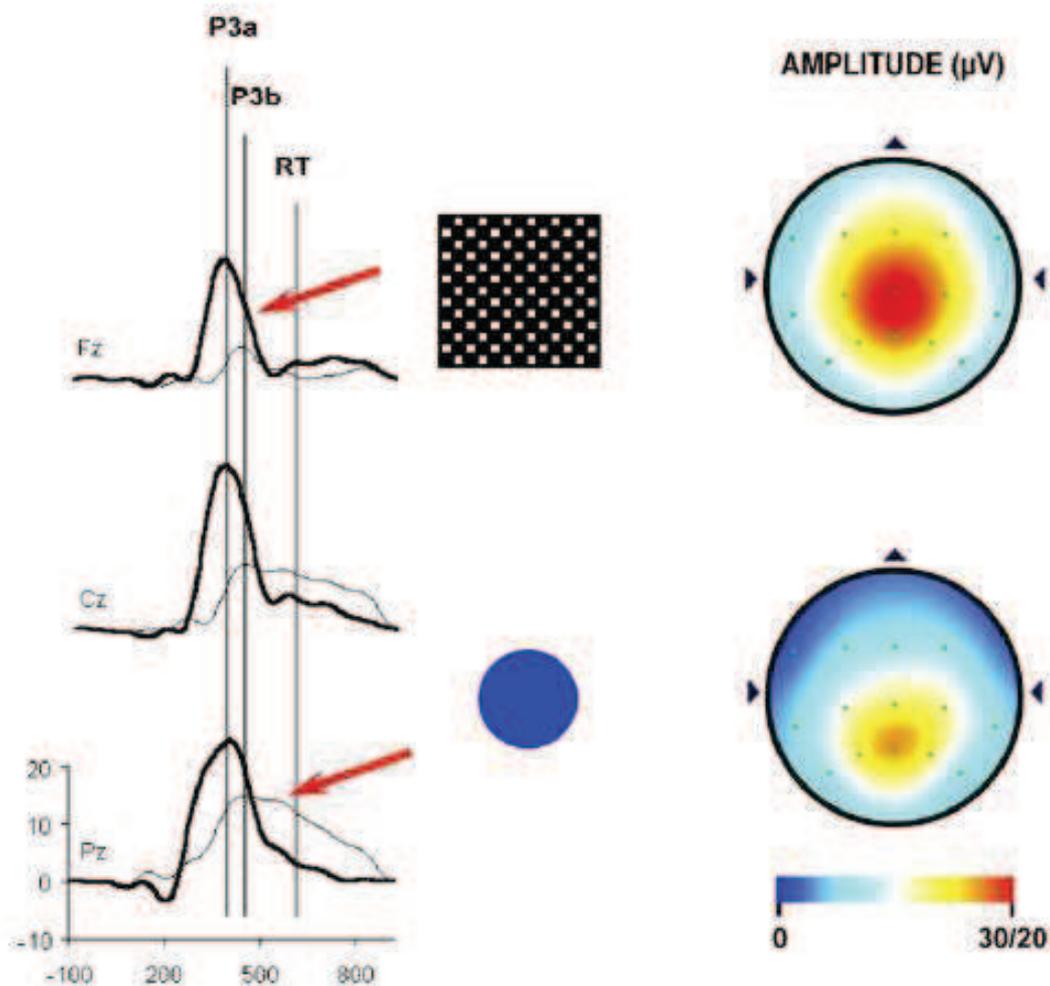


Figure 4 : Caractéristiques de(s) l'(s) onde(s) P300 : A gauche : P3a et P3b évoquées sous 3 électrodes (Fz, Cz, Pz) par un stimulus rare (rond bleu) nécessitant une réponse motrice dont les temps de réaction (RT) étaient mesurés, survenant de façon aléatoire, au sein de stimuli standard (rond rouge) avec également, survenue aléatoire de stimuli inattendus (distracteur à type de damier). Des lignes verticales passent par le maximum d'amplitude des P3a et P3b. La P3a a ici une amplitude maximale en Cz alors que la P3b a une amplitude maximale en Pz. A droite : Cartographie de scalp des ondes P3a (P3 novelty ici) et P3b apparaissant respectivement comme des positivités (en orange) centrale et pariétale (Polich, 2007). L'échelle de couleur va jusqu'à un maximum de 30 μV pour la P3a et de 20 μV pour la P3b. Figure reprise de (Polich, 2007).

La genèse de la réponse P3a semble impliquer un réseau hippocampo-préfrontal. En effet, Knight (Knight, 1996) utilise des stimulations auditives et sensitives, dans des blocs séparés, dont les standards et les déviants sont relativement proches mais avec apparition, de façon aléatoire, de stimuli très différents qui vont générer une P3a. Knight montre alors une réduction nette de l'amplitude de la P3a chez des sujets présentant des lésions unilatérales de l'hippocampe postérieur d'origine vasculaire. Cette réduction de la P3a est accompagnée d'une réduction nette de la réponse sympathique cutanée à un choc électrique. Ces lésions n'ont aucun impact sur la P3b. Ainsi, l'hippocampe semble être impliqué, de façon claire, dans la détection de la nouveauté et l'attraction automatique de l'attention par cette nouveauté.

De son côté, l'onde P3b présente une distribution centro-pariétale et une latence plus longue (entre 310 et 380 ms). Le caractère imprévisible d'un stimulus n'est pas suffisant pour faire apparaître une P3b. Il faut encore que le sujet y fasse attention où qu'il doive y répondre. Ainsi, la P3b serait le reflet de la prise de conscience du stimulus rare sur lequel une tâche sera réalisée et pour lequel la mise en mémoire sera facilitée. Concernant l'amplitude de cette P3b, celle-ci dépend, non seulement, des caractéristiques du stimulus rare (valence émotionnelle, étendue des différences de caractéristiques avec le stimulus fréquent) mais surtout des probabilités globale (par rapport à l'ensemble des stimuli rares et fréquents) et locale (c'est-à-dire le nombre de sons standard qui précèdent une cible) d'apparition de ce stimulus rare. Plus ces deux probabilités sont faibles, plus l'amplitude de la P300 sera grande. Découlant de ces caractéristiques, il semble que le déterminant majeur de l'amplitude de la P300 soit l'intervalle de temps séparant deux cibles successives. En effet, Gonsalvez et al. (Gonsalvez and Polich, 2002) montrent, en utilisant une probabilité globale de la cible constante, un nombre variable de 0 à 3 stimuli standard avant la cible et un intervalle interstimulus de 1, 2 ou 4 secondes, que l'amplitude de la P300 est d'autant plus importante qu'à la fois le nombre de standards précédant la cible et l'intervalle interstimulus sont grands (autrement dit que l'intervalle séparant deux cibles est grand avec toutefois un effet plafond autour de 8 secondes pour cet intervalle). Concernant la latence de la P300, les auteurs montrent que celle-ci est d'autant plus courte qu'un nombre élevé de standards a précédé le déviant et que l'intervalle interstimulus est plus court.

Les autres déterminants de l'amplitude de la P3b tiennent aux exigences de la tâche (c'est-à-dire aux ressources attentionnelles qui restent disponibles pour se focaliser sur le

stimulus rare soit du fait d'une difficulté de discrimination de la cible, soit du fait de la réalisation d'une tâche intercurrente) et à l'état du sujet (vigilance et motivation du sujet).

Sur le plan fonctionnel, deux écoles s'affrontent pour rendre compte de la P300. Polich et Donchin (Donchin and Coles, 1988; Polich, 2007) rendent compte de la P300 comme un marqueur de mise à jour de la mémoire de travail. En effet, la mémoire de travail garde une trace mnésique du stimulus standard. Au moment de l'apparition d'un stimulus nouveau, le caractère déviant de ce stimulus déclencherait l'attraction automatique de l'attention exogène vers ce stimulus, pour l'analyser, et, s'il est découvert qu'il est différent du stimulus maintenu jusque-là en mémoire de travail, celle-ci est mise à jour avec ce nouveau stimulus. Pour Polich, la P300 serait, ainsi, le témoin d'une inhibition diffuse des autres stimuli, au cours du traitement du stimulus rare puis d'une inhibition des autres informations, lors de la mise à jour de la mémoire de travail. Ces 2 étapes d'inhibition diffuse successive aboutiraient respectivement à l'émergence de la P3a puis de la P3b. A l'inverse, Verleger et al. considèrent la P3b comme le témoin d'un lien entre une information perceptive et la réponse motrice ou mentale qui lui est associée ainsi que comme le témoin, à la fois, d'un contrôle d'une bonne association perception-réponse et de la bonne réalisation de la réponse. Pour en arriver à cette conclusion, Verleger et al. (Verleger et al., 2005) utilisent un paradigme auditif et visuel dans lequel un A ou un B (pour le paradigme visuel) ou un son fort ou faible (pour le paradigme auditif) peuvent apparaître d'un côté ou de l'autre d'une croix de fixation. Les sujets devaient alors réaliser une réponse motrice de la main gauche pour le A et le son fort quel que soit le côté d'apparition du A ou du son fort (droit ou gauche) et, de la même façon, de la main droite pour un B ou un son faible. Les auteurs montrent que l'amplitude de la P3b à la cible, sous Pz, est la même en réponse moyennée, que ce soit, par rapport au début du stimulus (stimulus-locked) que, par rapport au temps de réaction (response-locked). Ceci est vrai, également, que ce soit en considérant l'ensemble des temps de réaction ou en considérant les quartiles de ces temps de réaction. Les auteurs montrent également que la latence au pic de la P3b est, à la fois, d'autant plus éloignée du début du stimulus ou du début de la réponse motrice, que les temps de réaction sont lents. Ces résultats sont en faveur du fait que les processus reflétés par la P300 siègent à égale distance du stimulus et de la réponse qui est apportée à ce stimulus et donc créent des liens stimulus-réponse. Autrement dit, ces résultats, à la fois en latence et amplitude, sont très en faveur d'une P3b comme intermédiaire entre une étape perceptive du stimulus et une étape de réponse à ce stimulus.

Une des autres questions qui se pose est celle des liens entre P3b et conscience. Compte tenu de ce que nous avons signalé plus haut, ces liens semblent être forts. Toutefois, les résultats observés par certains auteurs pourraient contester cette association. Ainsi, Brazdil et al. (Brazdil et al., 1998) ont utilisé des paradigmes oddball visuels consistant à discriminer la lettre majuscule O (à la fois par une réponse motrice et une tâche de comptage mental) au sein de répétitions de la lettre majuscule X. Deux conditions étaient explorées : une condition consciente pendant laquelle l'ensemble des lettres étaient présentées de façon consciente et une condition non consciente pendant laquelle certains des stimuli (lettres fréquente X et lettre rare O) étaient présentés de façon subliminale. Les auteurs ont montré alors qu'une onde ayant une répartition sur le scalp comparable à celle d'une P3b apparaît également lorsque la lettre O n'a pas été vue consciemment, même si cette onde est d'amplitude plus faible dans la condition non consciente. Même si ces résultats sont intéressants, il faut toutefois remarquer que dans cette étude les stimuli rares et fréquents n'étaient pas interchangés au cours des blocs de stimulation. D'autre part, la présentation subliminale impliquée exactement les mêmes stimuli que ceux utilisés dans la version consciente du paradigme. De ce fait, cette P3b subliminale pourrait tout simplement être le fruit d'un simple apprentissage perceptif. De plus, les mêmes auteurs utilisent le même paradigme chez des épileptiques implantés et montrent que les régions activées par la P3 subliminale restent limitées aux régions mésiotemporales bilatérales et temporal latéral gauche ainsi qu'aux régions frontales internes et orbitofrontales gauches à la différence de la P3 consciente qui active de façon bilatérale les mêmes régions en y ajoutant les cortex préfrontaux dorsolatéraux (Brazdil et al., 2001). Par conséquent, cette P300 subliminale ne peut être considérée comme l'équivalent d'une P300b mais pourrait du fait de ces générateurs rester compatible avec une P3a.

De leur côté, Bernat et al. en utilisant un paradigme oddball passif constitué uniquement de stimuli subliminaux (mots : gauche et droit) montrent qu'il est possible de déclencher l'apparition d'une P3 (probablement une P3a) inconsciente. De façon intéressante, la relation entre l'amplitude de cet effet et le d-prime, un marqueur de prise de conscience dérivé de la théorie de la détection du signal (Green and Swets, 1966), est inversement corrélée dans une zone de d prime pour laquelle aucune prise de conscience objective (évaluée par une tâche en choix forcé sur les stimuli présentés de façon non consciente) n'est constatée prouvant bien ainsi le caractère parfaitement inconscient de cet effet qui pourrait être en lien avec le fait que la prise de conscience d'une information même très sommaire viendrait inhiber le traitement inconscient de cette information (Bernat et al., 2001).

Même si ces résultats sont intéressants malgré leur caractère parfois critiquable (au moins pour le premier), d'autres auteurs ont clairement montré que seule la P300 (notamment la P3b) avait une amplitude évoluant de façon parallèle (c'est-à-dire sinusoïdale) à la conscience subjective faisant de ce marqueur, un marqueur très spécifique de conscience (Del Cul et al., 2007; Sergent et al., 2005).

Concernant les générateurs de cette onde P300, Mantini et al. (Mantini et al., 2009), afin d'isoler ces derniers, utilisent une acquisition EEG/IRMf pendant que les sujets sont en train de réaliser un oddball visuel avec pour tâche de compter mentalement les déviants. Ces auteurs montrent que les régions cérébrales dont l'activité est corrélée à l'évolution de la P300 au cours du temps sont multiples et comprennent les gyri frontaux supérieurs et moyens bilatéraux, les gyri précentraux bilatéraux, les lobules pariétaux inférieurs bilatéraux, le gyrus temporal moyen bilatéral, l'insula bilatérale, les régions médianes (gyrus frontal médial, aire motrice supplémentaire, gyrus cingulaire antérieur, précunéus, cunéus), le putamen droit ainsi que le cervelet (figure 5). Parmi ces générateurs, il semble que les jonctions temporo-pariétales, notamment droites, soient tout particulièrement importantes pour la genèse d'une P3b. En effet, Verleger et al. (Verleger et al., 1994) examinent à l'aide de 2 paradigmes oddball des patients ayant soit des lésions temporo-pariétales droites, soit des lésions pariétales droites, soit des lésions frontales droite ou gauche. Les auteurs montrent que seuls les patients avec lésions temporo-pariétales droites ont des P3b diminués d'amplitude (surtout en présentation auditive) et ne montrent pas la classique majoration d'amplitude de P3b sous Pz par rapport à Fz et Cz (dans les deux types de modalité auditive et visuelle). Il est également intéressant de noter que, dans ce travail, la P300 est réduite en regard de Fz et Cz (notamment dans la modalité auditive) chez les sujets frontaux ayant des lésions notamment droites ce qui est très cohérent avec un générateur frontal droit de la P3a.

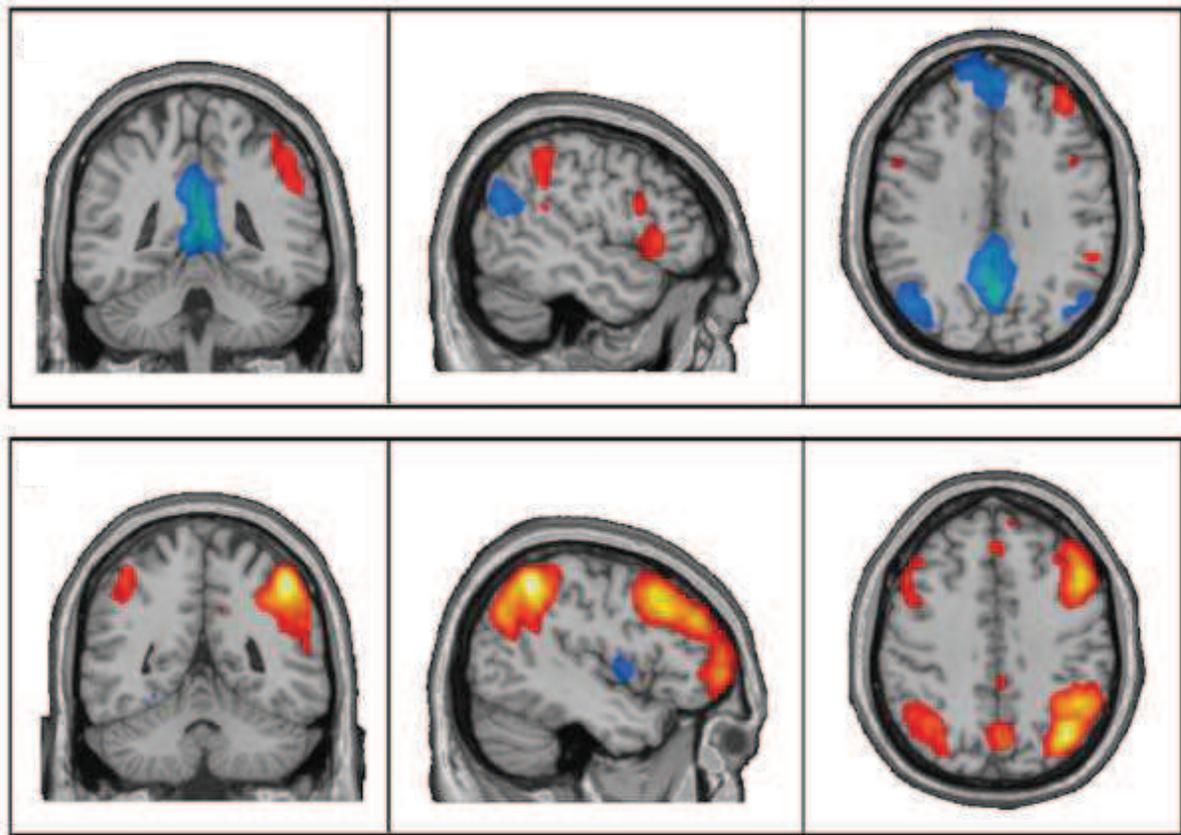


Figure 5 : Générateurs de la P3b : obtenus lors de la détection visuelle, par le sujet, de disques bleus rares, parmi des disques jaunes fréquents. Certaines de ces régions cérébrales ont leur activité qui est corrélée (en orange) et d'autres anticorrélée (en bleu) avec l'évolution de l'amplitude de la P3b au cours du temps (Figure reprise de Mantini et al., 2009). Des coupes cérébrales coronales, sagittales et axiales sont représentées de gauche à droite.

Nous constatons donc que ces trois potentiels évoqués cognitifs distinguent des processus cérébraux pouvant être automatiques (MMN, P3a) et d'autres semblant liés à la prise de conscience (P3b).

C) La quête des corrélats neuronaux de l'état conscient :

Dans notre quête des corrélats neuronaux de l'état conscient, nous allons maintenant voir comment ces potentiels évoqués cognitifs, complétés par les techniques d'imagerie fonctionnelle cérébrale, peuvent être informatifs. Nous allons ainsi, successivement, comparer les mêmes sujets, lorsqu'ils sont inconscients (coma, état végétatif, sommeil, sédation) puis conscients et appréciaient les différences constatées, en termes de potentiels évoqués cognitifs

et d'imagerie fonctionnelle cérébrale (TEP et IRM fonctionnelle), entre ces deux états (inconscient/conscient).

a) Comparaison coma/sujet conscient et état végétatif/sujet conscient :

1) Comparaison coma/ sujet conscient :

a. Approche en neurophysiologie :

De nombreux auteurs ont découvert la possibilité de déclencher, à l'aide d'un paradigme « oddball » auditif, une N1 ou une négativité de discordance, chez certains sujets comateux (Fischer et al., 1999; Kane et al., 1993, 1996; Naccache et al., 2005). Dans l'une de ces études (Fischer et al., 1999), la latence de la N100 était plus allongée et l'amplitude de la N100 et de la MMN étaient plus faibles chez les comateux que chez les sujets normaux. Par ailleurs, ces 2 marqueurs ont, de façon intéressante, chez les patients comateux, un intérêt pronostique de réveil conscient (Fischer et al., 1999, 2004; Luauté et al., 2005). Cela est également vrai pour la P300 (P3a) (Daltrozzo et al., 2007). Dans cette dernière méta-analyse, la présence d'une N100, d'une MMN et d'une P300 (P3a) était prédictive d'un retour à la conscience chez le sujet comateux avec des Odds Ratio respectivement de 2.85 [1.91-4.27], 6.53 [3.55-12.01] et 8.79 [4.88-15.83]. Il semble donc possible, que le cerveau de certains de ces sujets comateux soit, non seulement capable de traiter les sons, jusqu'à un certain niveau, mais que ces capacités de traitement soient associées à un pronostic plus favorable. La question qui se pose, malgré tout, est de savoir en quoi les structures cérébrales impliquées dans l'apparition de l'effet N100/MMN/P3a favorisent le rétablissement des mécanismes qui permettront le retour à la prise de conscience d'informations (Chennu and Bekinschtein, 2012).

D'autres auteurs (Holeckova et al., 2006) se sont proposés d'utiliser un paradigme oddball auditif, dans une version passive, dans le but d'explorer les différences de traitement, entre patients comateux et sujets sains, de surprises auditives prononcées par une voix familière ou non. Ce paradigme comprenait des déviants de même fréquence (800Hz) mais de plus courte durée (30 au lieu de 75 ms) que les standards. D'autre part, apparaissaient, de façon inattendue, des nouveautés auditives sous la forme du propre prénom du sujet prononcé par une voix familière, une voix non familière ou un stimulus non vocal épousant certaines des caractéristiques du propre prénom prononcé par une voix familière. Les auteurs montraient, chez 15 sujets sains, que le propre prénom, présenté dans ces conditions, était à

l'origine d'une N100, d'une MMN, d'une P3a dite P3novelty avec 2 phases précoce et tardive (pendant lesquelles la positivité, en topographie de scalp, semble glisser progressivement des régions frontales vers les régions pariétales). S'ensuivaient des composantes plus tardives (au-delà de 450ms après le début du propre prénom) dites négativité frontale et positivité pariétale. Ce qui distinguait le propre prénom du stimulus non vocal était l'amplitude de la P3novelty, beaucoup plus faible pour le stimulus non vocal par rapport aux stimuli vocaux. Ce qui distinguait le propre prénom prononcé par une voix familière du propre prénom prononcé par une voix non familière, était la partie tardive de la P3novelty plus ample pour la voix familière. Les composantes tardives étaient également affectées par cette comparaison : négativité frontale associée à la voix non familière et positivité pariétale associée à la voix familière. Ces deux composantes étaient attribuées, par les auteurs, comme des marqueurs de familiarité pour la négativité frontale et de reconnaissance du proche (dont la voix était utilisée) pour la positivité pariétale. Par ailleurs, les mêmes auteurs (Holeckova et al., 2008) montrent, chez dix sujets contrôles, en tomographie à émission de positons que l'écoute d'une nouveauté auditive, tel que le propre prénom, active de façon bilatérale les régions temporales, frontales inférieures et les jonctions temporo-pariétales avec une activation plus nette du gyrus frontal inférieur gauche lorsque le propre prénom est prononcé par une voix familière, par rapport à une voix non familière. Le précuneus droit et l'hippocampe gauche sont également activés lorsqu'une voix familière est utilisée. Il faut noter, dans cette dernière étude, qu'en ERPs les auteurs retrouvent la négativité frontale mais ne retrouvent plus la positivité pariétale (de l'étude précédente), de façon assez cohérente, avec le fait que, sur leurs dix sujets contrôles, 4 ne parvenaient pas à identifier l'identité de la voix familière prononçant leur propre prénom.

Ces mêmes auteurs (Fischer et al., 2008) appliquent ensuite ce paradigme (avec seulement une voix non familière pour le propre prénom) chez 50 sujets comateux (41/50 enregistrés dans le premier mois suivant l'affection causale). La MMN est alors retrouvée chez 14/50 et la P3 novelty chez 21/50 patients. 17 des 21 sujets avec P3novelty avaient ensuite un GOS>2 à 3 mois, 3 étaient décédés de cause intercurrente et 1 devenait MCS. De façon intéressante, les auteurs montrent que la P3 novelty présente une spécificité aussi bonne que la MMN (85%) pour pronostiquer le devenir à 3 mois (GOS>2 versus GOS<3 avec la catégorie état de conscience minimale incluse dans le mauvais pronostic) et une sensibilité bien meilleure (71% versus 42%). Cette spécificité était encore meilleure (96%) lorsque la P3 novelty présentait une composante tardive sous la forme d'une positivité se déplaçant des

régions frontales vers les régions pariétales avec, en contrepartie, une sensibilité plus faible (46%).

b. Approche en TEP :

Les études d'imagerie métabolique ayant comparé directement sujets comateux et sujets sains sont relativement rares. Ces études sont en faveur d'une réduction de 50 à 70% du métabolisme de la substance grise lors de comas d'origine traumatique ou anoxique (Laureys et al., 2003, 2004; Tommasino et al., 1995). Il faut toutefois remarquer que, malgré cette baisse de métabolisme, certains sujets comateux, comme nous venons de le voir, conservent la capacité à traiter les informations environnementales, au moins de façon automatique.

2) Comparaison état végétatif/sujet conscient:

a. Approche en neurophysiologie :

De la même façon que les études en imagerie fonctionnelle ayant exploré des patients comateux sont rares, les études en neurophysiologie ayant directement exploré le contraste patients en état végétatif/sujet conscient sont également éparses dans la littérature. Nous pouvons citer le travail de Marosi et al. (Marosi et al., 1993) qui a utilisé un oddball passif constitué de la répétition fréquente d'un son (click) violé par la survenue, de façon rare et aléatoire, du propre prénom du sujet. Les auteurs ont exploré 14 sujets contrôles et 17 patients végétatifs. 13/14 sujets contrôles montraient une P300 au propre prénom. Chez les malades, 11/17 montraient des réponses au propre prénom démontrant d'une part, que les sujets végétatifs étaient capables de traiter les informations jusqu'à un certain niveau et que parmi des sujets dans un même état clinique, certains étaient capables de traiter ces informations jusqu'à un niveau plus avancé que d'autres même, si ce niveau restait très automatique dans tous les cas. Remarquons, toutefois qu'il semble, dans cette étude, qu'un nombre conséquent de malades étaient probablement en état de conscience minimale (14/17).

De leur côté, Kotchoubey et al. (Kotchoubey et al., 2001) soumettent 33 patients, en état végétatif d'étiologies diverses, à 3 paradigmes oddball actifs différents utilisant soit des sons simples, soit des sons complexes, soit des voyelles. Les auteurs montrent alors la présence d'une P300 significative chez 3/33 malades avec le paradigme sons simples, 8/33

malades avec le paradigme sons complexes et 3/33 malades avec le paradigme voyelles. Les auteurs confirment les résultats de l'étude précédente et montrent, de façon intéressante, que l'absence de réponses aux sons simples n'empêchent pas la possibilité de réponses à des sons plus complexes ce qui laisse supposer que la théorie d'un traitement hiérarchique des informations du plus simple au plus complexe peut être mis en défaut dans certaines situations.

De la même façon, Jones et al. (Jones et al., 2000) se proposent d'évaluer, chez 20 patients ayant souffert de lésions cérébrales sévères d'étiologies variées et chez 14 sujets sains à l'aide de 3 paradigmes utilisant des notes de musique, la possibilité de recueillir des réponses auditives de type N1 à des sons ou de type MMN à l'omission d'un des sons d'un doublet de sons se répétant continuellement. Ces réponses sont recueillies pour au moins 2 de ces 3 paradigmes chez 14/14 sujets contrôles (13/14 pour le dernier paradigme). Chez les malades, la moitié avait des réponses similaires aux témoins dans au moins un des paradigmes. Toutefois, dans cette étude, un certain nombre des patients semblent être au moins en état de conscience minimale.

Ainsi, il apparaît que les patients végétatifs peuvent, malgré leur absence de conscience, traiter un certain nombre d'informations jusqu'à un certain niveau, de façon automatique, au même titre que des sujets conscients.

b. Approche en TEP :

Les études en tomographie par émission de positons (TEP) au ¹⁸FDG montrent qu'il existe chez des sujets végétatifs, comme chez les sujets comateux, un hypométabolisme global, d'environ 50 à 60 % par rapport à des sujets sains (Laureys et al., 2003). Ces valeurs atteignent même 60 à 70 % chez les états végétatifs permanents compte tenu de dégénérescence wallérienne et trans-synaptique associées (Laureys et al., 2004).

Allant plus loin, Laureys et al. (Laureys et al., 1999a) montrent en TEP au ¹⁸FDG que les régions les plus hypométaboliques, chez les patients végétatifs, sont un réseau d'aires cérébrales comprenant les gyri frontaux supérieurs et moyens, le gyrus frontal inférieur gauche, le lobule pariétal inférieur gauche, le gyrus temporal moyen gauche, le gyrus

temporal supérieur droit, le cortex cingulaire postérieur et le précunéus de façon bilatérale ainsi que les cortex pré et post moteurs gauches (figure 6 4)). Dans cette étude, les analyses de connectivité fonctionnelle montrent une diminution de la connectivité entre les cortex préfrontal et prémoteur gauche et le cortex cingulaire postérieur gauche. Par ailleurs, une étude en TEP au ^{18}FDG (Laureys et al., 1999b), réalisée lors de la transition d'un état végétatif à un état conscient, montre que l'hypométabolisme global (38%) demeure, par rapport à des sujets sains conscients, mais que, le retour à la conscience s'accompagne d'une augmentation du métabolisme glucidique dans certaines régions clefs à savoir le précunéus, le lobule pariétal inférieur gauche, les lobules pariétaux supérieurs, les gyri temporaux supérieur et moyen, le gyrus occipital supérieur gauche.

Les mêmes auteurs se proposent alors, de stimuler ces patients végétatifs afin de comparer les activations, ainsi déclenchées chez ces sujets, avec celles obtenues chez des sujets conscients. Ainsi, en TEP H_2^{15}O (Laureys et al., 2000), lorsque les sujets sont soumis à une écoute monaurale de sons, on observe, chez les sujets sains, une activation des cortex auditifs primaires et secondaires de façon bilatérale (aires 41 et 42 de Brodmann), une activation controlatérale de l'aire 22 de Brodmann s'étendant vers la jonction temporopariétale du sillon temporal supérieur (aires 22/40). Chez les 5 sujets végétatifs (secondairement à une hypoxie), l'activation de cette aire 22 est abolie alors que les aires 41 et 42, malgré un métabolisme de base réduit, s'activent. Il existe, par ailleurs, chez ces sujets, une altération de la connectivité fonctionnelle entre l'aire 41 controlatérale à la stimulation auditive et un réseau d'aires cérébrales comprenant l'aire 22 controlatérale et les aires 7 et 31 ipsilatérales (correspondant au précunéus et au cortex cingulaire postérieur). De la même façon, l'aire 22 controlatérale à la stimulation auditive montre une diminution de connectivité fonctionnelle avec l'hippocampe, le cortex pariétal postérieur (aire 40) et le cortex cingulaire antérieur (aire 24) controlatéraux.

De même, Laureys et al. (Laureys et al., 2002) stimulent des sujets sains et des sujets végétatifs selon le protocole d'obtention des potentiels évoqués somesthésiques par stimulation au poignet, en réglant l'intensité de stimulation de façon à ce que celle-ci soit ressentie comme fortement désagréable ou douloureuse par les témoins. Ces auteurs montrent que l'activation commune à tous les sujets concernent le thalamus controlatéral et l'aire sensitive primaire (S1) controlatérale mais que seuls les témoins présentent l'activation de l'aire sensitive secondaire (S2) controlatérale, de l'insula et des cortex pariétaux postérieurs de façon bilatérale ainsi que du cortex cingulaire antérieur ipsilatéral qui sont des régions

impliquées dans la perception et l'expérience de la douleur. Chez les patients végétatifs, S1 controlatérale est fonctionnellement déconnectée de S2 controlatérale, des cortex préfrontal, prémoteur et temporal supérieur controlatéraux ainsi que des cortex pariétaux de façon bilatérale.

Ainsi, l'ensemble de ces résultats TEP montrant un hypométabolisme ou un défaut de connectivité de certaines aires cérébrales, semble en faveur de l'implication d'un réseau d'aires cérébrales associatives interconnectées à longue distance pour la prise de conscience du caractère douloureux d'un stimulus ou de la nature d'un son. Malgré tout, les premières étapes de traitement de l'information qui sont non conscientes demeurent possibles chez les sujets en état végétatif, du fait du respect des aires primaires, comme en attestent les données en potentiels évoqués cognitifs que nous avons décrites plus haut, que ce soient chez les sujets comateux ou végétatifs.

b) Comparaison sujet à différents stades de sommeil/ sujet conscient:

1) Approche en neurophysiologie :

Cote et al. (Cote et al., 2001) se proposent de découvrir si une P300 peut être évoquée pendant le sommeil et les conditions nécessaires à l'apparition de ce potentiel. Ils utilisent pour cela, des « odd-ball paradigm » classiques dont le déviant est soit d'intensité différente (100 au lieu de 80 dB pour le standard), soit de fréquence différente (2000 au lieu de 1000 Hz pour le standard). Ils manipulent, également, la probabilité d'occurrence des déviants qui peut être de 20, 10 ou 5 %. Ils montrent qu'une P300 apparaît en sommeil paradoxal (sans différence entre tonique et phasique) seulement si, le déviant est un son plus intense et qu'il apparaît avec la plus petite probabilité d'occurrence (5%). Aucune P300 n'est obtenue en sommeil stade 2. Notons que, pendant la veille, alors que l'attention des sujets est distraite par la lecture d'un livre, seul le déviant en intensité est à l'origine d'une P300 lorsqu'il apparaît avec une probabilité de 5 ou 10%. Cette P300 est, par ailleurs, d'amplitude plus grande que celle apparue en sommeil paradoxal.

Sabri et al. (Sabri and Campbell, 2005) utilisent également un « odd-ball paradigm » constitué d'un son standard d'une durée de 55 ms et de fréquence 1000 Hz violé, dans 3,3% des cas, soit par un déviant faible (1100 Hz) soit par un déviant fort (2000 Hz). Les sons sont séparés de 150 ms. Cet enchaînement rapide des stimulations permettant que la trace

mnésique laissée par les standards (dont on sait que la durée de vie est plus courte dans le sommeil que dans la veille) ne puisse s'évanouir avant l'apparition du déviant. Les auteurs observent que, pendant la veille, l'amplitude de la MMN est, logiquement, plus ample après le déviant fort qu'après le déviant faible. Surtout, en sommeil paradoxal, seul le déviant fort parvient à faire apparaître une MMN significative. En sommeil stades 2, 3 et 4, le déviant fort est également à l'origine d'une négativité liée à la déviance (incluant probablement une MMN ainsi qu'une N350 (liée aux pointes vertex)). Notons qu'à aucun stade de sommeil une P3a (présente pendant l'éveil) n'apparaît. Une négativité tardive (reliée de façon hypothétique à une réorientation attentionnelle automatique) était présente à la veille mais également dans tous les stades de sommeil (sauf stades 3 et 4). Dans aucun des stades de sommeil exploré, le déviant faible n'était à l'origine d'effets significatifs.

De leur côté, Sallinen et al. (Sallinen et al., 1996) se proposent d'utiliser un paradigme voisin, mais avec une fréquence de chaque déviant de 1.5%, et de distinguer, dans les périodes de sommeil paradoxal : du sommeil paradoxal phasique (c'est-à-dire avec mouvements oculaires rapides) et du sommeil paradoxal tonique (sans mouvements oculaires rapides). Ces deux types de sommeil paradoxal étant en rapport avec une présence de rêves plus importante dans le sommeil paradoxal phasique que tonique. Par rapport à la veille où les sons sont écoutés alors que les sujets sont en train de lire, les auteurs ne retrouvent pas de négativité de discordance en sommeil paradoxal mais montrent qu'une P300 est retrouvée, de la même façon, pendant la veille qu'en sommeil paradoxal. D'autre part, le traitement des déviants et (notamment du déviant large) est plus approfondi en sommeil paradoxal tonique que phasique (onde P210 et P300 plus amples) ce qui est cohérent avec le fait que le sujet, absorbé par ses rêves, soit moins enclin à traiter des stimuli externes.

Utilisant un autre type de stimuli, Perrin et al. (Perrin et al., 1999) entreprennent, également, de s'intéresser aux possibilités de traitement du signal auditif pendant le sommeil. Ils utilisent, pour cela, le propre prénom du sujet. L'intérêt du propre prénom, c'est qu'il est, par nature, saillant pour tout un chacun, et donc capable de générer, chez un sujet, une P300 sans que le sujet n'ait à réaliser une tâche sur ce stimulus (Berlad and Pratt, 1995). La combinaison du propre prénom à 7 autres prénoms, survenant de façon égale, permet de s'assurer que les différences d'amplitude de la P300 seront liées au traitement de la signification du stimulus, et non, à des différences de catégorie sémantique, de probabilité d'occurrence ou encore d'habituation. Les sujets sont donc stimulés par des séries de 10 répétitions de 8 prénoms équiprobables (dont le prénom du patient). Les stimulations

comprennent ainsi, 4 séries de 80 prénoms avant le coucher (2 en condition passive et 2 en condition active dans lesquelles le sujet doit compter le nombre de fois où son prénom est prononcé) puis pendant le sommeil (les sujets sont alors stimulés toutes les 30-40 minutes avec des séries de 80 prénoms). Les stades de sommeil sont évalués selon les critères de Rechtschaffen et Kales (Rechtschaffen and Kales, 1968). Pendant la veille, en condition passive, l'énonciation du propre prénom génère une P300 d'amplitude statistiquement plus élevée et de latence statistiquement plus courte que celle générée par les autres prénoms. En condition active, la P3 est même encore plus ample et de latence encore plus courte, que dans la condition passive.

Cette étude montre qu'il existe, pendant le sommeil lent léger et le sommeil paradoxal, une détection de la signification du stimulus, pour le sujet lui-même (présence d'une P300 plus ample au propre prénom qu'aux autres prénoms). En effet, pendant le stade 2, l'écoute des prénoms, quels qu'ils soient, déclenchent deux composantes biphasiques successives N2/P3 (ou N350/P450) et N3/P4 (ou N550/P900) réalisant un K complexe. Ces 2 ondes biphasiques évoluent différemment. La composante N3/P4 reste sensiblement la même, quel que soit le prénom entendu, alors que la composante N2/P3 et, notamment, la partie positive P3 est d'amplitude plus élevée lors de l'écoute du propre prénom que lors de l'écoute des autres prénoms. Ainsi la première partie biphasique du K complexe semble traduire un traitement de l'importance intrinsèque du stimulus pour le sujet lui-même (équivalent de la P3 de la veille) tandis que la partie tardive du K complexe semble en relation avec la détection de la nouveauté ainsi qu'avec le caractère saillant du stimulus, et présente, par ailleurs, une habituation rapide. Les potentiels évoqués cognitifs, lors du sommeil paradoxal, semblent avoir une morphologie similaire avec ceux de la veille passive, en particulier, une P300 au propre prénom est retrouvé comme dans la veille passive.

Utilisant un autre potentiel évoqué cognitif : l'effet N400 qui traduit la détection d'une incongruence sémantique entre deux mots (luge-abeille versus luge-neige ou ruche-abeille par exemple), la même équipe (Perrin et al., 2002) montre que la détection de l'incongruence se poursuit pendant le sommeil lent léger (stade 2 sans K complexes) et le sommeil paradoxal avec, toutefois, des différences notables par rapport à l'éveil. En effet, les sujets éveillés ont normalement un effet N400 plus ample pour les non mots et les vrais mots qui suivent un non mot (amorce) que pour les mots sémantiquement incongruents. En sommeil stade 2, l'effet N400 est identique pour les trois types de mots précédents. En sommeil paradoxal par contre, les non-mots ne sont pas détectés contre incongruents contrairement aux mots amorce et

sémantiquement incongruents. Ceci pourrait expliquer que des contenus complètement farfelus puissent composer nos rêves sans que cela nous paraisse absurde.

De l'ensemble de ces études, un certain nombre d'enseignements semble pouvoir être tiré (Atienza et al., 2001). Il ne semble pas possible de mettre en évidence une MMN en sommeil lent profond. En sommeil stade 2, la détection de la nouveauté semble à l'origine d'une N350, partie initiale d'un K-complexe (équivalent d'une MMN), pendant que la P3 semble correspondre à la P450 du K-complexe. En sommeil paradoxal, la MMN est possible à obtenir avec des stimuli suffisamment saillants. Mais dans ces cas, l'amplitude de la MMN est le plus souvent diminuée, en même temps que sa latence est allongée, par rapport à celle obtenue pendant la veille. La trace mnésique laissée par le stimulus standard semble de durée de vie plus courte pendant le sommeil paradoxal que pendant la veille (entre 3 et 6 secondes (Atienza et al., 2000)). D'autre part, le transfert de cette trace mnésique en mémoire à plus long terme semble altéré. La N1 suit la même évolution que la MMN en sommeil paradoxal. Une des hypothèses est que le générateur frontal de ces deux ondes est désactivé pendant ce stade de sommeil, aboutissant à cette perte d'amplitude. Concernant la P3a, elle semble également pouvoir être recueillie en sommeil paradoxal lorsque le stimulus déviant est suffisamment saillant et délivré à haute fréquence de présentation. Ainsi, l'organisme protège le sommeil de la plupart des stimuli extérieurs mais reste, malgré tout, capable de détecter des stimuli suffisamment saillants afin de déclencher le réveil si nécessaire.

Le seul problème posé par la plupart des oddball utilisés dans l'exploration du sommeil est que les 2 sons diffèrent par leur fréquence, ce qui peut aboutir à des différences de N1 du fait de l'activation par le déviant d'une population neuronale différente de celle impliquée dans le traitement du standard. C'est la raison essentielle pour laquelle Sculthorpe et al. (Sculthorpe et al., 2009) utilisent un paradigme dans lequel le standard est constitué de la répétition de 2 sons différents de fréquence respective 841 et 1189 Hz (SOA=500 ms) et, pour lequel, la déviance consiste en la répétition d'un des 2 sons du doublet ce qui constitue une violation de la répétition du doublet, mais sans recrutement d'une population neuronale différente. Ce type de paradigme rappelle celui, déjà vu plus haut, utilisé par Changeux et al. (Changeux et al., 2012). Sculthorpe et al. (figure 6 2)) montrent, qu'en sommeil paradoxal, une négativité de discordance significative et sans différence d'amplitude avec celle de la veille (pendant laquelle l'attention des sujets est détournée par la lecture d'un livre), est obtenue avec ce type de paradigme. Par contre, aucune P3a n'est retrouvée en sommeil paradoxal contrairement à la veille. Lorsque le doublet est constitué de sons de fréquence

1000 et 1059 Hz aucun potentiel évoqué significatif ne peut être mis en évidence y compris dans la veille.

D'autres auteurs ont tenté d'explorer les modifications liées à la perte de conscience dans le sommeil grâce à la TMS-EEG à haute densité (60 électrodes). Ainsi Massimini et al (Massimini et al., 2005) montrent chez 6 sujets, d'abord éveillés, puis en stade 2, 3 et 4 du sommeil lent que l'activité EEG, générée par une stimulation magnétique transcrânienne en regard de la partie rostrale du cortex prémoteur droit, qui diffusait vers d'autres aires parfois à longue distance connectées avec le cortex prémoteur droit à la veille, restait cantonnée en regard du cortex prémoteur droit pendant le sommeil lent (stades 2, 3 et 4) laissant suggérer que la perte de conscience, accompagnant le sommeil, était liée à une perte de connectivité fonctionnelle entre aires cérébrales habituellement interconnectées, entre elles, pendant la veille. Les auteurs montrent également, chez un sujet, que cette perte de connectivité se fait progressivement avec, dans un premier temps, perte de connectivité à longue distance mais persistance de la connectivité transcaleuse (avec le cortex prémoteur controlatéral) en stade 1 ; puis disparition, à son tour, de cette dernière connectivité en stades 2, 3 et 4.

Nous constatons donc, comme dans le cas du coma ou de l'état végétatif, que la découverte d'une MMN ou d'une P3a significative chez un sujet, ne permet pas d'en déduire que celui-ci est conscient dans la mesure où, ces potentiels peuvent également être retrouvés chez des sujets endormis.

2) Approche en TEP:

Les études d'imagerie fonctionnelle (Dang-Vu et al., 2007; Maquet, 2000) ont révélé en sommeil lent une diminution du débit sanguin régional au niveau de la partie dorsale du pont, du mésencéphale, des thalami, des noyaux de la base, des noyaux basaux de Meynert ainsi que de l'hypothalamus antérieur, du cortex préfrontal, du gyrus cingulaire antérieur et du précuneus de façon bilatérale. De façon parallèle, les mêmes régions, sauf le thalamus, présentent une variation de débit inversement corrélée avec l'activité EEG delta cérébrale. Les régions les moins actives en sommeil lent semblent être les cortex associatifs frontaux (cortex préfrontal dorsolatéral, cortex orbito-frontal) et pariétaux, de façon bilatérale (figure 6 5)). Les cortex primaires sont relativement moins désactivés. En sommeil paradoxal, par rapport à la veille et au sommeil lent, un certain nombre de régions sont activées de façon bilatérale (tegmentum pontique, thalamus, amygdale, hippocampe, cortex cingulaire antérieur, aires temporo-occipitales, noyaux basaux de Meynert, cervelet et noyau caudé), en rapport avec

l'activation des voies cholinergiques et des voies de l'émotion. A l'inverse des désactivations régionales sont notées au niveau du cortex préfrontal dorso-latéral, du gyrus cingulaire postérieur, du précunéus et du lobule pariétal inférieur de façon bilatérale. Une des hypothèses pourrait être que la moindre désactivation des régions sensorielles primaires et secondaires pourrait être responsable de la possibilité de traiter les stimuli jusqu'à un certain niveau en sommeil lent, au moins léger. Comme nous l'avons déjà évoqué plus haut, la diminution d'amplitude de la MMN (notamment en sommeil paradoxal) pourrait également être reliée à la désactivation, pendant le sommeil, des régions frontales qui interviennent dans la genèse d'une partie de la MMN.

c) Comparaison sujets en sédation profonde/ sujets conscients :

1) Approche en neurophysiologie :

Koelsch et al. (Koelsch et al., 2006) étudient l'évolution des potentiels évoqués cognitifs (MMN, P3a et P3b) déclenchés par un paradigme « odd-ball ». Celui-ci est constitué de stimuli standard (80% des cas) à type de notes de piano à 440 Hz présentés pendant 600ms. Ces notes standard sont violées dans 6.7% des cas, soit par une note de fréquence différente, soit par une note de timbre différent (joué par un autre instrument que le piano), soit par une note manquante. Le sujet devait montrer qu'il avait détecté les déviants en timbre en pressant un bouton réponse. Les potentiels évoqués étaient enregistrés lors de 3 périodes successives : éveil, sédation profonde induite par propofol puis période de récupération correspondant à la période qui suit le réveil (après que l'anesthésique ait été augmenté jusqu'à obtenir une anesthésie complète). La sédation profonde est l'état qui précède la perte de conscience anesthésique, c'est-à-dire un état dans lequel les sujets sont encore capables de répondre si leur nom est répété ou énoncé d'une vive voix ou, s'ils sont secoués.

Dans ces conditions, Koelsch (figure 6 3)) montre que la MMN est diminuée d'amplitude mais reste à la limite de la significativité en sédation profonde par rapport à l'éveil. D'autre part, la MMN récupère rapidement une amplitude normale, 15 minutes après la levée de l'anesthésie, alors même que le propofol reste encore détectable sur les prélèvements sanguins mais que, les sujets sont éveillés et capables de réaliser la tâche précédente demandée. De la même façon, la P3a est détectable en sédation profonde même si

elle est également diminuée d'amplitude. Par contre, la P3b disparaît en sédation profonde de façon parallèle à la disparition de la réponse comportementale. De façon étonnante, lors de la période de récupération, la P3a et la P3b ne sont plus significatives alors que les sujets sont, de nouveau, capables de détecter les déviants et que la variance des temps de réaction est même inférieure pendant la phase de récupération à ce qu'elle était pendant l'éveil (ne pouvant donc rendre compte d'un effet de variation de latence de survenue de la P3b). Les auteurs ne fournissent pas d'explication pour rendre compte de ces derniers résultats.

De leur côté, Heinke et al. (Heinke et al., 2004), utilisent des paradigmes également constitués de notes de musique et se proposent de suivre l'évolution de trois potentiels évoqués auditifs qui interviennent, de façon successive, dans le traitement de l'information auditive. Ces potentiels sont la P1 dont le générateur est au niveau du cortex auditif primaire, la MMN dont les générateurs, comme nous l'avons déjà évoqué plus haut, sont au niveau des gyri temporaux supérieurs et du cortex frontal droit, et l'ERAN (early right anterior negativity) qui est un marqueur de détection automatique de la violation syntaxique musicale et dont les générateurs sont surtout frontaux. Ces potentiels évoqués sont recueillis pendant que les sujets reçoivent des doses croissantes de propofol selon 3 paliers (sédation légère, sédation profonde, anesthésie). Les auteurs montrent que la MMN et l'ERAN ont leurs amplitudes qui diminuent au cours de l'augmentation des doses de propofol jusqu'à leur disparition complète lors de l'anesthésie. A l'inverse, la P1 (aux standards) reste sensiblement la même lors de la sédation, par rapport à la veille, puis diminue d'amplitude lors de la perte de conscience anesthésique faisant de ce marqueur le meilleur indicateur de l'obtention du niveau des doses d'anesthésique nécessaires à la perte de connaissance.

De la même façon, Simpson et al. (Simpson et al., 2002) explorent, à l'aide de deux paradigmes « oddball » l'évolution de l'amplitude moyenne de la MMN (générée par les déviants) et de la N1 (évoquée par les standards), sur leurs fenêtres temporelles respectives, pendant l'anesthésie par propofol. La dose de propofol est augmentée par paliers de 1µg/ml et 3 périodes sont explorées : avant le début de l'anesthésie, dernière dose de propofol au cours de laquelle le sujet était encore conscient et, dose de propofol à laquelle le sujet ne répondait plus aux ordres et pour laquelle l'eyelash reflex était aboli. Les paradigmes utilisés étaient constitués soit de 2 sons de fréquence différente, soit 2 sons de longueur différente. Ces 2 oddball étaient réalisés, chez les 21 sujets volontaires, à chaque palier de propofol. Simpson et al. montrent que la N1 aux sons standards est significativement différente de 0 lors de la dernière dose de propofol pendant laquelle le sujet est encore conscient puis devient non

significative lorsque le sujet perd conscience. Des résultats assez similaires sont obtenus pour la MMN évoquée par le oddball fréquentiel alors que, pour le oddball longueur du stimulus, la MMN disparaît à la dernière dose de propofol pendant laquelle le sujet est encore conscient.

D'autres auteurs (Velly et al., 2007) se sont proposés d'explorer la modulation de l'activité électrique cérébrale, engendrée par la sédation et l'anesthésie, indépendamment de l'utilisation de stimuli. Pour cela, les auteurs explorent 25 patients parkinsoniens implantés, pour réglage des paramètres de stimulation des noyaux sous-thalamiques à des fins d'amélioration symptomatique. Ils profitent alors, de la nécessité d'induire une anesthésie générale pour l'implantation des électrodes définitives et recueillent à la fois, l'activité EEG de surface (grâce à des électrodes de scalp) et celle à proximité du thalamus (grâce aux électrodes profondes). Ils dérivent ensuite divers marqueurs dont la dimension d'activation qui est le reflet de la richesse du tracé EEG pendant 5 temps : T0 avant l'induction anesthésique par propofol ou sevoflurane, T1 après la perte de conscience définie comme l'absence d'ouverture des yeux après demande verbale forte et stimulation motrice au niveau de l'épaule du sujet, T2 juste avant l'intubation, T3 après l'intubation et T4 5 minutes après l'intubation. Les auteurs montrent, de façon intéressante, que la dimension d'activation de l'EEG de surface chute de façon spectaculaire lors de la perte de connaissance du sujet pendant que la dimension d'activation de l'activité électrique recueillie au voisinage du thalamus diminue de façon non significative. De la même façon, en EEG de surface, l'activité β chute pendant que l'activité delta bondit au moment de la perte de conscience alors qu'en sous-cortical ces modifications ont lieu plus tardivement et de façon plus progressive. Cette étude tend à montrer que la conscience, représentée ici par la richesse de l'EEG de surface, et la vigilance, représentée par la richesse de l'activité électrique cérébrale sous-corticale, ont des comportements différents (modification brutale versus plus progressive) et des cinétiques différentes (précoce versus plus tardive) en réponse à l'augmentation des doses d'anesthésique.

Nous observons donc que, de nouveau, dans cette transition état conscient/ état non conscient anesthésique, les sujets restent capables de traiter les stimuli jusqu'à un certain niveau (MMN, N1, P1), y compris lorsqu'ils ne sont plus capables de réponses comportementales, car fortement sédatisés. Ces sujets traitent donc ces informations, de façon non consciente. A l'inverse, des marqueurs comme la P3b, disparaissent dès que le sujet n'est plus capable de réaliser la tâche, et semblent, par conséquent, plus associés à un rapport

conscient que les marqueurs précédents. Enfin, l'étude de Velly et al. montre que la perte de conscience s'accompagne de modifications diffuses et majeures de l'électrogenèse cérébrale.

2) Approche en TEP et IRM fonctionnelle :

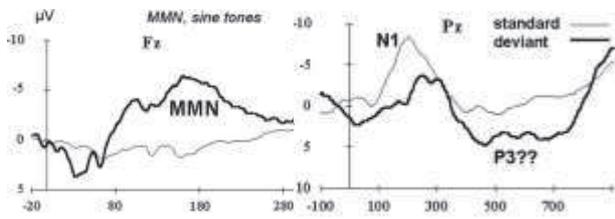
Kaisti et al. (Kaisti et al., 2003) se proposent d'explorer les mécanismes d'action du propofol, du sevoflurane, sans ou avec association d'oxyde nitrique. Ils montrent que les régions cérébrales dont le métabolisme est le plus altéré, pendant l'anesthésie, correspond à un réseau d'aires fronto-pariétales latérales et médianes (figure 6 6)).

De leur côté, Bonhomme et al. (Bonhomme et al., 2008) sédatent 6 sujets contrôles par des doses croissantes de clonidine, alpha2-agoniste qui inhibe le locus coeruleus par rétrocontrôle négatif. Ces auteurs étudient en TEP $H_2^{15}O$ les régions cérébrales dont la diminution du débit sanguin cérébral est corrélée à l'augmentation des concentrations plasmatiques de clonidine. Ces auteurs montrent que l'augmentation des concentrations plasmatiques de clonidine est négativement corrélée avec le débit sanguin régional d'un réseau d'aires cérébrales comprenant les cortex associatifs frontaux et pariétaux, les gyri cingulaires postérieurs, le précunéus et le thalamus de façon bilatérale. Cette étude conduit donc à des résultats assez similaires à ceux de Kaisti et al (Kaisti et al., 2003).

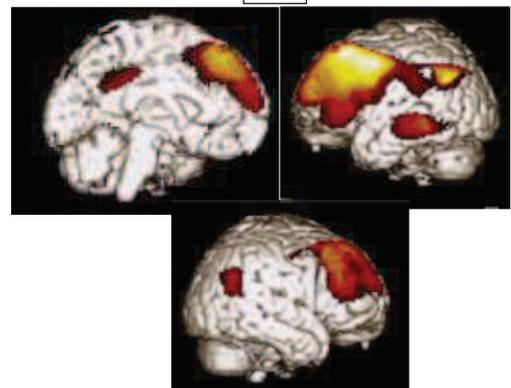
L'exploration de ces 3 transitions état non conscient/état conscient semble donc conduire à des résultats similaires. Il peut exister un traitement non conscient des informations (P1, N1, MMN, P3a) en lien avec la persistance d'une activation des régions sensorielles primaires et secondaires lors de tous ces états non conscients. Le point le plus important est que l'état conscient semble être en rapport avec la fonctionnalité d'un réseau d'aires cérébrales associatives fronto-pariétales, représentée, sur le plan neurophysiologique par la P3b. Ce même réseau d'aires cérébrales semble impliquer également dans la prise de conscience d'une information donnée (Laureys et al., 2000, 2002). C'est ce que nous allons tenter de préciser maintenant, à la fois par la description des enseignements tirés des expériences ayant présenté à des sujets sains conscients des stimuli subliminaux et celles ayant contrasté perception consciente / non consciente de stimuli chez de tels sujets.

Etat végétatif

1



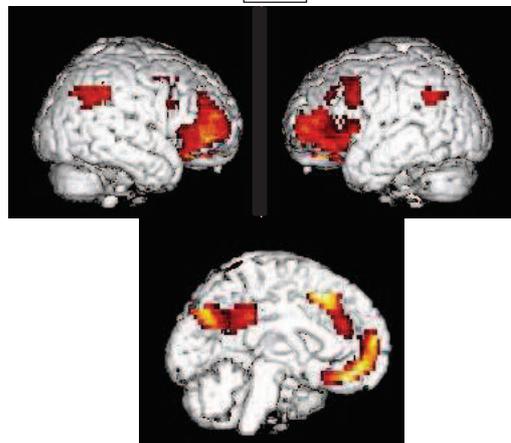
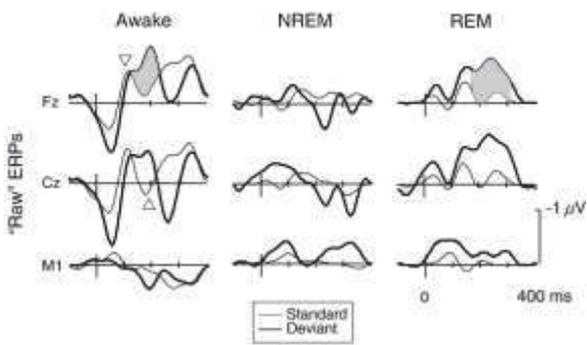
4



2

Sommeil

5



3

Sédation Anesthésie

6

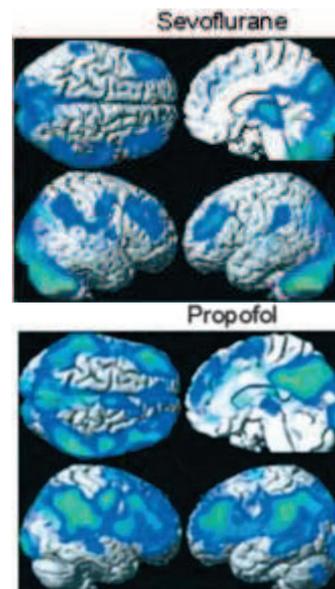
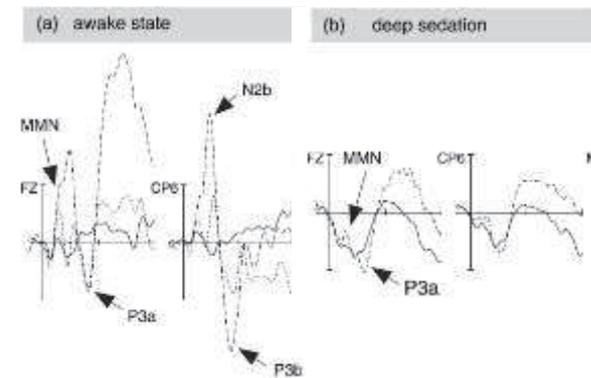


Figure 6 : Données obtenues en potentiels évoqués cognitifs (colonne de gauche) et en imagerie métabolique (colonne de droite) dans 3 états non conscients (de haut en bas : état végétatif, sommeil, sédation/anesthésie) : 1) MMN et P3a évoquées chez un sujet végétatif (figure tirée de Kotchoubey et al., 2005), 2) MMN (en grisé) observée en sommeil paradoxal mais pas en sommeil lent ((figure tirée de Sculthorpe et al., 2009)), 3) MMN et P3a observées en sédation profonde mais pas de P3b (figure tirée de Koelsch et al., 2006). 4)5)6) Observez comme le même réseau d'aires cérébrales fronto-pariétales paraît hypométabolique dans l'état végétatif (figure reprise de Laureys et al., 1999a), le sommeil (figure reprise de Maquet, 2000), et la sédation (figure tirée de Kaisti et al., 2003).

3) La quête des corrélats neuronaux de l'accès conscient :

A) La conscience et l'inconscient :

a) Le blindsight : un exemple de traitements non conscients :

La quête des corrélats neuronaux de l'accès conscient a pu bénéficier des résultats obtenus chez des patients ayant des lésions cérébrales focalisées. Ainsi le patient G.Y. qui, à l'âge de 8 ans, a présenté une atteinte du cortex occipital, secondairement à un traumatisme crânien, a contribué largement à cette quête (Weiskrantz et al., 1995). En effet, des stimuli ont été présentés à ce sujet dans son champ visuel aveugle. Ces derniers étaient le déplacement d'un point lumineux le long d'une ligne verticale ou horizontale, à des vitesses angulaires différentes. Si l'on obligeait G. Y. à répondre, en choix forcé, sur l'orientation de la ligne, ce sujet s'avérait avoir des performances exceptionnelles, bien au-delà du hasard alors même qu'il déclarait n'avoir aucune conscience de l'orientation de cette ligne.

Il semblait donc possible qu'un sujet puisse traiter, de façon non consciente, des informations visuelles.

Une des façons d'isoler les bases neurales de l'accès conscient est alors apparue comme celle de l'éviction de toutes les bases neurales de l'inconscient. De nombreuses techniques ont ainsi vu le jour pour isoler les régions cérébrales qui pouvaient être l'objet de vulgaires traitements non conscients et qui, par conséquent, ne pouvaient avoir de relations avec les distingués traitements cérébraux conscients.

b) Vers l'absence de limites topographiques aux traitements inconscients :

1) Technique d'étude des traitements non conscients chez le sujet normal :

Pour explorer les limites de l'inconscient, il faut disposer de techniques permettant de présenter un stimulus de façon non consciente. De nombreux moyens existent : stimulus dégradé, saturation (crowding), rivalité binoculaire, figures bistables, masquage, clignement attentionnel, clignement inattentionnel (Kim and Blake, 2005). Le masquage mérite une place particulière puisqu'il permet de comparer, à stimulus constant, quel est le devenir de ce stimulus lorsque celui-ci est traité, de façon non consciente, par rapport à la condition dans laquelle ce stimulus est perçu consciemment. Il permet, d'une part, d'identifier les aires cérébrales pouvant être le siège d'un traitement cérébral non conscient. D'autre part, la comparaison des conditions, stimulus vu consciemment/stimulus non consciemment perçu notamment lorsque ce stimulus est présenté au seuil, permet d'explorer les mécanismes responsables de la prise de conscience. Nous nous appuierons essentiellement sur cette approche dans notre quête des bases neurales de l'accès conscient.

2) Un inconscient sans limites :

Dans de nombreux domaines, y compris ceux aussi spécifiquement humains que la lecture, l'extraction de la forme visuelle de mots, inconsciemment perçus, est possible. En effet, Dehaene et al. (Dehaene et al., 2001a), utilisent les techniques d'amorçage masqué et des mots correspondant soit à des objets fabriqués par l'homme, soit à des objets naturels écrits en majuscule ou minuscule. Les auteurs demandent à leurs sujets d'indiquer, à l'aide d'une réponse motrice, si les mots présentés consciemment (après la présentation du mot masqué) étaient un objet naturel ou un objet fabriqué par l'homme. Les auteurs montrent que les temps de réaction étaient, de façon significative, plus rapides lorsque les deux mots (masqué et cible) étaient identiques que lorsqu'ils étaient différents, suggérant un effet d'amorçage masqué. Utilisant l'IRM cérébrale fonctionnelle, Dehaene et al. montrent que les régions cérébrales présentant un effet de répétition-suppression (correspondance de l'effet d'amorçage comportemental) indépendamment du fait que les mots (masqué et conscient)

soient écrits en minuscule ou majuscule, correspondaient au seul gyrus fusiforme gauche qui abrite l'aire de la forme visuelle des mots.

Toujours dans le domaine de la lecture, Nakamura et al. (Nakamura et al., 2006) utilisent également un amorçage visuel masqué consistant en un mot ou non mot masqué, identique ou différent d'un mot ou d'un non mot écrit non masqué ou d'un mot ou d'un non mot entendu. Les sujets ont alors pour tâche sur le mot non masqué (qui devait être la plus rapide et la plus fiable) : soit une tâche de décision lexicale (intra ou transmodale), soit une tâche de prononciation (intra ou transmodale). Les auteurs montrent qu'il est possible d'obtenir, pour les mots, un effet d'amorçage de répétition dans les deux types de tâches, et dans la tâche de prononciation pour les non mots.

En inactivant très transitoirement, grâce à l'aide de la stimulation magnétique transcrânienne, deux régions différentes : le gyrus temporal supérieur gauche (supposé être le siège des représentations lexicales) ou le lobule pariétal inférieur gauche (supposé être le centre de transduction orthographe-phonémique), les auteurs montrent qu'il devient possible de faire disparaître après inactivation du gyrus temporal supérieur gauche, l'effet d'amorçage de répétition pour les mots dans la tâche de décision lexicale alors que cet effet d'amorçage est conservé dans la tâche de prononciation. De la même façon, après inactivation transitoire du lobule pariétal inférieur gauche, il devient possible de faire disparaître l'effet d'amorçage de répétition dans la tâche de prononciation pour les mots alors que l'effet d'amorçage de répétition dans la tâche de décision lexicale est conservé.

Nakamura et al. mettent donc en évidence une double dissociation en faveur des deux voies de la lecture (voie phonologique et lexicale) et montrent qu'il est possible d'activer, de façon non consciente, ces deux voies.

Dans le domaine de la motivation, Pessiglione et al. (Pessiglione et al., 2007) utilisent des pièces de monnaie (1 livre ou 1 pennie) masquées ou non (du fait d'un SOA pouvant être de 17, 50, 100ms) et demandent ultérieurement aux sujets de serrer, le plus fort possible, une pince, afin de gagner un maximum du pourcentage de la valeur de la pièce de monnaie masquée. Les auteurs montrent que, même lorsque le sujet n'a pas objectivement conscience de la valeur de la pièce de monnaie, il sert plus la pince lorsqu'il s'agit d'une pièce de 1 livre que d'une pièce de 1 pennie y compris lorsque le SOA est de 17ms. Ainsi, il semble pouvoir exister des possibilités de motivation subliminale.

Dans un tout autre domaine mais de façon très intéressante, Van Gaal et al. (van Gaal et al., 2010b) utilisent un paradigme go/no go consistant à faire précéder, d'un carré ou d'un losange, un masque de métacontraste avec des SOA différents de façon à ce que le sujet puisse prendre conscience, dans certains essais, du carré et du losange. Les auteurs demandent aux sujets une réponse motrice lorsque le masque, qui consiste en un anneau, est précédé d'un losange et d'inhiber leurs réponses si ce masque est précédé d'un carré. Van Gaal et al. montrent que, même lorsque le carré ou le losange ne peuvent être consciemment perçus, les temps de réaction sont plus ralentis lorsque le masque de métacontraste est précédé d'un carré subliminal que, lorsqu'il est précédé d'un losange subliminal.

Les auteurs montrent également, en IRM fonctionnelle, que les régions inférofrontales bilatérales (et surtout droites) ainsi que la région antérieure à l'aire motrice supplémentaire sont plus activées lorsque le sujet était censé inhiber sa réponse (présence d'un carré subliminal) que lorsqu'ils pouvaient répondre sans souci (présence d'un losange subliminal). Ces régions étant bien connues pour participer (en plus d'autres régions) au contrôle inhibiteur. De plus, les auteurs montrent qu'il existe une corrélation positive entre l'activation de la région inférofrontale droite et le ralentissement des temps de réaction.

Ainsi, même des fonctions cognitives de haut niveau que l'on pensait strictement réservées à la conscience peuvent être le siège de processus inconscients.

Bien d'autres exemples de ce type de traitements inconscients ont été publiés dans la littérature (Dehaene and Naccache, 2006b; Naccache, 2006).

Ainsi, cette approche qui consiste à essayer d'isoler les corrélats neuronaux de la conscience par la négative s'avère un échec puisque la quasi-totalité du cerveau s'avère capable de traiter des informations de façon non consciente. D'où la nécessité de faire appel à une approche complémentaire à savoir la comparaison directe des mécanismes en jeu lorsqu'un sujet donné, devient conscient, ou non, d'une information donnée.

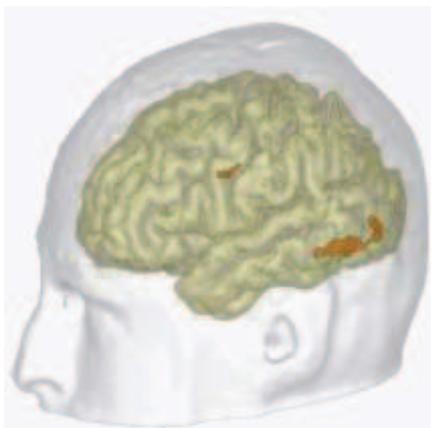
B) Comparaison à stimulus constant des processus conscients et non conscients :

a) Approche en IRM fonctionnelle :

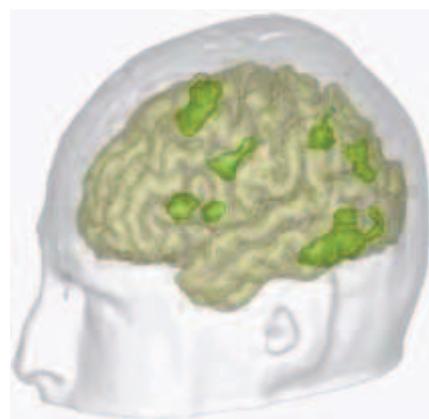
Reprenons, un des travaux déjà décrits ci-dessus concernant le masquage.

En plus de montrer un effet d'amorçage masqué sur les mots, Dehaene et al. (Dehaene et al., 2001a) ont montré que les mots masqués activaient des régions cérébrales identiques à celle des mots non masqués mais de façon plus faible, en nombre moins conséquent (figure 7). Ces régions qui correspondaient aux régions également impliquées dans le traitement initial des mots conscients étaient le cortex péristrié gauche, le cortex fusiforme gauche et le sillon précentral gauche. En plus de ces régions, la perception consciente de mots (que les sujets devaient nommer mentalement dans la condition consciente) s'accompagnait d'une activation d'un ensemble d'aires cérébrales comprenant le cortex pariétal gauche, les cortex préfrontal et insulaire antérieur bilatéral, le cortex cingulaire antérieur bilatéral et l'aire motrice supplémentaire bilatérale. L'activité de ces régions était corrélée (et d'autant plus que le mot devenait conscient) en particulier entre le gyrus fusiforme gauche, le putamen gauche, l'aire motrice supplémentaire gauche et le cortex préfrontal mésial gauche.

Figure 7 : Aires cérébrales activées par un mot non consciemment (à gauche) et consciemment (à droite) perçu (Figure reprise de Dehaene et al., 2001a) :



Régions activées par les mots non consciemment perçus.



Régions activées par les mots consciemment perçus.

De leur côté, Beck et al. (Beck et al., 2001) se proposent d'identifier les corrélats neuronaux de l'accès conscient en utilisant le phénomène de cécité au changement. Ils utilisent, pour cela, une tâche de discrimination d'une lettre donnée parmi d'autres présentées au-dessus et au-dessous d'un repère central ce qui a pour but d'engager une partie importante de l'attention des sujets. De façon concomitante, apparaissent en périphérie et symétriquement, de part et d'autre du repère central, des photos de visages ou de lieux à 2 moments successifs avec, lors de la seconde présentation, un des deux visages ou des 2 lieux qui a ou non changé. Il est alors demandé au sujet de signaler s'il a ou non détecté un changement. En comparant les essais dans lesquels les sujets déclarent avoir noté un changement et ceux au cours desquels le même changement n'est pas repéré, les auteurs isolent, en IRM cérébrale fonctionnelle, les aires cérébrales impliquées dans la prise de conscience du changement. Ainsi, les lobes pariétaux de façon bilatérale, le cortex préfrontal dorsolatéral droit ainsi qu'une partie du gyrus fusiforme droit sont activées lorsque le sujet a pris conscience du changement (figure 8). Pour essayer d'aller vers un contraste encore plus pur, les auteurs examinent les régions activées lorsqu'il existe un changement non remarqué et lorsqu'il existe aucun changement. Ce dernier contraste entraîne alors l'activation du gyrus lingual, du gyrus fusiforme et du cortex frontal inférieur droits c'est-à-dire de régions impliquées dans le traitement précoce d'informations visuelles. Par conséquent avec la cécité au changement comme avec le masquage, un réseau d'aires fronto-pariétales semble être impliqué à chaque fois, qu'il existe prise de conscience d'une information.

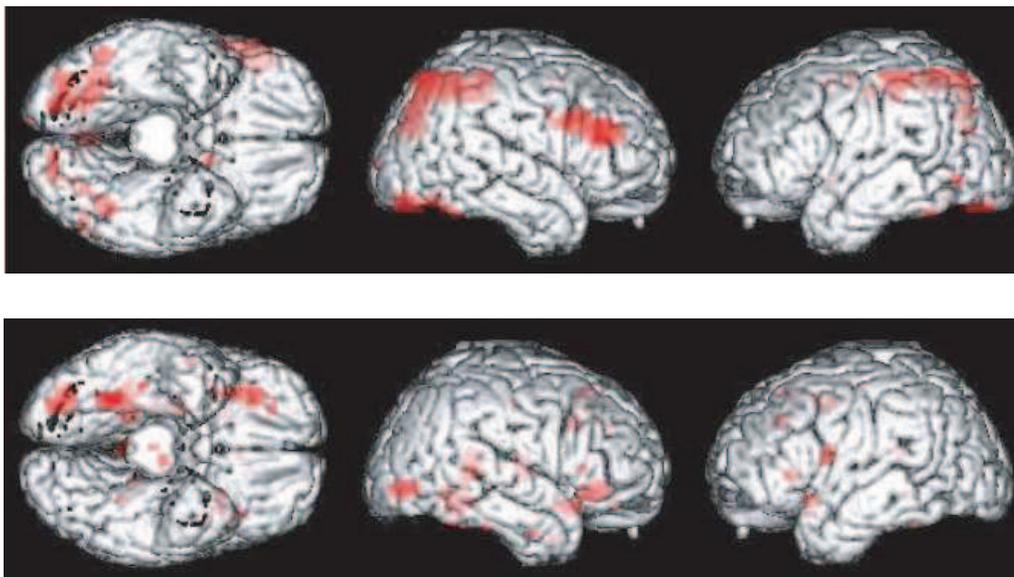


Figure 8 : Activations cérébrales générées par la prise de conscience du changement de photos de visages ou de lieux (en haut) présentées à 2 temps successifs et par l'absence de prise de conscience de ces changements (en bas). Remarquez comme on ne retrouve d'activations des aires frontales et pariétales que dans la condition dans laquelle le changement est consciemment perçu (d'après (Beck et al., 2001)).

De la même façon, Boly et al. (Boly et al., 2007) utilisent, en IRM fonctionnelle, des stimulations nociceptives au moyen d'un laser dont l'intensité est modulée de façon à ce qu'elles ne génèrent, soit aucune sensation, soit une impression de chaleur. Les auteurs comparent les activations engendrées par les stimulations de même intensité lorsque ces dernières sont perçues sous la forme d'une sensation de chaleur ou non perçues consciemment. Les auteurs montrent que la prise de conscience de la sensation de chaleur générée par la stimulation laser s'accompagne de l'activation bilatérale des gyri frontaux inférieur et moyen, des sillons intrapariétaux et des cortex pariétaux postérieurs adjacents ainsi que de la région dorsale de la partie antérieure du gyrus cingulaire antérieur (figure 9). De nouveau, un réseau d'aires fronto-pariétales est impliqué dans cette prise de conscience.

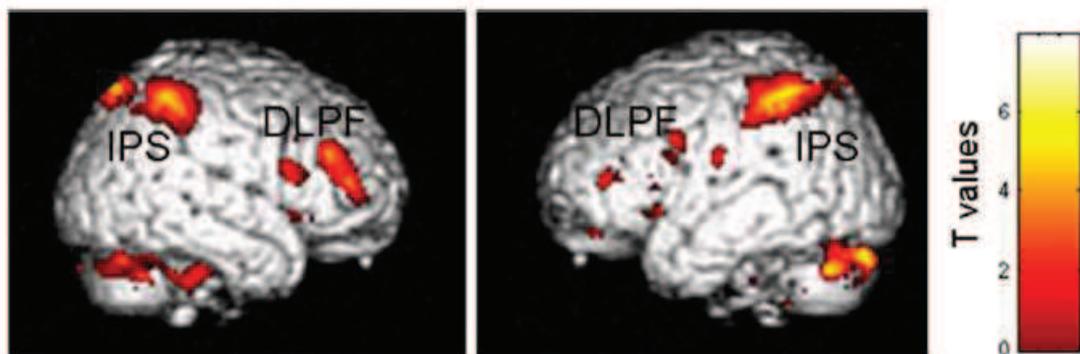


Figure 9 : Activations cérébrales générées par une stimulation tactile laser consciemment perçue par rapport aux activations cérébrales générées par la même stimulation laser lorsqu'elle n'aboutit à aucune perception consciente sur des vues latérales droite (à gauche) et gauche (à droite). IPS : sillon intrapariétal, DLPF : cortex préfrontal dorsolatéral. D'après (Boly et al., 2007)

b) Approche en électrophysiologie :

1) En potentiels évoqués cognitifs :

a. En analyse directe :

Del cul et al. (Del Cul et al, 2007) utilisent des chiffres masqués (1,4,6,9) à comparer par le sujet à 5, dans un second temps, en allongeant progressivement (16,33,50,66,83,100 ms) la durée séparant la présentation du chiffre de celle du masque (SOA) de façon à ce que le chiffre devienne progressivement, consciemment perceptible. Les auteurs montrent que, sur le plan comportemental, à 16 et 33 ms, les sujets ne peuvent prendre conscience du chiffre (subjectivement et objectivement (seulement à 16ms)). D'autre part, la probabilité de prise de conscience du chiffre à ces différents SOA suit une sigmoïde avec un point d'inflexion proche de 50 ms (figure 10 haut). En utilisant les potentiels évoqués cognitifs, les auteurs montrent que certains des potentiels explorés ont une amplitude indépendante du SOA (P1a, N1(sauf pour SOA=16ms), pendant que d'autres ont une augmentation d'amplitude corrélée avec l'augmentation du délai entre début de l'amorce et début du masque (P1b,N2,P3). Parmi ces derniers ERPs, seule l'amplitude de la P300 suit une sigmoïde comparable à celle que suit le pourcentage de chiffres consciemment perçus en fonction du SOA (figure 10 bas).

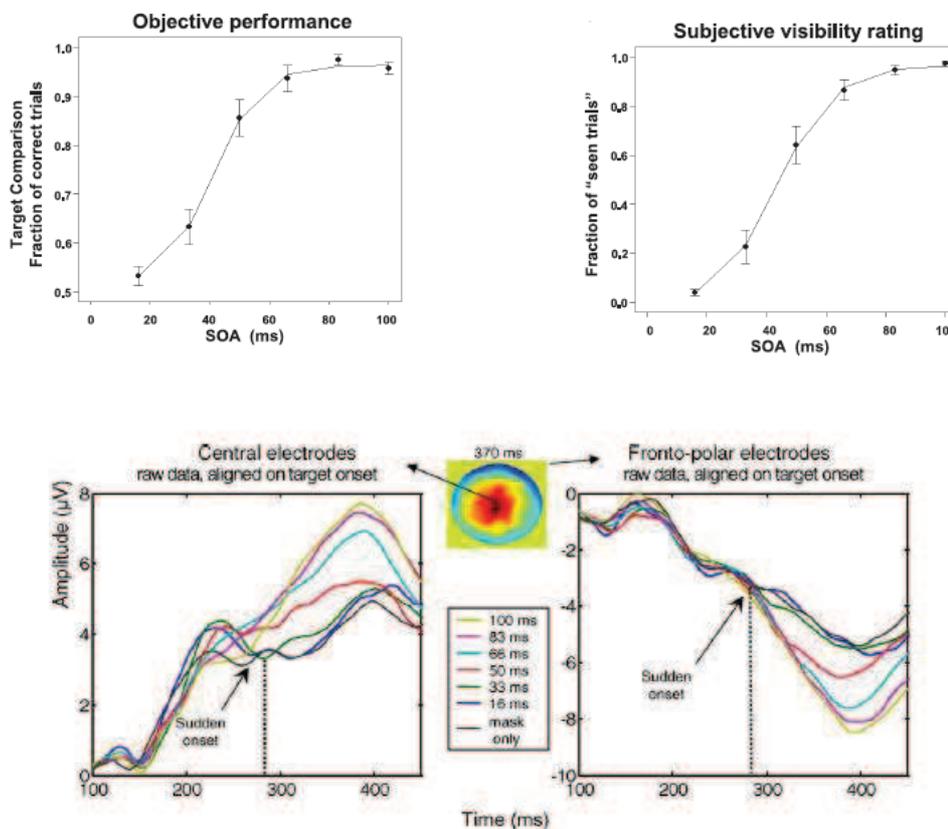


Figure 10 : Dissociations des stimuli vus consciemment ou non, en fonction du SOA, sur le plan comportemental et en ERP (Figure reprise de Del Cul et al., 2007):

En haut : évolution du pourcentage d’amorces objectivement et subjectivement vues en fonction de la durée du SOA.

En bas : augmentation brutale d’amplitude de la P300 avec les SOA s’accompagnant d’une prise de conscience de l’amorce.

Utilisant un logiciel de détection de sources et, suivant au cours du temps, en fonction du SOA, l’activation de ces différentes sources (figure 11), les auteurs montrent que cette activation se propage progressivement des régions occipitales vers les régions temporales et pariétales (d’autant plus que le SOA est grand) puis qu’au niveau des régions frontales inférieures il existe une activation qui dissocie parfaitement, selon une loi du tout ou rien, les SOA s’accompagnant d’une prise de conscience quasi-systématique du chiffre par rapport à ceux s’accompagnant de l’absence de prise de conscience de ce chiffre, avec des activations intermédiaires pour le SOA de 50 ms. Cette activation préfrontale semble ensuite se propager (dans le cas conscient) très rapidement aux régions pariétales et temporales ainsi que, secondairement, aux régions occipitales. De plus, en comparant à SOA=50 ms les essais où les chiffres étaient vus avec les essais dans lesquels les chiffres n’étaient pas consciemment perçus alors même que le stimulus était le même, seule la P3 permettait de dissocier au-delà de 270 ms ces deux types d’essais alors que les potentiels évoqués avant 270 ms étaient superposables. De façon intéressante, les essais où les chiffres n’étaient pas consciemment perçus s’accompagnaient, malgré tout, d’une P300 significative par rapport aux essais où le chiffre était remplacé par un blanc.

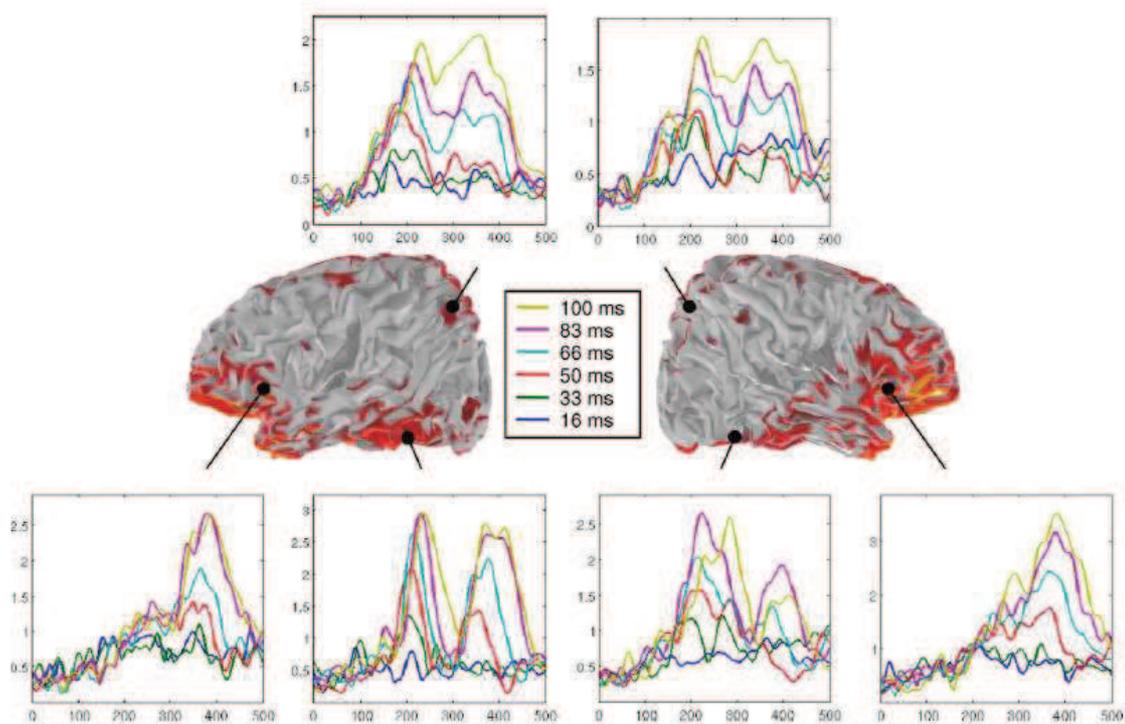


Figure 11 : Analyse de sources dissociant les volées ascendante (commune aux stimuli, consciemment ou non, perçus) et de rétroprojection (uniquement dans le cas des stimuli consciemment perçus) (Figure tirée de Del Cul et al., 2007) : Evolution des activations au cours du temps de différentes structures cérébrales en fonction du SOA entre amorce et masque et donc en fonction de la prise, ou non, de conscience de l’amorce (<50ms versus \geq 50ms)

De la même façon, Lamy et al. (Lamy et al., 2009) utilisent un paradigme de masquage dans lequel les sujets doivent indiquer dans quel quadrant de l’écran un ensemble de barres avaient une orientation différente des autres barres. Le niveau de conscience de cette différence d’orientation était doublement évalué, d’abord objectivement, par un choix forcé de réponse parmi 4 boutons réponse puis, subjectivement, en évaluant dans quelle mesure les sujets avaient pris conscience de l’orientation différente de certains stimuli (certitude ou simple supposition). Les auteurs comparent alors, en potentiels évoqués, les essais dans lesquels la différence d’orientation de certaines barres est consciemment perçue, avec ceux dans lesquels ce paramètre n’est pas subjectivement perçu. De la même façon, ces auteurs comparent les essais dans lesquels cette différence d’orientation n’est pas subjectivement, consciemment perçue, mais pour lesquels la réponse fournie par les sujets est exacte, par rapport aux essais non subjectivement perçus et associés à une réponse inexacte. Ces auteurs

montrent que la P300 est le seul potentiel évoqué qui permet de dissocier ces essais. La différence d'amplitude étant plus nette dans la comparaison conscience subjective/absence de conscience subjective que dans la comparaison conscience objective/absence de conscience de ce paramètre. Mais, y compris dans cette dernière comparaison, la différence de P300 était significative.

De leur côté, Sergent et al. (Sergent et al., 2005) utilisent un paradigme de clignement attentionnel qui consiste à présenter un premier stimulus T1, pouvant être X00X ou 0XX0 (dont l'identification était demandé à la fin de l'essai) puis, un second stimulus qui était un chiffre (pouvant parfois être absent selon les essais) dont le niveau de visibilité était demandé en fin d'essai (juste avant l'identification de T1). Ce chiffre apparaissait 258 ms après le début de T1.

Les auteurs montrent, et c'est tout l'intérêt de ce type de paradigme, que la réalisation d'une tâche sur T1 gêne la visibilité de T2 dans environ 50% des essais. De façon intéressante, la comparaison des mêmes essais selon que T2 était consciemment perçu ou non montrent des divergences des potentiels évoqués par T2. Ainsi, le traitement cérébral initial de T2 est le même que ce stimulus soit, ou non, par la suite, consciemment perçu. Les premières différences apparaissent autour de 200ms, et concernent la N2, la N3, la N4, la P3a et la P3b.

En comparant les potentiels évoqués par T1 quand T2 était absente et les potentiels évoqués par T2 lorsque T2 était consciemment perçu, les auteurs montrent que ce qui empêche l'accès conscient à T2 dans les essais où ce stimulus n'est pas consciemment perçu correspond à une fenêtre temporelle au niveau de laquelle il existe une compétition entre la N2 évoqué par T2 et la P3b évoquée par T1. Lorsque T2 est consciemment perçu la P3b généré par T1 est de latence légèrement plus courte.

D'autre part, lorsque T2 est consciemment perçu, et seulement dans ce cas, il existe une activation tardive d'un réseau d'aires cérébrales préfrontales, cingulaires et pariétales dans la fenêtre temporelle correspondant à la P3b générée par T2.

Tout semble donc se passer comme si le traitement de T1 par un réseau d'aires cérébrales distribué empêchait l'accès de T2 à ce réseau lorsque T2 n'était pas consciemment perçu. Ce réseau d'aires distribuées semblant donc n'être capable de traiter qu'une information à la fois.

Ainsi les enseignements tirés de ce type de paradigmes sont proches de ceux obtenus à l'aide du masquage ou de la cécité au changement déjà vus, à savoir, qu'un réseau d'aires cérébrales associatives hétéromodales fronto-pariétales semble être impliqué dès lors que le sujet prend conscience d'une information quelle qu'elle soit. D'autre part, l'activation de ce réseau semble contemporaine de l'apparition de la P3b en potentiels évoqués.

Afin de préciser les mécanismes de l'accès conscient de façon fine, Gaillard et al. (Gaillard et al., 2009) utilisent deux listes différentes (pour le masquage et le non masquage) de mots neutres ou effrayants, masqués ou non, ainsi que des blancs, masqués ou non, et demandent à des sujets épileptiques implantés (ayant, selon les cas, des électrodes occipitales, temporales, pariétales ou frontales) d'évaluer à l'aide d'une réponse motrice si ces mots étaient effrayants ou pas (y compris dans la condition subliminale). Les auteurs montrent, qu'en dépit d'un masquage efficace, le traitement des mots en potentiels évoqués cognitifs intracrâniens (iERPs) est le même que les mots soient masqués ou non, et ce, jusqu'à 200 ms après le début du mot, à la fois, sur le plan temporel mais également spatial (activation des mêmes électrodes). Au-delà de cette latence, apparaissent des divergences nettes entre potentiels évoqués cognitifs intracrâniens pour les mots masqués et non masqués. Ces divergences sont également nettes sur le plan spatial avec, dans la condition non masquée, une activation des électrodes frontales, proportionnellement plus importantes, que dans le cas des mots masqués. Ces divergences apparaissent également dans un ordre croissant de latence, depuis les aires cérébrales occipitales vers les aires frontales.

b. Après analyse temps-fréquence :

Utilisant des analyses temps-fréquence, Gaillard et al. (Gaillard et al., 2009), dans la même étude que la précédente, montrent que les mots, qu'ils soient masqués ou pas, s'accompagnent des mêmes perturbations spectrales (augmentation de puissance gamma et diminution de puissance bêta) jusqu'à 200ms après le début de l'apparition du mot. Au-delà de 300 ms, les perturbations spectrales disparaissent pour les mots masqués alors qu'elles restent très importantes (augmentation de puissance gamma et diminution des puissances bêta et alpha) pour les mots non masqués. De la même façon que pour les iERPs, ces différences de perturbations spectrales évoluent avec un ordre croissant de latence des électrodes postérieures vers les électrodes antérieures. Les analyses de cohérence de phase montrent que ce qui différencie, au-delà de 300 ms, les mots masqués et non masqués, est une augmentation

de la cohérence de phase entre régions cérébrales éloignées dans la bande de fréquence bêta. Par ailleurs, les auteurs utilisent des analyses de causalité de Granger qui permettent d'évaluer dans quelle mesure l'activité électrique générée sous une électrode donnée à un temps $t-1$ va influencer sur l'activité électrique d'une autre électrode à un temps t . Ainsi, les auteurs mettent en évidence, indépendamment du masquage, qu'il existe, dans les 200ms après présentation du mot, une volée ascendante (bottom-up) d'activité électrique depuis les régions postérieures (occipitales) vers les régions antérieures (frontales) en passant par les régions temporales. Puis, au-delà de 200 ms, apparaît une volée récurrente (top-down) des régions frontales vers les régions occipito-temporales et pariétales, uniquement, dans la condition non masquée. Les auteurs concluent donc qu'il existe un traitement initial identique des mots, qu'ils soient masqués ou non, dans les 200 premières millisecondes de présentation de ces mots, en termes de potentiels évoqués cognitifs et de perturbations spectrales le long de la voie visuelle ventrale. Ils en déduisent également que, ce qui caractérise le traitement conscient des mots, est une activation cérébrale prolongée et diffuse en iERPs, des perturbations spectrales prolongées (augmentation de puissance gamma et diminution de puissance bêta), une augmentation de la cohérence de phase dans la bande de fréquence bêta entre régions cérébrales éloignées et une volée d'activation récurrente des régions frontales vers les régions occipito-temporales et pariétales (figure 12). L'ensemble de ces marqueurs d'un accès conscient à un mot écrit surviennent dans une même fenêtre temporelle entre 300 et 500ms après présentation du mot consciemment perçu. Ces résultats rappellent ceux obtenus par Del Cul et al. en ERPs de surface (Del Cul et al., 2007) (figure 11).

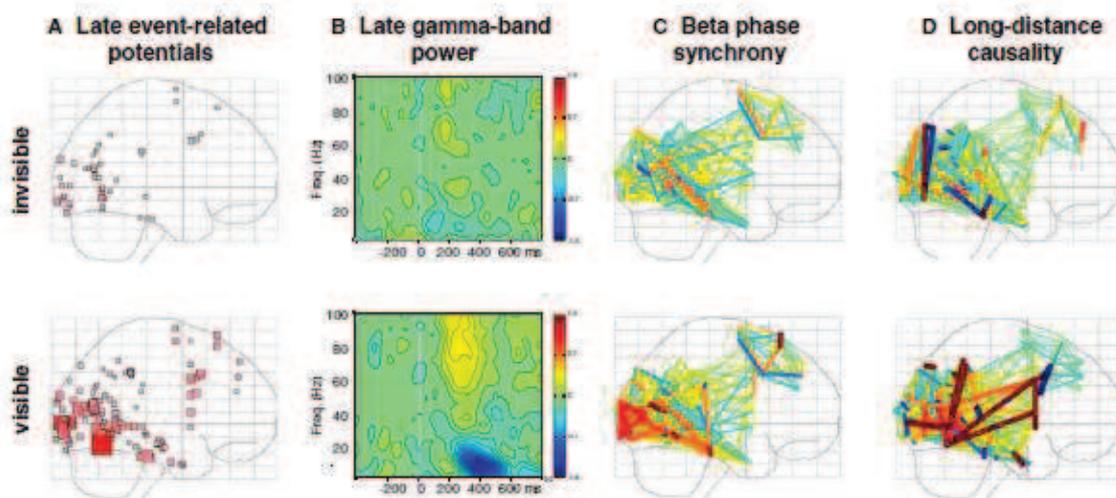


Figure 12 : Distinction des traitements conscients et non conscients (Gaillard et al., 2009): Différences entre mots non consciemment (rang du haut) et consciemment vus (rang du bas) en termes d'électrodes activées (A), de puissance spectrale (B), de synchronie de phase dans la bande de fréquence bêta (C) et d'analyse de causalité de Granger (D). Figure reprise de (Dehaene and Changeux, 2011)

De leur côté, Melloni et al. (Melloni et al., 2007) utilisent des mots amorce, masqués ou non, que les sujets doivent ensuite comparer, en choix forcé, à un mot cible présenté consciemment et, signaler si le mot amorce était identique, ou différent, du mot cible. Les auteurs montrent que, sur le plan comportemental, le masquage est efficace. Malgré cela, les mots amorce, qu'ils soient masqués ou non, engendrent une augmentation similaire de puissance gamma. Par contre, seuls les mots amorce non masqués, s'accompagnent d'une augmentation de la synchronie de phase entre paires d'électrodes dans la bande de fréquence, cette fois-ci, gamma. Ces deux événements surviennent, de façon très précoce, entre 80 et 130 ms après le début du mot amorce. De façon intéressante, cette augmentation de synchronie se résout au moment où, en potentiels évoqués cognitifs, apparaît une P3a lorsque le mot amorce est consciemment perçu, et non, lorsque ce mot est présenté de façon subliminale. Tout se passe comme si l'accès conscient au mot amorce était associé à une communication à longue distance entre électrodes dans la bande de fréquence gamma et, qu'à partir de là, une cascade de traitements différents (entre mots amorce consciemment ou non consciemment perçus) s'en suivait.

L'ensemble de ces expériences tendent à prouver qu'un réseau d'aires cérébrales fronto-pariétales est impliqué dans la prise de conscience d'une information approximativement 300ms après le début de présentation de cette information et que l'activation de ce réseau s'accompagne de l'apparition d'une P3b en potentiels évoqués cognitifs. Ces données associées à celles tirées des explorations état non conscient/ état conscient semblent donc en faveur de l'implication d'un réseau d'aires cérébrales associatives hétéromodales fronto-pariétales non seulement dans l'accès conscient mais également dans l'état conscient.

Signalons, toutefois, que si l'ensemble des résultats semblent en faveur de l'émergence tardive de l'accès conscient, d'autres travaux montrent des résultats quelque peu discordants. Ainsi, Pins et al. (Pins and Ffytche, 2003) explorent en IRM fonctionnelle et potentiels évoqués, les différences d'activation et d'amplitude générées par le même

stimulus, présenté au seuil de perception, lors des essais où ce stimulus est coté consciemment perçu et ceux où ce même stimulus est considéré comme non vu. Les auteurs montrent que des différences d'activations cérébrales sont présentes dès les premières étapes de perception du stimulus (au niveau occipital) puis tout le long de la chaîne de traitement qui va aboutir à la réponse. Ils en déduisent alors, que les corrélats neuronaux de la perception consciente visuelle sont situés au niveau occipital et que, les différences obtenues, ensuite, sont secondaires au fait que la prise de conscience du stimulus modifie les étapes ultérieures du traitement de ce stimulus (y compris les étapes reposant sur le réseau fronto-pariétal) jusqu'à la réponse comportementale elle-même, mais ne constituent, en aucun cas, la prise de conscience de l'information qui se ferait dès les premières étapes de traitement.

2) Analyse en enregistrement de neurones uniques :

Quiroga et al. (Quiroga et al., 2008) utilisent des enregistrements intracrâniens de cellules uniques, chez des sujets épileptiques implantés, ainsi que, pour stimuli : des images de visages, de points de repère (bâtiments imposants) ou d'animaux masqués ou non (en fonction du SOA). Les sujets devaient, par une réponse motrice, signaler s'ils avaient ou non reconnus les images présentées. Les auteurs montrent, que lorsque les images sont reconnues, les cellules du lobe temporal médian montrent un pattern de décharges quasiment identiques, quel que soit le SOA entre l'image et le début du masque ; que ce pattern de décharges est nettement plus prolongé dans le temps, que la durée du stimulus, et que, ce pattern de décharge est significativement plus important que celui généré par la même image lorsque celle-ci n'est pas reconnue (ce qui générerait quasiment aucune activité). Cette différence persiste, lorsqu'on compare la même image à même SOA avec pour seule différence que, dans un cas, cette image est reconnue et pas dans l'autre. De plus, en fonction de la réponse d'une cellule donnée à une image donnée il était possible de déterminer si le sujet allait coter cette image comme reconnue ou non. Cette étude semblait donc indiquer que la prise de conscience d'une information engendre une activité électrique stéréotypée, distante des aires primaires et prolongée.

c) Importance de l'état du système sur lequel arrive le stimulus :

Wyart et al. (Wyart and Tallon-Baudry, 2009) utilisent la magnétoencéphalographie et des grilles, présentés au seuil de perception, dont le sujet devait indiquer, à chaque essai, si la grille était présente, ou non, ainsi que l'orientation de cette grille. L'attention du sujet pouvait être attirée, de façon valide ou non, vers le lieu d'apparition de la grille. Les auteurs montrent qu'il existe, dans une fenêtre temporelle entre 300 et 100 ms avant le début du stimulus, et, uniquement dans le cas où ce stimulus sera coté comme consciemment vu, une augmentation de puissance gamma (48-64 Hz) dans les aires occipitales latérales controlatérales au côté de survenue du stimulus et ce, indépendamment du côté vers lequel l'attention spatiale du sujet était attirée. De la même façon, dans la fenêtre de fréquence alpha (10-12Hz) et dans la même fenêtre temporelle, il existe une diminution de puissance alpha dans les aires occipitales latérales controlatérales au côté de survenue du stimulus qui permet également de prédire dans quels essais ce stimulus sera consciemment perçu. Ces deux facteurs prédictifs agissent de façon différente. L'augmentation de puissance gamma s'intègre dans un mécanisme d'accumulation d'évidence au cours du temps débutant avant l'apparition du stimulus (pré-activation d'une représentation du stimulus) et se prolongeant après l'apparition du stimulus, alors que la diminution de puissance alpha agit par une modification de la ligne de base, permettant au système d'atteindre un seuil au-dessus duquel le stimulus sera vu consciemment, plus aisément.

De la même façon, si l'on reconsidère l'étude de Boly et al. (Boly et al., 2007) utilisant des stimulations nociceptives laser comme vue plus haut, il apparaît que l'activité de certaines régions constitutives du réseau de la conscience dans les 3 secondes (ligne de base) précédant la stimulation laser permet de prédire quelles sont parmi les stimulations, de même intensité, celles qui conduiront à une perception de chaleur et celles qui ne seront pas perçues. En effet, les auteurs montrent que cette activité est plus grande au niveau des cortex frontaux supérieur et inférieur, des sillons intrapariétaux, des cortex pariétaux postérieurs, de la partie antérieure des cortex cingulaires antérieurs et *du* thalamus médian lorsque le sujet va percevoir ultérieurement la stimulation que, lorsque cette stimulation ne sera pas perçue consciemment. De façon intéressante, les auteurs montrent un pattern opposé (à la fois en termes d'activation et de ligne de base) dans les régions constitutives du « default mode network » qui est un réseau d'aires cérébrales plus actives lorsque le sujet est au repos que lorsqu'il est engagé dans une activité tournée vers un stimulus extérieur, et qui, est interprété comme reflétant les activités du sujet centré sur lui-même (pensées internes). De la même façon, dans le réseau de

la douleur (régions insulaires et partie postérieure des cortex cingulaires antérieurs), l'activation dans la ligne de base, est corrélée au caractère plus ou moins douloureux dont sera ressentie une stimulation (à un niveau d'intensité donnée).

De la même façon, Sadaghiani et al. (Sadaghiani et al., 2009) font écouter des sons proches du seuil de détection à 11 sujets en IRM fonctionnelle et montrent que même, au niveau des aires auditives primaires, l'activation de ces dernières dans la période précédant l'apparition du son est plus élevée lorsque le son sera rapporté comme consciemment perçu que lorsque le son ne sera pas détecté. De nouveau, l'activation d'un réseau fronto-pariétal apparaît lorsque les sons sont perçus consciemment, et non, lorsque ces sons seront manqués.

Comme nous pouvons le constater, les résultats expérimentaux concernant la prise de conscience d'une information (accès conscient) peuvent être divergents notamment, en ce qui concerne l'étape à laquelle l'accès conscient a lieu. Ces divergences en termes de latence (précoce (Melloni et al., 2007) ou tardive (Del Cul et al., 2007; Sergent et al., 2005)) et en termes de réseaux cérébraux (très localisés (Pins and Ffytche, 2003) ou, au contraire, très étendus (Gaillard et al., 2009)) a conduit les auteurs à proposer des modèles de la conscience, également, relativement divergents.

4) Les modèles de la conscience :

A partir des résultats expérimentaux précédents, et d'autres, qui ont été obtenus en suivant les grandes voies de recherche sur la neurobiologie de la conscience proposées par Crick et Koch dans leur travail séminal (Crick and Koch, 1990), différents auteurs se sont proposés d'intégrer l'ensemble de ces données dans des modèles théoriques de la conscience. Ces modèles permettraient de rendre compte de l'ensemble de ces résultats et serviraient de base à l'élaboration de nouvelles hypothèses qui pourraient ainsi, ensuite, être testées expérimentalement. Nous avons choisi de présenter, dans les paragraphes qui suivent, quatre de ces modèles.

A) Microconscience, macroconscience et conscience unifiée :

Zeki et al. partent de deux constatations expérimentales. La première fait appel aux patients blindsight dont G.Y. dont nous avons déjà parlé. Zeki et al. démontrent que, lorsque l'on augmente la vitesse de déplacement d'un point lumineux le long d'une ligne horizontale

ou verticale (dans l'hémichamp visuel aveugle de ces patients) et que, l'on demande à ces sujets, d'indiquer l'orientation de la ligne suivie par ce point, les sujets gardent de très bonnes performances mais, cette fois-ci, déclarent avoir conscience du déplacement du point lumineux (Barbur et al., 1993). Cela fait penser à Zeki et al. que V5 peut élaborer, de façon indépendante et notamment, en l'absence de feedback vers V1 (mise à mal de la théorie de Lamme ci-dessous), une conscience du mouvement. La deuxième constatation est que le traitement visuel parallèle n'est pas synchrone c'est-à-dire que la couleur d'un objet perçu est extraite avant son mouvement avec une avance d'environ 70 ms ce qui aboutit, dans certaines circonstances expérimentales à une perception erronée de la réalité comme, par exemple, la liaison de la mauvaise couleur avec le mauvais mouvement (Moutoussis and Zeki, 1997). Par conséquent, il existe au sein de chaque région des voies visuelles et, de façon autonome, élaboration d'un percept conscient à condition que cette région gagne un niveau d'activation suffisante. Zeki et al. nomment ce type de percept : microconscience qui sont donc spatialement et temporellement distribuées au niveau cortical (par exemple V4 pour la couleur, V5 pour le mouvement, gyrus fusiforme droit pour les visages...). Ces microconsciences sont le fruit d'un liage générateur (generative binding) lié à la conjonction d'informations d'aires de bas niveau sur une aire de plus haut niveau conduisant à des microconsciences de plus en plus élaborées. A côté de ces microconsciences, Zeki définit des macroconsciences qui dérivent du liage en parallèle (parallel binding) de plusieurs microconsciences soit au sein d'une même voie sensorielle soit entre deux voies sensorielles différentes. Enfin, il existe pour Zeki une conscience unifiée, unique qui permet d'être conscient d'avoir conscience (Zeki and Bartels, 1999; Zeki, 2003).

Par ailleurs, pour Zeki et al., il semble exister dès les étapes périphériques une distinction entre état conscient et état non conscient. Ainsi, l'activation des régions responsables de la perception des visages ou des formes, en IRM fonctionnelle, est plus forte lorsque le stimulus sera ensuite consciemment perçu que lorsque ce stimulus ne sera pas consciemment perçu, sans écarter la possibilité que cette suractivation dans le cas conscient ne soit liée à l'activité secondaire aux boucles récurrentes (Moutoussis and Zeki, 2002). Il faut toutefois remarquer que l'approche de Zeki est plus d'identifier le corrélât neuronal minimal de la conscience que les mécanismes qui conduisent à la prise de conscience d'une information (ou à l'accès conscient) et que l'altération d'une microconscience donnée appauvrira le contenu de la conscience sans altérer les mécanismes de prise de conscience du reste du contenu.

B) Le modèle de l'espace de travail global conscient :

Inspiré de Baars (Baars, 1988), Dehaene et Naccache (Dehaene and Naccache, 2001b) proposent un modèle de la conscience permettant d'intégrer un nombre important de données empiriques provenant de multiples sources telles que la psychologie expérimentale, la neuro-anatomie, la neuro-imagerie fonctionnelle et la neurophysiologie de l'homme sain et du patient cérébro-lésé ainsi que de données obtenues dans des modèles animaux tels que les primates. Ce modèle, nommé modèle de l'espace de travail global conscient, stipule qu'à chaque instant, les informations de l'environnement sont traitées par des processeurs périphériques (pouvant être impliqués dans de nombreux processus distincts tels que la perception visuelle, le traitement auditif du matériel verbal,...) selon une progression hiérarchique (bottom-up) et que, parmi toutes ces informations traitées jusqu'à un certain niveau, celle qui deviendra consciente (du fait de sa saillance ou de son importance par rapport aux buts et ou désirs du sujet) est celle qui bénéficiera d'une amplification attentionnelle descendante lui permettant de pénétrer l'espace de travail global conscient (ETGC) et de former, avec les processeurs cérébraux qui en sont le substrat, une boucle d'activation. Selon ces auteurs, l'ETGC est constitué d'aires associatives hétéromodales frontales et pariétales disposant de connections à longue distance à l'échelle du cerveau. Plus précisément, la conscience est considérée comme un flux de données qui se succèdent dans le temps et qui met en jeu l'espace de travail conscient (de façon globale ou partielle) et les processeurs périphériques impliqués précisément dans le traitement de l'information dont le sujet est en train de prendre conscience. L'information, devenue consciente, pourrait ainsi bénéficier de l'ensemble des ressources cognitives possibles que permettent les différentes régions de l'ETGC.

A partir de ce modèle, Dehaene et al. déterminent une terminologie (Dehaene et al., 2006a). Est considéré comme subliminal, un stimulus dont l'intensité fera que son traitement restera localisé aux toutes premières étapes et ne pourra, en aucun cas, engendrer l'activation de l'espace de travail global conscient. Est considéré comme préconscient, un stimulus dont la force du signal est suffisante pour bénéficier de toutes les étapes du traitement (à la différence d'un stimulus subliminal), dont bénéficierait un stimulus qui deviendrait conscient, à l'exception de l'activation de l'ETGC. Cet espace étant, par exemple, occupé à traiter déjà un autre stimulus (exemple stimulus T2 lorsque T1 est en train d'être traité dans le paradigme de clignement attentionnel de Sergent et al. (Sergent et al., 2005)) ou encore, le stimulus

préconscient resterait préconscient, du fait de l'absence d'amplification attentionnelle (Sperling 1960).

Les auteurs identifient également trois fonctions cognitives qui sont associées à la conscience :

- Le maintien actif et durable en mémoire de travail d'une information (Goldman-Rakic, 1987; Greenwald et al., 1996)
- La flexibilité mentale (Cheesman and Merikle, 1986).
- La réalisation de comportements intentionnels (Weiskrantz, 1997)

Utilisant une modélisation de ce modèle à l'aide de quelques colonnes thalamo-corticales reliées entre elles par des fibres à longue distance, Dehaene et al. (Dehaene and Changeux, 2005) montrent que la vigilance semble évoluer de façon continue et que, à un niveau de vigilance donné, les neurones thalamo-corticaux présentent des oscillations rythmiques de leur potentiel de membrane dans la bande de fréquence gamma. Ces oscillations augmentent d'amplitude jusqu'à un seuil d'amplitude donné générant une décharge de potentiels d'action. Cet état est censé représenter l'éveil. Ces colonnes thalamo-corticales sont alors capables de traiter les informations mais, uniquement de façon locale, et seulement, pendant la durée du stimulus. La présence de connections à longue distance (censées représenter l'ETGC) rend compte de la possibilité pour un stimulus (s'il est d'intensité ou de durée suffisante) de pouvoir pénétrer l'espace de travail conscient pour une durée bien supérieure à sa durée réelle. D'autre part, cet espace de travail conscient peut, non seulement, être activé par un stimulus extérieur mais peut également s'activer de façon spontanée (par exemple du fait de la réalisation d'une activité cognitive telle que la résolution de problèmes) ce qui empêche alors une information extérieure d'accéder à l'ETGC. Ceci pourrait rendre compte du fait qu'un sujet occupé à une tâche, impliquant de façon importante ses capacités attentionnelles, deviendrait aveugle (Beck et al., 2001) à un stimulus évident projeté en pleine fovéa.

D'autre part, le devenir conscient d'un stimulus dépend également de l'état du système par lequel il va être traité. Si les oscillations du potentiel de membrane des neurones thalamo-corticaux sont proches de leur seuil de décharge au moment de l'arrivée du stimulus celui-ci a plus de chances d'accéder à la conscience que si ce potentiel de membrane est plus éloigné de son seuil de décharge (Boly et al., 2007; Sadaghiani et al., 2009; Wyart and Tallon-Baudry, 2009).

L'activation de ce réseau d'aires cérébrales fronto-pariétales commun serait tardive et surviendrait, dans la plupart des cas, à partir de 250 ms après le début du stimulus devenu conscient (Del Cul et al., 2007; Gaillard et al., 2009; Sergent et al., 2005).

Dehaene et Lamme (voir ci-dessous) soulignent l'importance des boucles de réverbération ou top-down et ce, à tous les niveaux, des aires primaires jusqu'à l'ETGC. En faveur de cet argument, Lamme et al. (Lamme et al., 2002) utilisent des macaques implantés qui ont pour tâche de discriminer un petit carré, constitué de lignes obliquement orientées de 45 ou 135° par rapport à l'horizontale, par rapport à un fond constitué de lignes obliques avec une orientation perpendiculaire à celle des lignes du petit carré. Ces macaques devaient orienter, dans un second temps, leur regard sur le petit carré d'orientation différente. Ces motifs (petit carré sur fond) sont présentés de façon masquée avec augmentation du délai entre ce motif et le masque. Les auteurs montrent, qu'à court délai, le masquage est efficace alors qu'à long délai les macaques sont capables de faire la tâche. Les neurones de V1 sont sensibles à l'orientation des lignes mais nécessitent pour percevoir un carré de lignes obliques sur un fond de lignes d'orientation différentes un rétrocontrôle des aires visuelles de plus haut niveau. Les auteurs démontrent que le traitement par V1 de l'orientation des lignes est conservé y compris lorsque le macaque n'a pas pris conscience de l'intégralité du motif et que, ce qui altère la perception consciente de ce motif par le macaque, c'est que le masque apparaît au moment où la boucle de rétrocontrôle projette des aires visuelles supérieures vers V1. Tout se passe comme si le stimulus était traité par une volée d'activations cérébrales ascendantes et que, à chaque étape, il existait un rétrocontrôle des aires visuelles de plus haut degré vers les aires visuelles de degré moindre avec pour ultime étape le rétrocontrôle d'un vaste réseau d'aires cérébrales fronto-pariéto-temporal sur les aires visuelles permettant l'accès conscient à un stimulus visuel donné. De la même façon, chez l'homme, (Pascual-Leone and Walsh, 2001) montrent, à l'aide de la stimulation magnétique transcrânienne, qu'une rétroprojection de V5 sur V1 chez l'homme est nécessaire à la prise de conscience du mouvement. Notons, toutefois que ces 2 études sont en contradiction avec les données de Zeki et al. vues plus haut (Barbur et al., 1993).

Parmi les nombreuses études en faveur du modèle de l'espace de travail global conscient (Beck et al., 2001; Boly et al., 2007; Dehaene et al., 2001a; Dehaene and Changeux, 2011 pour revue; Del Cul et al., 2007; Lumer et al., 1998; Sadaghiani et al., 2009; Sergent et al., 2005), citons cette étude menée chez des patients souffrant de sclérose en plaques à un stade précoce (Reuter et al., 2007) et ayant utilisé une technique de masquage par

métacontraste. En effet, dans cette étude, les sujets se voient présenter des chiffres (1, 4, 6 ou 9) pendant 16 ms puis un masque, survenant (0, 16, 33, 50, 66, 83, 100 ou 150) millisecondes après cette amorce comprenant un chiffre cible que le sujet doit comparer à 5, apparaît. Le sujet doit alors presser une touche avec une main lorsque cette cible est supérieure à 5 et une autre touche avec l'autre main lorsque cette cible est inférieure à 5. Le délai différent entre l'amorce et la cible permettait de masquer plus ou moins l'amorce. Les temps de réaction des sujets étaient considérés. A partir de là, trois types d'effets pouvaient être explorés : un portant sur la prise de conscience de l'amorce ou non, un second portant sur l'effet de congruence des 2 chiffres (amorce et cible) par rapport à 5 puis un autre portant sur l'effet de répétition lorsque amorce et cible étaient le même chiffre. Les seuils subjectifs et objectifs de conscience de l'amorce étaient déterminés respectivement en comparant, pour chaque SOA et chaque population (témoin ou malade), le pourcentage d'amorces considérées par les sujets comme vues, d'une part, et les résultats d'une tâche forcée de comparaison de l'amorce à 5, d'autre part. Les auteurs montrent que les malades présentent des effets d'amorçage, de congruence ou de répétition, non différents de ceux de sujets contrôles appariés, alors que, les seuils subjectifs et objectifs d'accès à la conscience sont plus élevés chez les sujets malades que chez les contrôles. Ces résultats comportementaux étant très en faveur de la nécessité d'un réseau d'aires fronto-pariétales connectées à longue distance par des faisceaux de fibres myélinisées pour l'accès conscient. L'altération de ces fibres par le processus démyélinisant aboutissant à un accès conscient plus difficile avec la nécessité d'un intervalle de temps plus conséquent entre l'amorce et le masque pour que cette amorce accède à la conscience du sujet, alors que, les effets subliminaux traités plus localement sont inchangés par rapport à ceux des sujets contrôles.

Même si le modèle de l'espace de travail global conscient apparaît séduisant, certaines études remettent en cause un certain nombre de ses prédictions.

Concernant les capacités de flexibilité mentale nécessitant la conscience selon Dehaene et al., il faut remarquer que des études plus récentes (van Gaal et al., 2010a) montrent un effet inattendu de stimuli inconscients. En effet, utilisant un masquage en métacontraste, les auteurs montrent que, même lorsque l'indice (qu'il soit vu consciemment ou inconsciemment) et la cible sont incongruents à un essai n , la différence de temps de réaction à la cible, de l'essai $n+1$, entre essais incongruents et congruents est plus faible que lorsque l'indice et la cible de l'essai n sont congruents, traduisant une adaptation au conflit. Cette adaptation au conflit étant donc également possible lorsque ce conflit a été vécu de

façon inconsciente. Il en est de même pour les pourcentages d'erreurs de réponse commises. Un certain degré de flexibilité mentale pourrait donc également être possible de façon non consciente.

D'autre part, concernant l'importance de l'amplification attentionnelle descendante dans la prise de conscience, il semble que conscience et attention endogène soient deux processus distincts (Kentridge et al., 2008; Koch and Tsuchiya, 2007; Lamme, 2003) en ce sens qu'il est possible de faire attention à un élément dont on ne pourra pas prendre conscience. Malgré tout, il faut modérer notre propos en ce sens que l'attention amplifie le traitement des stimuli sur lesquels elle se porte (Naccache et al., 2002) et peut favoriser leur accès conscient pour peu que ces derniers soient d'intensité suffisante.

Cette dissociation entre conscience, notamment visuelle, et attention endogène est bien mis en évidence par Wyart et al. (Wyart and Tallon-Baudry, 2008) qui montrent, à l'aide de la magnétoencéphalographie, en utilisant un indice d'attention spatiale (vers 2 localisations possibles) et un stimulus dégradé (de façon à ce que le sujet ne puisse prendre conscience de ce stimulus que dans 50% des cas) qui pouvait apparaître ou non à la localisation prédite par l'indice, que les stimuli attendus sont plus souvent consciemment (en fonction de réponses à des épreuves à la fois objective et subjective du niveau de conscience des stimuli) perçus que les stimuli non attendus alors que la baisse de puissance alpha dans les régions occipitales controlatérales au lieu d'apparition du stimulus (connu pour être un reflet de la mise en œuvre de l'attention spatiale) était la même dans les deux cas (que les stimuli soit secondairement consciemment perçus ou pas). Autrement dit, alors que les sujets développaient leur attention spatiale avec la même intensité (dans la fenêtre temporelle précédant le stimulus), certains stimuli n'étaient pas perçus consciemment. S'intéressant à la bande de fréquence gamma suivant l'apparition du stimulus, les auteurs montrent que la prise de conscience du stimulus s'accompagne d'une augmentation de puissance gamma (54-64 Hz, 240 à 500ms après le début du stimulus) en regard des aires occipitales controlatérales au stimulus indépendamment du fait que les sujets portaient, ou non, leur attention vers le lieu d'apparition du stimulus. De façon identique, le fait de porter son attention sur un lieu s'accompagnait d'une augmentation de puissance gamma (76-90 Hz, 350 à 500 ms après le début du stimulus) en regard des aires occipitales controlatérales au stimulus (avec une topographie un peu différente de la précédente) indépendamment du fait que les sujets prenaient ou non conscience du stimulus. Ainsi, il existait une dissociation entre attention et conscience visuelles dans le sens où les

sujets pouvaient attendre un stimulus dont ils ne prendraient pas conscience et, qu'à l'inverse, les sujets pouvaient prendre conscience d'un stimulus auquel ils n'avaient pas porté attention.

De la même façon, Kentridge et al. (Kentridge et al., 2008) utilisent un masquage en métacontraste consistant à faire précéder une cible (anneau de couleur rouge ou verte) par un disque coloré (de couleur rouge ou verte) qui devient alors masqué. L'attention endogène des sujets est manipulée à l'aide d'un indice (tête de flèche) orientant l'attention des sujets au-dessus ou au-dessous d'un repère central qui sont les deux positions au niveau desquelles l'indice et la cible pouvaient apparaître. La tâche des sujets étant d'indiquer, le plus rapidement possible, par pression d'un bouton quelle était la couleur de l'anneau. Les auteurs montrent qu'il existe un effet d'indication mais surtout un effet de congruence (couleur du disque masqué et de l'anneau identique versus couleur différente) notamment lorsque l'attention spatiale endogène des sujets a pu être maintenue sur l'une des 2 positions (qui est la position où apparaît indice et cible) alors que les sujets n'ont pas conscience de façon subjective ou objective (en choix forcé) de la présence du disque masqué. Il est donc possible de prêter attention à un élément dont on ne prend pas conscience et qui, malgré tout, influence notre comportement.

La question qui reste en suspens est de savoir s'il est possible de prendre conscience d'une information sans intervention de l'attention notamment exogène. Des travaux récents manipulant attention spatiale endogène et exogène et prise de conscience semblent en faveur du rôle prépondérant de l'attention spatiale exogène (comparativement à l'endogène) pour la prise de conscience d'un stimulus (Chica et al., 2012).

C) Conscience phénoménale et conscience d'accès :

Pour d'autres auteurs tels que Block ou Lamme (Block, 2005; Lamme, 2003), il semble exister deux types de conscience : une ou plutôt des consciences phénoménales, dont l'émergence provient d'une réactivation des aires visuelles de bas niveau par des aires visuelles de plus haut niveau, et une conscience d'accès, qui correspond au fait de prendre conscience d'une des consciences phénoménales en négligeant les autres du fait d'une réactivation d'une de ces consciences phénoménales par un réseau d'aires exécutives (fronto-pariéto-temporales). Pour ces auteurs, l'attention joue un rôle prépondérant dans la sélection d'une des consciences phénoménales par rapport aux autres. Contrairement à Dehaene et al. qui stipulent que nous rapportons ce dont nous sommes conscients, ces auteurs suggèrent, à l'inverse, que nous sommes conscients ou, plus exactement, que nous faisons l'expérience de

nombreux stimuli mais nous ne pouvons rapporter que ceux qui ont fait l'objet d'une amplification attentionnelle.

D) Le modèle de l'information intégrée :

Tononi et al. (Alkire et al., 2008; Tononi and Edelman, 1998; Tononi, 2008) ont une approche théorique de la conscience. Pour ces auteurs, la conscience est de l'information intégrée. Une information est générée chaque fois que l'étendue des possibles est restreinte (autrement dit qu'une information donnée s'est distinguée de l'ensemble des autres informations possibles) et cette réduction de choix peut être estimée grâce à l'entropie relative et est donc quantifiable. Par exemple, lorsque je vois une lumière blanche, je fais un choix parmi un ensemble d'autres possibilités (lumière différente d'obscurité, lumière blanche différente de lumière rouge ou bleue...). Par ailleurs, une information est intégrée. En effet, les différents éléments ayant extrait de l'information peuvent du fait de connections générer une information intégrée c'est-à-dire plus d'information que l'information apportée par chacun des éléments. Cet ensemble d'éléments constitue un complexe. Le degré d'intégration peut être mesurée par un index phi (ϕ). A un instant donné, plusieurs complexes existent (beaucoup de petite taille, quelques-uns de plus grande taille et un seul de taille plus conséquente encore). Il peut donc exister, au même moment, plusieurs informations intégrées donc plusieurs consciences. Au sein de ces complexes, du fait des forces relatives des connections qui unissent leurs éléments, la qualité de la conscience générée par chacun de ces complexes peut être différente d'un instant à l'autre (par exemple au sein de l'aire V4 impliquée dans la perception des couleurs les connexions au sein des éléments constitutifs de V4 seront différentes selon qu'on perçoit du rouge ou du bleu). Par la suite, c'est le complexe de modules qui permettra l'information intégrée la plus importante qui constituera le « dynamic core » qui représente la conscience du sujet. Puis au fil du temps et des informations à traiter, un autre complexe portera le plus d'information intégrée devenant à son tour le « dynamic core ». Même si les auteurs restent imprécis sur les régions anatomiques qui pourraient être impliquées dans la conscience, une place importante est donnée aux colonnes thalamo-corticales et aux cortex frontaux et pariétaux.

E) Points communs et divergences :

Même si ces quatre théories ont, sans conteste, des divergences, il semble, malgré tout, que l'on puisse leur trouver des convergences. Ainsi les microconsciences et macroconsciences de Zeki et al., le préconscient de Dehaene et al., la ou les consciences phénoménales de Block et Lamme et les complexes de petite et moyenne taille de Tononi et al. correspondent à des étapes de traitement périphérique de l'information. Dans ces quatre théories, il semble exister, ensuite, pour accéder à la conscience d'une information, la nécessité d'avoir une seconde étape de traitement correspondant à la conscience unifiée de Zeki et al., au conscient de Dehaene et al., à la conscience d'accès de Block et Lamme ou au complexe unique de plus grande taille de Tononi et al. A chaque fois, les auteurs reconnaissent que parmi les informations traitées en périphérie, une seule sera l'objet de la prise de conscience.

Signalons que d'autres modèles de la conscience existent (Seth, 2007).

Nous constatons donc, que les données expérimentales issues essentiellement du contraste prise de conscience/absence de prise de conscience d'un stimulus donné, chez un sujet conscient donné, aboutissent à des résultats divergents, à l'origine de plusieurs modèles de la conscience divergents. Par ailleurs, l'exploration des diverses transitions état non conscient/ état conscient vues plus haut n'est pas satisfaisante dans notre quête des bases neurales de la conscience dans la mesure où les populations étudiées ne sont pas uniquement différentes par leur niveau de conscience mais le sont, avant tout, par leur niveau de vigilance. D'où l'idée d'explorer les corrélats neuronaux de la conscience par une autre voie : l'exploration des capacités de traitement d'une information donnée, présentée de façon à ce qu'elle puisse devenir consciente, par deux catégories de sujets présentant des niveaux de vigilance assez comparables mais des niveaux de conscience différents (un groupe conscient et l'autre non conscient). Ces deux groupes de sujets correspondent à des patients végétatifs (non conscients) et en état de conscience minimale (conscients). En comparant les niveaux de traitement et les activations cérébrales engendrés par la même information présentée de façon consciente, à ces deux catégories de sujets, il deviendra possible d'isoler les corrélats neuronaux mais également les propriétés neurophysiologiques uniques permises par l'état conscient. Avant de décrire les investigations menées et les résultats obtenus en suivant cette démarche, nous allons décrire les connaissances qui étaient les nôtres au début de notre travail

de thèse sur les capacités de traitement différentiel de stimuli par des sujets végétatifs et en état de conscience minimale.

5) Etat des lieux de la comparaison état végétatif/ état de conscience minimale au début de notre travail (fin 2008) :

Avant d'entrer plus en avant dans ce paragraphe, il faut rappeler, comme nous l'avons déjà signalé que le diagnostic des états végétatifs et de conscience minimale est clinique et que nous inférons de certains comportements comme le fait de réaliser une fixation oculaire, de plus de 2 secondes, vers un objet de couleur vive, dans au moins deux directions différentes, comme le témoin de la prise de conscience de cet objet et de son déplacement rapide (item 2 de la sous-échelle visuelle de la CRS-R (Kalmar and Giacino, 2005)).

A) Approche en neurophysiologie :

Schnakers et al. (Schnakers et al., 2008a) montrent l'intérêt du BIS (bispectral index), marqueur dérivé des données électroencéphalographiques prenant une valeur entre 0 (signal isoélectrique) et 100 (patient pleinement éveillé), pour dissocier les patients MCS de ceux qui sont VS avec des valeurs moyennes respectives de 80 +/- 16 et 63 +/- 15. Les auteurs montrent, même, un intérêt du BIS, réalisé dans les 14 premiers jours suivant l'agression cérébrale, pour le pronostic des patients à un an. Ce pronostic était évalué par la GOS et l'étude comparait sujets avec GOS 1-2 versus sujets avec GOS 3-5.

Perrin et al. (Perrin et al., 2006) étudient les réponses au propre prénom chez 5 patients VS et 6 patients MCS. Les auteurs montrent qu'une P300 au propre prénom est présente chez tous les sujets MCS et chez 3/5 sujets VS. A un an, parmi l'ensemble des patients ayant cet effet, seul un patient MCS montrait une évolution favorable. Il ne semblait donc pas y avoir de différence évidente entre ces deux populations de patients.

Partant de ce constat, Schnackers et al. (Schnackers et al., 2008b) se proposent d'utiliser une variante du paradigme précédent avec 3 conditions différentes : la première condition est purement passive (comme dans le travail de Perrin et al.) alors que les séries suivantes sont actives et consiste à demander au patient, de compter le nombre de fois où il entend son prénom pour une des séries actives, ou, le nombre de fois où il entend un des 7

autres prénoms, dans la seconde série active. Les différentes séries sont séparées par un intervalle libre de 5 minutes pendant lequel le patient est stimulé pour maintenir un éveil le plus optimal possible. Vingt-deux patients sont recrutés (8 VS et 14 MCS). Douze volontaires sains étaient également recrutés.

Schnackers et al. retrouvent une P300 plus ample dans la série passive lorsque le sujet entend son propre prénom, par rapport à celle obtenue lors de l'écoute des autres prénoms, chez les MCS et les témoins. Les auteurs retrouvent, également, une P300 au propre prénom, plus ample, dans au moins, une des séries actives versus la série passive, chez 9 MCS sur 14 et chez tous les témoins, montrant que la majorité des patients MCS ont compris clairement ce qu'on leur demandait de réaliser. Contrairement à l'étude précédente, aucun VS ne montrait de différence de P300 au propre prénom ou au prénom cible, par rapport aux autres prénoms, que ce soit en condition passive ou active. Les amplitudes des P300 au propre prénom ou au prénom cible n'étaient pas statistiquement différentes entre contrôles et MCS. De façon intéressante, 3 patients MCS ne présentant qu'une fixation ou une poursuite visuelle à la CRS-R montraient clairement une P300 plus ample dans les tâches actives que passives, démontrant leur participation à une tâche qu'ils avaient, au moins, en partie compris et suggérant un niveau de conscience plus élevé que ne le laissait penser la clinique

Ce type de tâche fait appel à de multiples processus cognitifs comme un bon niveau de vigilance, des capacités d'attention sélective (sur la cible à compter), d'inhibition (des non cibles), de mémoire de travail. Ces processus semblent au moins partiellement respectés chez la majorité des patients MCS.

De leur côté, Kotchoubey et al. (Kotchoubey et al., 2005) explorent 98 patients qu'ils dissocient en 4 groupes, en fonction de la bande de fréquence prédominante et du caractère réactif ou non de leur électroencéphalogramme: (i) un groupe de patients végétatifs présentant un tracé EEG très altéré avec un rythme < 4 Hz, non réactif à l'ouverture des yeux, (ii) un groupe de patients végétatifs avec, soit un tracé thêta, soit un tracé alpha, mais non réactif à l'ouverture des yeux, (iii) un groupe de patients MCS présentant des caractéristiques EEG très proches du groupe VS précédent (9/38 réactifs à la stimulation), (iv) un groupe de patients cérébrolésés conscients avec un tracé EEG thêta ou alpha réactif à l'ouverture des yeux. Les auteurs utilisent plusieurs paradigmes : (i) des paradigmes oddball avec soit des sons simples, soit des sons complexes, soit des voyelles (ii) des paradigmes MMN avec soit des sons simples, soit des sons complexes (iii) des paradigmes sémantiques avec soit des

paires de mots congruents ou incongruents, soit des phrases se terminant par un mot congruent ou incongruent, soit la détection, par comptage mental, de noms d'animaux parmi des noms d'autres catégories sémantiques. Le but de ces auteurs était d'explorer différentes capacités cognitives, ainsi que, de démontrer qu'il existe une hiérarchie du traitement cognitif. L'hypothèse des auteurs est que ce traitement cognitif devrait être plus abouti chez les sujets MCS que chez les sujets VS. Les auteurs montrent que les patients végétatifs avec tracé EEG comparable à celui des MCS ne diffèrent pas de ces derniers, en termes de potentiels évoqués (ERPs) obtenus et montrent même, un peu plus de MMN chez ces derniers que chez les sujets MCS (voir un exemple d'un patient VS : figure 6 1)). Par contre, ces deux groupes montrent des ERPs bien plus riches que le premier groupe de VS avec tracé pauvre qui sont caractérisés par une moindre présence de N1, de MMN et une absence totale de toute P3 ou réponse sémantique. De la même façon, les sujets conscients, avec tracé relativement riche et réactif, ont des réponses plus riches que les sujets VS et MCS, notamment en termes de P3 et de réponses sémantiques. Les auteurs concluent donc, que les sons complexes sont plus efficaces que les sons simples pour la mise en évidence d'une MMN et d'une P3. Ils en déduisent, également, que le traitement hiérarchique des informations est le plus souvent vrai, mais que cette règle est violée jusque dans 14% des cas. En effet, certains patients avaient des réponses sémantiques de type N400 sans réponse P300 aux paradigmes oddball ou plus rarement des réponses de type MMN sans complexes N1-P2. Cela souligne la nécessité de ne pas conclure, trop hâtivement, à l'absence de traitement cortical, chez ces sujets avec désordres de la conscience, lorsque les explorations cognitives ont été limitées et ont utilisé simplement des sons simples. Enfin, de façon intéressante dans cette étude, on note que des sujets avec un tracé delta, n'ont plus que la N1 ce qui est en accord avec l'absence d'évocation de MMN en sommeil lent profond (stades 3 et 4).

A notre connaissance, une seule étude (Wijnen et al., 2007) a, à ce jour, étudié l'évolution de la MMN lors du retour à la conscience de patients végétatifs. Wijnen étudie ainsi, de façon dynamique, toutes les 2 semaines pendant en moyenne 3 mois et demi, la MMN chez 10 patients végétatifs depuis plus d'un mois (8 post-traumatiques, 1 hématome intracérébral avec inondation ventriculaire et une hypoxie cérébrale sur sepsis grave). A chaque fois, cette évaluation électrophysiologique s'accompagne d'une évaluation clinique de l'état de conscience par une échelle de conscience à 8 niveaux avec 4 catégories, au sein desquelles pour certaines d'entre elles, un score plus important correspond à des comportements plus riches (1 = coma; 2, 3, 4 = VS; 5,6 = MCS ; 7,8 = Exit MCS ou état

conscient). Pour l'obtention de la MMN, les patients sont stimulés, de façon binaurale, par des sons de 1000Hz (85%) et 1500Hz (15%) d'une durée de 75 ms. A la fin de cette étude, 5 patients sont devenus conscients, 2 MCS et 3 sont restés VS.

Wijnen montre que l'amplitude de la MMN augmente avec la cotation à l'échelle en 8 sous catégories. Il existe, par ailleurs, une augmentation brutale de cette amplitude lors du passage du niveau 5 à 6 soit, au sein du groupe MCS. Cette augmentation d'amplitude semble distinguer les sujets capables d'obéir à des commandes simples de ceux qui n'en sont pas capables ; ces derniers étant, malgré tout, dans certains cas, capables de manifester une fixation oculaire. Lors du premier enregistrement, les patients qui vont évoluer favorablement à court (score sur l'échelle de conscience < 7 versus ≥ 7 à la fin de la période d'acquisition de la MMN), comme à long terme, présentent une amplitude de MMN plus importante que ceux qui ne vont pas progresser, y compris chez des patients ayant la même présentation clinique à la phase initiale.

Au total, les résultats fournis par cette approche en neurophysiologie révèlent des résultats quelque peu discordants mais qui semblent toutefois obéir à une certaine logique. Si l'on considère des stimuli présentés de façon passive (Kotchoubey et al., 2005; Perrin et al., 2006) en tenant compte du tracé EEG de fond comme un index du niveau de vigilance, il ne semble pas exister alors, de différence de traitement entre sujets VS et MCS. Par contre, si l'on fait appel à des tâches actives, une différence apparaît entre ces deux catégories de sujets puisque, seuls les sujets MCS sont alors capables de réaliser cette tâche consciente. Les différences de BIS (Schnakers et al., 2005) sont intéressantes mais probablement reliées au fait que les 2 populations comparées incluaient des sujets avec niveau de vigilance différent (coma+VS versus MCS+exit MCS). L'amplitude de la MMN ((Wijnen et al., 2007) semble également intéressante mais, là encore, des sujets avec un niveau de vigilance, probablement différent, étaient comparés.

B) Approche en TEP et IRM fonctionnelle :

Dans une étude similaire à celle de Laureys et al. (Laureys et al., 2000), incluant en plus des sujets contrôles et des sujets en état végétatif (VS), des patients en état de conscience minimale (MCS), Boly et al. (Boly et al., 2004) découvrent que les témoins et les patients

MCS montrent une activation des aires 41, 42 et 22, de façon bilatérale après stimulation auditive unilatérale, alors que les patients VS n'activent, comme précédemment, que les aires 41 et 42. Par ailleurs, la comparaison état de conscience minimale/ état végétatif en connectivité fonctionnelle, montrent que l'aire 42, controlatérale à la stimulation auditive, est plus étroitement connectée avec les aires temporales postérieures controlatérales (aires 21 et 22), impliquées dans des fonctions auditives de haut niveau, et plusieurs aires préfrontales chez les sujets MCS que chez les sujets VS. Ces aires préfrontales comprennent les aires 9 et 46, de façon bilatérale ainsi que les aires 10, 44 et 45 controlatérales.

De la même façon, prolongeant l'étude de Laureys et al. (Laureys et al., 2002) utilisant des stimulations somesthésiques et en incluant des patients MCS, Boly et al. (Boly et al., 2008) montrent que les patients MCS activent les mêmes aires cérébrales que les sujets contrôles. Par ailleurs, ces auteurs montrent que les sujets MCS ont une connectivité fonctionnelle entre S1 et l'aire S2, l'insula le cortex pariétal postérieur, le cortex prémoteur, le cortex préfrontal dorsolatéral et le cortex temporal supérieur, homolatéraux à S1, plus importante que les sujets VS. Par conséquent, s'il ne fait aucun doute que les sujets MCS perçoivent de façon consciente la douleur, cette question demeure non résolue chez les sujets VS.

Dans le domaine du langage, Davis et al. (Davis et al., 2007) utilisent, en IRM fonctionnelle, soit des phrases non ambiguës, soit des phrases ambiguës, soit des bruits (ayant le même profil spectral et la même amplitude d'enveloppe que des phrases normales mais dont les détails spectraux sont supprimés de façon à ce que ce bruit soit non intelligible). Cela permet aux auteurs d'examiner 3 niveaux de traitement de la perception du langage. En comparant tous les stimuli par rapport au silence, les auteurs explorent s'il existe une perception des sons, quels qu'ils soient, se caractérisant par une activation des régions auditives primaires. Contrastant les phrases avec les bruits, ils apprécient si des régions spécifiquement impliquées dans le traitement des mots sont activées (gyrus temporal supérieur et moyen bilatéraux de part et d'autre du sillon temporal supérieur et gyrus frontal inférieur gauche). Contrastant les phrases ambiguës et non ambiguës, les auteurs révèlent les régions impliquées quand un effort supplémentaire est nécessaire pour remettre la phrase dans son contexte, afin de la comprendre. Ces régions correspondent aux gyri frontaux inférieurs bilatéraux et à la partie postérieure du gyri temporal inférieur gauche. Les auteurs étudient 7 patients VS et 5 patients MCS et montrent l'absence d'activations chez 4/7 patients VS et 3/5 patients MCS, quel que soit le contraste considéré. 3/7 patients VS et 2/5 patients MCS

montraient des activations pour les 2 premiers contrastes et 1/7 patients VS et 1/5 patients MCS montraient des activations pour le contraste sémantique (activation temporelle mais non frontale pour le patient VS, activation frontale mais non temporelle pour le patient MCS).

De la même façon, Fernandez-Espejo et al. (Fernández-Espejo et al., 2008) utilisent des narrations à contenu neutre, en sens normal ou inversé, qu'ils contrastent entre elles et avec des périodes de silence, en IRM fonctionnelle, chez 17 sujets contrôles et 6 patients (3VS et 3MCS). Le contraste phrases versus silence génère une activation des gyri temporaux supérieurs bilatéraux alors que le contraste phrases en sens normal et inversé entraîne des activations du gyrus temporal supérieur gauche, des gyri temporaux moyens de façon bilatérale et du gyrus frontal inférieur gauche. Les auteurs montrent que 4 patients sur 6 (2MCS et 2 VS) présentent des activations cérébrales semblables à celles des sujets contrôles en réponse à des éléments vocaux et que parmi ces 4 sujets, 2 (1 VS et 1 MCS) présentent également des activations cérébrales dans le contraste phrase en sens normal versus phrase en sens inverse (sans toutefois d'activations frontales chez les malades). Il est donc probable que, chez ces 2 sujets, le réseau de la compréhension du langage soit respecté, sans toutefois, qu'il soit possible de s'assurer que ces 2 sujets aient pris conscience du sens de la phrase entendue.

Par conséquent, si les deux premières études semblaient montrer des différences entre patients MCS et VS, au moins à l'échelle de groupes, notamment en termes de connectivité fonctionnelle, des aires sensorielles primaires et secondaires avec un réseau d'aires cérébrales fronto-pariéto-temporales, les deux dernières études ne retrouvent pas de différence de traitement entre sujets VS et MCS, notamment à l'échelon individuel. Autrement dit, l'approche, en neurophysiologie ou imagerie métabolique, consistant à présenter passivement des stimuli à des sujets avec désordres de la conscience, et à observer, si des activations identiques à celles des sujets sains sont retrouvées (de façon à en déduire que ces sujets présentant ces activations sont conscients) semblent de peu d'intérêt, dans la mesure où, des sujets végétatifs présentent parfois des activations de haut niveau. Autrement dit, les paradigmes strictement passifs ont certes un intérêt pour évaluer le niveau de traitement de stimuli donnés par un sujet donné, mais ne présentent que peu d'intérêt pour en déduire la présence d'un traitement conscient chez ce sujet.

Signalons toutefois, pour modérer notre propos, que Di et al. (Di et al., 2007) utilisent le propre prénom du patient prononcé par une voix familière (parent du premier degré) chez 7 patients VS et 4 MCS. Ces auteurs montrent l'absence d'activations des aires 41 et 42 chez 2 patients VS, une activation unilatérale de ces mêmes aires chez 3 autres patients VS, et une

activation de ces mêmes aires ainsi que des aires 21 et 22, de façon bilatérale, chez 3 patients VS supplémentaires. Chez les quatre patients MCS, il est retrouvé également une activation uni ou bilatérale des aires 41, 42, 21 et 22. Les conclusions de cette étude pourraient, par conséquent, être les mêmes que celles des 2 précédentes. Sauf que, de façon importante, les 2 patients VS qui présentaient, de façon surprenante (au vu des travaux de Laureys et al. (Laureys et al., 2000)), une activation des aires 21 et 22 vont, dans les 3 mois suivant l'IRM cérébrale, retrouvaient des signes de conscience. Autrement dit, les données d'imagerie métabolique pourraient être prémonitoires d'un éventuel retour à la conscience, même si au moment où elles sont réalisées, elles ne permettent pas le diagnostic d'état conscient.

Au total, si la plupart des études d'imagerie (Boly et al., 2004, 2008) semblaient apporter des preuves en faveur de la possibilité du fonctionnement d'un réseau d'aires cérébrales associatives hétéromodales, uniquement chez les sujets capables de montrer des signes de conscience clinique, les résultats obtenus par différentes équipes en potentiels évoqués cognitifs et, plus rarement, en imagerie apportaient des résultats plus nuancés quant aux capacités de traitement différentiel d'un même stimulus par des malades ayant un niveau de vigilance relativement comparable.

C) Vers l'émergence d'un nouveau paradigme :

Nous avons vu que les stimuli, présentés passivement, permettaient d'évaluer le niveau de traitement de ces stimuli, chez un sujet donné, mais ne permettaient pas d'inférer de ces résultats les capacités de traitement conscient chez ce sujet. Nous avons également vu, à l'inverse (Schnakers et al., 2008b), qu'une tâche active permettait d'identifier certains des sujets conscients comme effectivement conscients mais avec une sensibilité moindre (9/14).

Dans ce contexte, Bekinschtein et Naccache (Bekinschtein et al., 2009c) imaginèrent un nouveau paradigme de sons rares et fréquents (dit paradigme local-global), qui permettrait, y compris passivement, d'inférer des résultats obtenus, la présence de traitements conscients chez un sujet; tout en essayant d'amplifier les effets obtenus, en demandant au sujet d'effectuer une tâche mentale sur certains de ces sons. Ce paradigme, dérive directement du modèle de l'espace de travail global conscient, et en particulier, d'une des propriétés de l'état conscient qui en découle (voir I 4) B)). Cette propriété est que le maintien actif et

soutenu, dans le temps, de représentations mentales, nécessite d'être conscient de ces représentations.

Dans ce paradigme (voir figure 13), les patients sont ainsi stimulés par des trains de stimuli (5 sons) dont le dernier de ces sons est, soit identique (XXXXX), soit différent, des 4 premiers (XXXXY). Les sons ont une durée de 50 ms et sont séparés par des intervalles interstimuli de 100 ms. Ces séries de 5 sons se répètent dans le temps, toutes les 1350 à 1650 ms, de façon à constituer des blocs d'une durée d'environ 3 minutes et 20 secondes. Au début de chaque bloc, la même série de 5 sons (XXXXX ou XXXXY) se répète afin de créer une régularité globale puis, dans la deuxième partie du bloc de stimulation, l'autre série de 5 sons apparaît, de façon aléatoire, au sein des répétitions de la série initiale, venant ainsi rompre la régularité globale en cours. Par ailleurs, les séries de 5 sons sont construites, comme nous l'avons déjà mentionné, de façon à ce que le 5^{ème} son soit identique ou différent des 4 premiers. Dans ces conditions, l'écoute, qu'elle soit active ou passive de ce type de séries, génère des potentiels évoqués automatiques de type négativité de discordance autour de 130 ms et positivité frontale automatique entre 200 et 300 ms, après le début du 5^{ème} son (figures 14 et 15). Ces réponses automatiques sont qualifiées d'effets locaux. La détection par le sujet de la violation de la régularité globale, amplifiée par la nécessité, pour le sujet, de compter mentalement le nombre de répétitions de séries de sons différentes des premières séries de chaque bloc, est à l'origine de l'apparition d'un effet, ayant toutes les caractéristiques d'une P3b, et nommé, par les auteurs, effet global. Cet effet global débute vers 260ms, après le début du 5^{ème} son, et dure jusqu'à la fin de la fenêtre temporelle d'analyse à savoir 700ms après le début du 5^{ème} son (figure 14 et 15). Ainsi, et à titre d'exemple, si dans un contexte de répétition de séries de 5 sons identiques (XXXXY) apparaissent des séries de type (XXXXX) le patient (s'il a compris la consigne) comptera ces dernières séries et l'effet global sera détecté. Huit séquences sont délivrées aux sujets correspondant à la répétition de 4 blocs constitués de 2 blocs dont la règle globale est la répétition de 5 sons identiques (XXXXX) et de 2 autres blocs dont la règle globale correspond à la répétition de 4 sons identiques suivi d'un son différent (XXXXY).

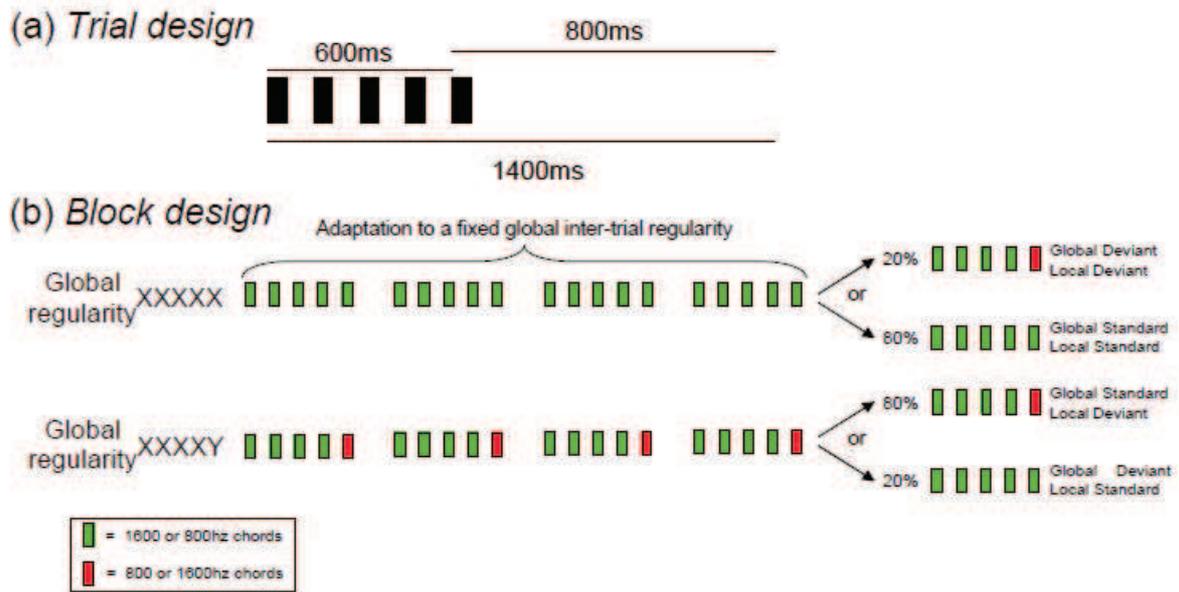


Figure 13 : Design du paradigme « local-global » : Les sujets sont soumis, à chaque début de bloc de stimulation, à une règle globale (5 sons identiques = XXXXX ou 4 sons identiques + 5^{ème} son différent = XXXXY selon les blocs) Apparaissent ensuite, des séries de 5 sons violant, de façon aléatoire, la régularité globale en cours (respectivement XXXXY dans les blocs avec régularité globale XXXXX et XXXXX dans les blocs avec régularité globale XXXXY). Le sujet est appelé à compter mentalement le nombre de séries, violant la régularité globale établie, ce qui est à l'origine d'une P3b. De façon intéressante, les séries de 5 sons utilisées ne diffèrent les unes des autres que par le 5^{ème} son permettant également l'exploration de potentiels évoqués cognitifs automatiques (MMN, P3a) (Figure reprise de Bekinschtein et al., 2009c).

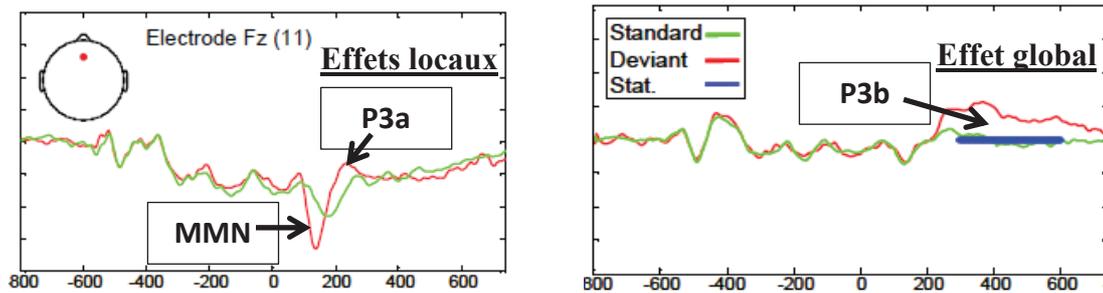


Figure 14 : Effets locaux et global sous 2 électrodes en fonction du temps par rapport au début du 5^{ème} son : A gauche : Effets locaux ou automatiques (MMN, P3a) générés par les séries de 5 sons avec 5^{ème} son différent (en rouge) comparativement aux séries de 5 sons identiques (en vert), sous une électrode frontale. A droite : Effet global (P3b) secondaire à la détection, par le sujet, des séries de 5 sons (en rouge) violant la régularité globale établie (en vert), sous une électrode centro-pariétale (Figure reprise de Bekinschtein et al., 2009c).

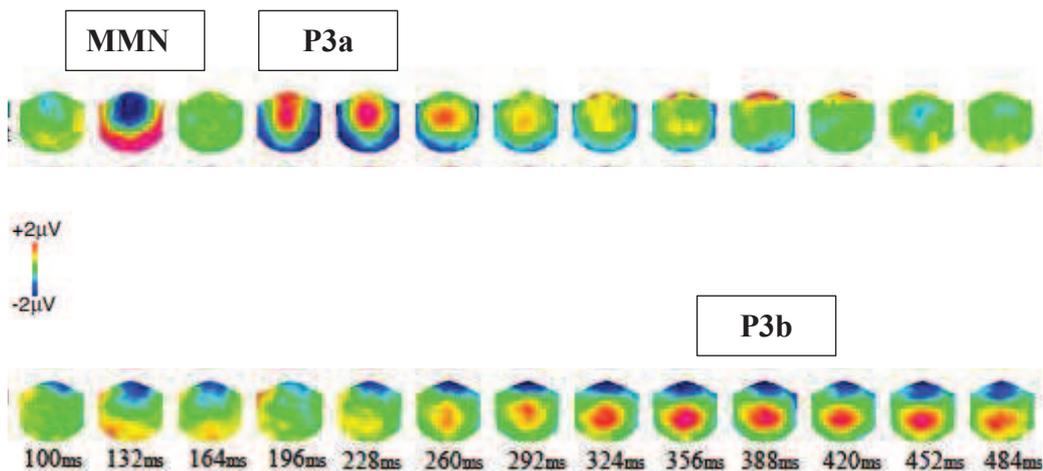


Figure 15 : Cartographie de scalp (vue de dessus avec le nez vers l'avant), en fonction du temps par rapport au début du 5^{ème} son, des effets locaux (MMN, P3a), en haut, et de l'effet global, en bas : Négativité représentée par une coloration bleutée. Positivité représentée par une coloration rougeâtre (Figure reprise de Bekinschtein et al., 2009c).

Lorsque les témoins sont impliqués dans une tâche de discrimination visuelle, alors qu'ils sont soumis à ce test et, incités à ignorer les stimulations auditives, l'effet global disparaît complètement, à l'échelle de groupe, de façon parallèle à l'absence de détection subjective de la violation de la régularité auditive globale. Ainsi, dans ces conditions, aucun

des témoins n'a repéré de séries rares de type XXXXX, dans les blocs dans lesquels la série fréquente est XXXXY. De façon capitale, les effets locaux persistent dans cette variante, sans différence statistiquement significative avec la version active, confirmant leur caractère automatique inconscient.

L'autre intérêt de ce paradigme, par rapport à d'autres paradigmes oddball plus simples, est de dissocier, de façon non ambiguë, les effets automatiques d'un côté et la P3b de l'autre.

Les auteurs montrent également en IRM fonctionnelle (figure 16) que la MMN s'accompagne d'activations des régions temporales supérieures de façon assez limitée, alors que l'effet global correspond à l'activation des régions préfrontales dorsolatérales bilatérales, du gyrus cingulaire antérieur de façon bilatérale, des gyri temporaux supérieurs de façon bilatérale, du cortex pariétal gauche et des pôles occipitaux, autrement dit, de plusieurs régions qui, comme nous l'avons déjà vu, sont impliquées dans le retour à l'état conscient et dans la prise de conscience d'une information, quelle qu'elle soit (voir I).

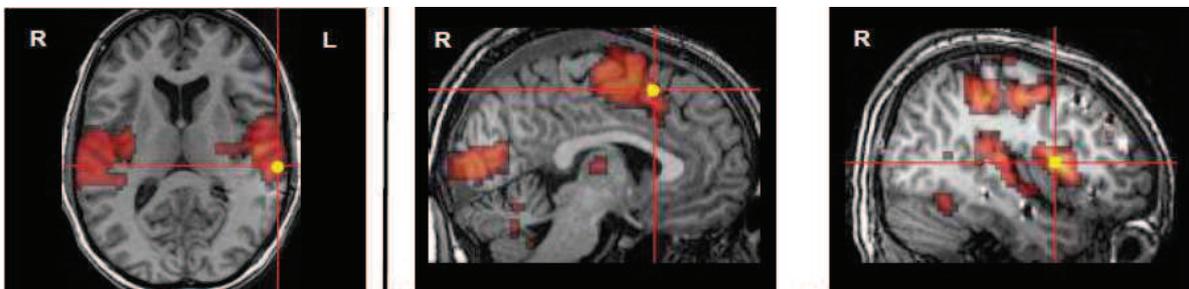


Figure 16 : Générateurs de l'effet local de type MMN (figure de gauche) et de l'effet global ou P3b (figure du milieu et de droite) : Remarquez comme les générateurs retrouvés ici sont très superposables à ceux vus plus haut. Remarquez également, comme les générateurs de l'effet global partagent une ressemblance évidente avec les régions constitutives de l'espace de travail global conscient (D'après Bekinschtein et al., 2009c).

Par ailleurs et, de façon capitale, les auteurs montrent que les effets automatiques de type MMN sont identifiables, à l'échelon individuel, chez tous les témoins, indépendamment de la condition utilisée, et que l'effet global est également présent, chez chaque témoin, dans

la version active du paradigme. Il est également retrouvé chez 3/10 contrôles dans la tâche d'interférence visuelle. Les auteurs concluent alors que l'effet global offre une signature électrophysiologique de la conscience mais qu'il peut être parfaitement absent, chez des sujets sains, s'ils ne peuvent porter attention et, de ce fait, prendre conscience de la régularité globale et de ses violations.

Assez logiquement, lorsque ce paradigme dans sa version active est appliqué à des patients avec troubles de la conscience, on n'observe, chez les patients végétatifs, que les réponses locales automatiques (3/4 patients VS ont une MMN) pendant que, parmi les patients en état de conscience minimale, 75 % présentent un effet global (et 4/4 une MMN). Parfois, un autre effet dit effet local tardif (ELT) apparaît, chez ce type de patients, sous la forme d'une négativité frontale de latence tardive (> 400 ms) dont la signification fonctionnelle reste floue, mais dont les auteurs, présumant qu'il pourrait être un reflet de la détection consciente par le sujet, de la violation de la régularité locale (intra-série). D'autre part, les auteurs précisent que les 3 patients MCS ayant l'effet global ont progressé cliniquement pendant que le MCS sans effet global n'a pas évolué.

Ce test présente donc un important intérêt en permettant la distinction entre 2 entités cliniques (une où la prise de conscience d'une information est impossible et l'autre où la possibilité d'une prise de conscience bien que fluctuante, est présente) qui ne partagent pas le même pronostic.

II Contribution expérimentale :

Nous allons présenter deux de nos travaux car ils constituent un ensemble cohérent. Le premier travail se nomme :

- 1) Article 1: Event-related potentials elicited by violations of auditory regularities in patients with impaired consciousness :

Le second travail est intitulé :

- 2) Article 2: Probing consciousness with event-related potentials in vegetative state :

Notre approche a donc consisté à poursuivre notre analyse des potentiels évoqués par ce paradigme « local-global », dans ces deux populations de sujets, végétatifs et en état de conscience minimale, dont nous avons déjà dit, qu'elles offrent cette opportunité rare de pouvoir comparer des sujets, à niveau de vigilance identique, mais à niveau de conscience différent.

Afin d'éviter le maximum d'erreurs diagnostiques, nous avons utilisé l'une des échelles les plus adaptées à la distinction entre sujets MCS et VS à savoir la Coma Recovery-Scale Revised ((Kalmar and Giacino, 2005; Schnakers et al., 2008c). La passation de cette échelle nécessite 30 à 45 minutes et le score varie de 0 à 23. Cette échelle est constituée de six sous-scores évaluant les fonctions auditive, visuelle, motrice, oromotrice, de communication et d'éveil. Chaque sous-score est lui-même constitué de plusieurs items dont les plus bas cotés, représente des activités purement réflexes et les plus haut cotés, des activités cognitives de haut niveau. Les patients étaient ainsi évalués cliniquement puis explorés à l'aide du paradigme local-global. Notre prédiction était la suivante : si comme dans le travail de Bekinschtein et al., l'effet global correspond à un effet conscient, nous serions en droit de l'attendre chez tous les patients en état de conscience minimale. A l'inverse, si nous retrouvions cet effet global, chez un seul de nos sujets végétatifs, cela signifierait que cet effet ne nécessite pas l'intégrité d'un vaste réseau d'aires cérébrales notamment frontales et pariéto-temporales (espace de travail global conscient), pour son apparition, puisque l'on sait que ce réseau est altéré (anatomiquement ou fonctionnellement) chez les sujets non conscients. Cela signifierait que cet effet pourrait être généré localement et correspondrait alors, plus à une microconscience ou à une conscience phénoménale.

Ce travail a donc consisté à évaluer doublement (cliniquement et neurophysiologiquement à l'aide du paradigme local-global) des patients végétatifs, en état de conscience minimale, sortis de l'état de conscience minimale (exit MCS ci –après dénommés CS) et des sujets contrôles (seulement neurophysiologiquement). Nous avons évalué ainsi, 65 patients au cours de 100 explorations. Malheureusement, pour des raisons évidentes d'artéfacts de tout type liées au patient lui-même (clignement de paupières ou mâchonnements) ou à l'environnement électrique (unité de réanimation ou de soins intensifs), 33 enregistrements en potentiels évoqués ont dû être rejetés. Deux autres enregistrements ont été également rejetés du fait que ces deux patients étaient encore sous sédation au moment de l'évaluation. Pour les autres enregistrements, la sédation avait été arrêtée, depuis plus de 24 heures.

Le recueil de l'activité électrique cérébrale se faisait à l'aide d'un casque à haute densité spatiale (256 électrodes), posé sur le scalp des sujets, alors qu'ils étaient stimulés, à l'aide d'un casque audio, par les blocs de stimulations du paradigme local-global (figure 1 article 1). Les objectifs de ce travail étaient de confirmer les résultats obtenus par Bekinschtein et al. sur un échantillon plus conséquent de patients, à savoir la capacité à trouver un effet global uniquement chez des sujets conscients et aucun des sujets végétatifs. Par ailleurs, nous souhaitions réaliser une description détaillée des potentiels évoqués par la violation de régularités, à des échelles de temps différentes, chez ces patients avec altération variée du niveau de conscience.

Nous avons donc 65 évaluations chez 49 patients (H/F=1.88) avec un âge moyen de 47.5 (+/- 17.4) ans. Ces patients avaient été victimes d'affections relativement classiques (anoxie cérébrale (35%), hémorragies intra-crâniennes (28%), traumatisme crânien (18%) et autres étiologies (18%)). Le délai de l'enregistrement, par rapport à la date de l'affection causale, était, en moyenne, de 203 jours avec une étendue de 6 à 2555 jours. L'évaluation clinique (examen neurologique et comportemental) se faisait, le même jour, et juste avant l'acquisition en potentiels évoqués cognitifs.

Nous avons adopté une analyse des potentiels évoqués cognitifs, à l'échelle de groupes de malades et à l'échelon individuel. Pour l'analyse par groupes, nous avons une triple approche :

- la première consistait en une analyse en triple seuil et reposait sur les différences significatives obtenus, sous au moins 20 électrodes et pendant au moins 40 ms avec un

$p \leq 0.01$, à l'aide t-test appariés comparant les moyennes (sujet par sujet) des essais correspondant aux séries de cinq sons identiques (LS =local standard) et les moyennes (sujet par sujet) des essais correspondant aux séries de 5 sons dont le 5^{ème} son était différent des 4 premiers (LD=local deviant), indépendamment de la règle globale. Le même calcul était réalisé en comparant les essais dans lesquels le sujet devait détecter les séries de 5 sons car elles étaient rares (GD=global deviant) avec les essais correspondant aux séries de 5 sons fréquentes (GS=global standard), indépendamment de la règle locale.

- La seconde analyse était une analyse en régions d'intérêt, avec la même approche que la précédente, en dehors du fait que les essais correspondant aux différentes catégories LS, LD, GS et GD étaient également moyennés autour d'une électrode sous lesquels les effets obtenus sont bien connus pour culminer en amplitude (Fz pour les effets locaux et Pz pour l'effet global). Les seuils de significativité étaient les mêmes en dehors du nombre d'électrodes considérées. Les essais étaient également moyennés, dans un second temps, sur des fenêtres temporelles spécifiques (140-180 ms après le début du 5^{ème} son pour la MMN et 400-600 ms pour la P3b). Les résultats, ainsi obtenus, nous fournissaient, pour chaque sujet de chaque groupe, la valeur de l'amplitude de l'effet (MMN et P3b). Nous pouvions ensuite comparer les différences de moyennes en fonction des groupes à l'aide d'une analyse de variance (ANOVA).
- Enfin la troisième approche consistait à réaliser, sujet par sujet, une régression linéaire de la répartition du voltage correspondant à la moyenne, sous chaque électrode, des effets locaux (MMN et P3a) et de l'effet global, sous les mêmes fenêtres temporelles que précédemment (avec en plus la fenêtre 232-368 ms pour la P3a), par rapport à des patrons de ces effets obtenus chez les sujets contrôles. Les coefficients β , ainsi obtenus par groupe de malades, étaient comparés à 0 à l'aide de t-tests.

Pour les comparaisons inter-groupes, compte tenu du fait que certains patients étaient évalués plusieurs fois (de 2 à 4 fois), nous adoptons une double analyse : une ANOVA en gardant l'enregistrement correspondant au meilleur état de conscience (pour les sujets évalués plusieurs fois) ou une analyse linéaire généralisée avec un facteur sujet (de 1 à 49) et un facteur groupe (de 1 à 4).

Pour l'évaluation à l'échelon individuel, l'analyse était identique à celle en triple seuil de l'analyse de groupe, mais se faisait, enregistrement par enregistrement, avec des seuils plus petits de 10 électrodes et 20 ms pour un $p \leq 0.01$ (t-test non appariés).

Au total, 24 enregistrements étaient réalisés chez des sujets VS, 28 chez des sujets MCS et 13 chez des sujets CS.

Les principaux résultats (à l'échelle de groupes) étaient les suivants :

Tableau 1 : Principaux résultats en potentiels évoqués :

| Groupe | Effets | Triple seuil | Régions d'intérêt | Régression topographies |
|------------------|--|---------------------|--------------------------|--------------------------------|
| Contrôles | <i>MMN (124-184 ms)</i> | + | + | |
| | <i>P3a (232-368 ms)</i> | + | - | |
| | <i>Effet local tardif</i> | - | - | NA |
| | <i>Effet global (284-660 ms)</i> | + | + | + |
| CS | <i>MMN</i> | + | + | + |
| | <i>P3a</i> | - | - | + |
| | <i>Effet local tardif</i> | - | - | NA |
| | <i>Effet global</i> | - | - | - |
| MCS | <i>MMN</i> | + | + | + |
| | <i>P3a</i> | + | + | + |
| | <i>Effet local tardif (688-736 ms)</i> | + | + | NA |
| | <i>Effet global</i> | - | - | - |
| VS | <i>MMN</i> | - | - | + |
| | <i>P3a</i> | + | + | + |
| | <i>Effet local tardif (576-692ms)</i> | + | + | NA |
| | <i>Effet global</i> | - | - | - |

+ : effet significatif ; - : effet non significatif ; NA : non exploré

Les comparaisons inter-groupes, concernant l'amplitude de la MMN, montraient une augmentation de l'amplitude de la MMN avec l'amélioration du niveau de conscience (test de tendance linéaire contrôles>CS>MCS>VS : $F(1,54)=13.9$, $p=0.0005$).

La MMN était présente chez 7/8 sujets contrôles, 8/13 sujets conscients, 9/28 sujets MCS et 6/24 sujets VS (figure 3 article 1). Par ailleurs, le pourcentage de patients avec MMN, par groupe de patients, était d'autant plus grand que le niveau de conscience était meilleur. Ce pourcentage n'était toutefois pas différent entre groupes MCS et VS alors que la significativité statistique de la MMN était plus forte dans le groupe MCS par rapport au groupe VS.

Concernant l'effet global, il n'était présent, à l'échelle de groupes de sujets, que chez les sujets contrôles et absent dans les autres groupes de patients (tableau 1), indépendamment de l'analyse statistique réalisée (triple seuil, régions d'intérêt ou régression de topographies).

A l'échelon individuel, l'effet global était présent de façon capitale, chez chacun des témoins ainsi que chez 7/13 sujets conscients, 4/28 sujets MCS et 2/24 sujets VS (figure 4 article 1). Les sujets, avec effet global, avaient un score de CRS-R de 12.3, significativement plus élevé, que celui des sujets sans effet global (CRS-R=9.5).

Nous allons discuter maintenant les résultats de notre second travail car ils apportent des enseignements importants pour la compréhension des résultats obtenus dans notre premier travail, notamment concernant l'effet global obtenu chez 2 patients en état végétatif.

En effet, dans cette autre publication, nous avons évalué, de Novembre 2008 à Février 2010, 31 patients diagnostiqués en état végétatif, après un examen clinique et comportemental approfondi à l'aide de l'échelle CRS-R. Nous avons appliqué, à ces patients, le paradigme local-global avec 2 objectifs en tête : diagnostique et pronostique. Après évaluation de la qualité des tracés, 22 enregistrements ont été conservés correspondant à 9 femmes et 13 hommes, âgés de 22 à 76 ans (moyenne= 51.7 ans), et un délai médian, par rapport à l'affection causale, de 29 jours (SD : 546 jours). Parmi ces patients, deux présentaient, de façon surprenante, un effet global ce qui rendait la théorie de l'espace de travail conscient peu compatible avec ce type de résultats. Un suivi attentif de ces 2 sujets a montré un retour de signes cliniques de conscience, 3 et 4 jours après l'enregistrement en potentiels évoqués cognitifs, laissant suggérer que ces 2 patients étaient probablement déjà conscients au moment de l'évaluation neurophysiologique même si, cliniquement, il n'existait

aucun argument pour un état de conscience, même minimale. Comparativement, dans la semaine suivant l'évaluation neurophysiologique, seulement deux autres patients sur les 20 restants, allaient récupérer des signes de conscience. A 6 mois de l'évaluation, 7 patients végétatifs sur les 20 sans effet global, allaient manifester des signes de conscience. Dans les 2 cas (pronostic précoce ou plus tardif), la proportion de sujets qui allaient récupérer des signes de conscience était plus forte dans le groupe avec effet global que dans le groupe sans effet global. Il faut signaler que ces 2 patients VS qui ont récupéré la conscience, correspondent aux 2 patients VS avec effet global décrits dans notre premier travail, d'où l'importance de cette digression.

A partir de là, si l'on prend en compte nos 2 travaux et que l'on considère que les 2 sujets VS, avec effet global, étaient conscients, l'effet global présente alors une spécificité et une valeur prédictive positive de 100% pour la détection de signes de conscience.

Pour revenir à notre premier travail, nous avons cherché à savoir si, à côté des différences observées entre groupes, avec les effets tardifs (MMN, positivité frontale, effet local tardif, effet global), des différences ne pouvaient pas être aussi observées avec des effets plus précoces. Nous avons donc moyenné l'ensemble des essais correspondant aux séries de 5 sons fréquentes à travers les blocs de stimulation, en leur appliquant une correction de la ligne de base de 200ms avant le début du 1^{er} son. Nous avons pu remarquer ainsi, des différences entre groupes s'étendant de 250 ms à 1100 ms après le début du 1^{er} son (figure 5 article 1). Ces différences semblaient être en rapport avec une négativation progressive du voltage de 250ms après le début du 1^{er} son jusqu'au début du 5^{ème} son ; moment à partir duquel cette négativité semblait se résoudre progressivement. Cette négativation était d'autant plus forte que les sujets étaient conscients.

Afin de mieux apprécier cet effet, nous avons ensuite fait la régression du voltage par rapport au temps, entre le début des 1^{er} et 5^{ème} sons. Nous avons alors testé, pour chaque groupe, le coefficient de régression par rapport à 0 confirmant la présence d'une négativation significative du voltage, dans les groupes contrôle et conscient, dans cette fenêtre temporelle, et, son absence dans les groupes MCS et VS (figure 5 article 1). Compte tenu du fait que le 5^{ème} son était le son qui permettait au sujet de dissocier les séries de 5 sons à détecter, de celles à ignorer, nous avons rapporté cette négativation progressive du voltage avant le début du 5^{ème} son (dont la topographie sur le scalp correspondait à une négativité frontale) à une variation contingente négative (CNV) (Walter et al., 1964). Nous avons alors considéré les

sujets VS, MCS et CS dont l'ensemble des pentes des essais individuels correspondant aux séries fréquentes étaient significativement différentes de 0, comme des sujets présentant une CNV. Ainsi, nous retrouvions cet effet chez 8/8 sujets contrôles, 8/13 sujets conscients, 12/28 sujets MCS et 9/24 sujets VS (figure 5 article 1). Nous avons ensuite recherché si les groupes de malades, avec et sans CNV, se distinguaient en termes d'effets locaux et globaux obtenus. De façon intéressante, alors que les groupes CNV+ et - ne différaient pas en termes de significativité d'effets locaux (avec pour critères 10 électrodes, 20 millisecondes et $p \leq 0.01$), seul le groupe de sujets CNV+ montraient un effet global significatif (figure 5 article 1).

Au total, nous avons donc un effet global avec une spécificité et une valeur prédictive positive de signes de conscience, chez des sujets non communicants, de 100%. Ce résultat présentait, dès lors, un double intérêt : médical, d'une part, pour le diagnostic de conscience, chez des sujets non communicants, et scientifique, de l'autre. En effet, ces résultats renforçaient le modèle de l'espace de travail global conscient puisque l'effet global, qui nécessite le maintien de stimulations en mémoire de travail, sur de longues durées, ainsi que probablement, le développement de stratégies volontaires de détection et de comptage mental des stimulations déviantes, c'est-à-dire deux propriétés associées à l'état conscient, n'étaient retrouvées que chez des sujets conscients. La contrepartie est que, certains sujets cliniquement conscients mais qui souffrent de troubles de la mémoire de travail ou d'altération des fonctions exécutives ou surtout de capacités attentionnelles réduites (Bekinschtein et al. 2009c), n'auront pas d'effet global, rendant compte de la faible sensibilité de cet effet (27 %). Par ailleurs, les 2 groupes de sujets sont comparables en termes de pourcentage de présence des effets locaux (surtout MMN), montrant qu'ils sont capables de traiter, de la même façon, les sons de façon automatique.

Concernant les autres effets locaux (P3a et effet local tardif), un second point mérite d'être signalé. Ces derniers sont absents à l'échelle de groupes de patients, chez les sujets contrôles (pour l'effet local tardif) et les sujets conscients (pour les 2 effets), en analyse de triple seuil et, pourtant, présents dans les deux autres groupes de sujets (MCS et CS). Nous rendons compte de ces différences en stipulant que les sujets contrôles et conscients engagés, de façon endogène, dans la détection de la violation de la régularité auditive globale, deviennent imperméables à la capture automatique de leur attention par la violation de la régularité auditive locale qui, dans 50% des cas, est en contradiction avec la violation de la régularité auditive globale.

Une des découvertes importantes de ce travail a été celle de la variation contingente négative, dont la pente augmente avec le niveau de conscience. En effet, comme nous l'avons déjà signalé, notre paradigme était ainsi conçu que, l'intervalle de temps séparant les séries de 5 sons était variable alors que la durée de chaque série de 5 sons était fixe ainsi que le SOA séparant 2 sons successifs (au sein de ces séries). Cela permettait aux sujets, à partir du moment où ils percevaient le premier son, de pouvoir développer des capacités d'attente temporelle du 5^{ème} son qui était le seul son qui distinguait les séries de 5 sons, devant faire l'objet d'une tâche de comptage mental, de celles qui pouvaient être ignorées. Comme nous l'avons également signalé et de façon intéressante, en dissociant les malades CS, MCS et VS sur la base de cette CNV, nous avons pu montrer que seul le groupe de sujets avec CNV montrait un effet global laissant supposer que les sujets capables d'attendre le 5^{ème} son étaient des sujets conscients. Toutefois, à l'échelon individuel, nous avons pu découvrir que 9 patients végétatifs sur 24 montraient une CNV ce qui laisse supposer que ces sujets sont capables d'attendre, au moins à une échelle de temps de 600 ms, une stimulation auditive pertinente soulevant la question soit d'une variation contingente négative inconsciente, soit de la présence de cogitations mentales internes conscientes, cliniquement insoupçonnables chez ces patients.

III Discussion :

1) Intérêts pratiques et théoriques de notre travail :

A) Avancées pratiques :

Avant toute chose, nous avons pu montrer la possibilité de pratiquer et d'obtenir des potentiels évoqués cognitifs, de qualité acceptable, chez des patients avec troubles de la conscience pour lesquels le recueil de l'activité électroencéphalographique se fait dans des milieux de soins intensifs ou de réanimation, extrêmement bruités et chez lesquels, de nombreux artefacts (liés à des mouvements involontaires ou à des activités automatiques de mâchonnement, de mouvements oculaires ou à des crises neurovégétatives) sont susceptibles d'interférer négativement avec la qualité des tracés. Pour obtenir des potentiels évoqués cognitifs interprétables, nous avons pris la précaution de fixer un seuil au-delà duquel l'enregistrement n'était plus considéré. Ce seuil était qu'il ne devait pas y avoir de bloc (sur les 8 considérés) comprenant plus de 50% d'essais rejetés. La contrepartie de cette exigence est que 33% des enregistrements étaient rejetés. Par ailleurs, afin de pouvoir interpréter nos résultats comme le témoin d'une différence de conscience entre nos 2 groupes de sujets, ces derniers étaient stimulés, avant chaque bloc auditif, afin d'obtenir un éveil optimal identique dans chaque groupe. Par ailleurs, un intervalle minimal de 24 heures sans sédation était exigé avant l'évaluation clinico-neurophysiologique.

Notre premier travail a permis de confirmer que l'effet global était un marqueur très spécifique de l'accès conscient dans la mesure où, nous ne l'avons retrouvé, que chez des sujets au moins minimalement conscients ou qui allaient le devenir rapidement. A ce propos, les deux sujets en état végétatif récent chez lesquels nous avons retrouvé un effet global et qui ont rapidement changé de catégorie clinique (VS=>MCS en 3 et 4 jours), tendent à prouver que les corrélats neurophysiologiques de la conscience pourraient précéder la réapparition clinique des signes de conscience. Ces résultats rappellent ceux de Di et al. (Di et al., 2007), vus plus haut. Par ailleurs, il n'existait pas de différence en termes de pourcentage de sujets végétatifs ou en état de conscience minimale présentant une MMN. L'ensemble de ces résultats étaient en faveur d'une comparabilité des 2 populations explorées en termes d'éveil et de capacités de traitement automatique des informations auditives. La différence entre ces deux populations étaient la présence d'un effet global, uniquement, dans la population de sujets au moins minimalement conscients ou qui allaient le devenir rapidement. Cette absence de différence de traitement périphérique, à l'échelle de groupes de sujets, entre sujets

végétatifs et en état de conscience minimale, notamment lorsque les stimuli sont présentés passivement a déjà été signalé plus haut et a également été retrouvé, plus récemment, par Fischer et al. (Fischer et al., 2010). Cette équipe utilise une version un peu différente de celle que nous avons vu dans la première partie de notre exposé (Fischer et al., 2008) dans la mesure où, le propre prénom est prononcé soit par une voix familière, soit par une voix devenue familière depuis l'affection causale (soignant), soit, par une voix inconnue. Par ailleurs, ce sont des sujets en état végétatif ou en état de conscience minimale dits permanents (pour rappel, au-delà de 12 mois du diagnostic en cas d'étiologie traumatique ou au-delà de 3 mois en cas d'autres étiologies) qui sont explorés. Les auteurs montrent que la MMN est présente chez 5/27 patients, sans différence significative entre VS et MCS. La « P3 novelty » présente la même distribution dans les 2 groupes de patients : présence chez 4/11 MCS et 3/16 VS permanents. Autrement dit, une nouvelle fois, les sujets VS et MSC semblent avoir des capacités de traitement automatique des stimuli relativement équivalentes.

B) Implications théoriques de ces résultats en termes de modèle de la conscience :

Nos résultats supportent l'idée d'une première étape de traitement précoce des stimuli, commune à tous les stimuli (conscients ou non), représentée par les réponses aux sons et les effets locaux. Ils sont également en faveur de la nécessité d'une seconde étape plus tardive en termes de latence correspondant à l'effet global dont l'apparition est associée au caractère fonctionnel d'un vaste réseau d'aires cérébrales fronto-pariéto-temporales. Cela est assez cohérent avec les données de la littérature exposées dans la première partie de notre exposé, selon lesquelles un traitement initial automatique des informations réalisé par des aires sensorielles primaires et secondaires doit être suivi d'un second traitement plus stratégique et sensible aux facteurs attentionnels pour autoriser un accès conscient. Cette seconde étape correspondrait à une amplification et à une accessibilité de cette information à un vaste réseau d'aires fronto-pariéto-temporales.

Des études récentes vont également dans le sens de l'implication d'un vaste réseau d'aires cérébrales largement distribuées pour l'accès conscient. Ainsi, une étude en EEG intracrânien chez des sujets épileptiques implantés stimulés par le paradigme local-global (El

Karoui et al., 2014) montrent une première partie de traitement auditif automatique (négativité de discordance), localisée essentiellement au niveau des régions temporeles supérieures. Celle-ci est suivie d'une seconde partie correspondant à la prise de conscience de la violation de la régularité auditive globale (effet global) se caractérisant, entre autres, par l'apparition d'une communication à longue distance entre aires cérébrales notamment frontales dans la bande de fréquence alpha.

De notre côté, dans un travail récent, nous avons mis en évidence l'intérêt d'un tout nouveau marqueur de connectivité fonctionnelle en EEG ((King et al., 2013) ; voir appendice 2), permettant de s'affranchir d'une corrélation d'activité entre électrodes liées à une ou des sources communes, et allant au-delà des indices de connectivité fonctionnelle actuellement utilisés. En effet, dérivant d'un échantillon significatif de 181 enregistrements EEG recueillis sous 256 électrodes, cet index (weighted symbolic mutual information w-SMI) nous permettait, notamment dans la bande de fréquence thêta, de montrer une communication fonctionnelle relativement plus importante (notamment dans les régions centro-postérieures) chez les sujets MCS que chez les sujets végétatifs. Cette différence de communication fonctionnelle entre ces deux groupes, était d'autant plus forte, que les paires d'électrodes considérées étaient éloignées les unes des autres et ce, indépendamment de l'étiologie et du délai par rapport à l'affection causale (figure 3, appendice 2). Cela laissait suggérer que les patients végétatifs présentaient un défaut de communication cortico-corticale à longue distance. De façon intéressante, ce défaut de communication était maximal dans les régions centro-postérieures c'est-à-dire en regard de régions (cortex cingulaire postérieur-précunéus) particulièrement impliquées dans le réseau de la conscience (Laureys and Schiff, 2012; Laureys et al., 1999a).

Nous avons également dérivé 91 autres marqueurs EEG de ces 181 enregistrements (voir appendice 4). Ces marqueurs pouvaient être de simples potentiels évoqués cognitifs ou des explorations de l'activité EEG en cours soit sous une électrode donnée, soit sous la forme d'une analyse de la communication inter-électrode avec, à la fois, des marqueurs d'analyse spectrale ou dérivés de la théorie de l'information. Chaque marqueur était également évalué en moyenne ou sous la forme de fluctuations à travers les essais (écart-type). En termes de topographie de ces différents marqueurs sur le scalp, aucun des potentiels évoqués ne permettaient de dissocier les deux populations d'intérêt (VS et MCS). Les analyses de fréquence spectrale normalisée notamment dans la bande de fréquence delta (VS>MCS) et dans la bande de fréquence alpha (MCS>VS) permettaient de dissocier à l'échelle de groupes,

les sujets VS et MCS. De la même façon, les marqueurs de complexité telle que la permutation d'entropie et le w-SMI dans la bande de fréquence thêta permettaient le distinguo VS/MCS. Les différences de ces marqueurs entre les groupes VS et MCS étaient particulièrement marquées en regard des régions pariétales. Il est remarquable de signaler que des résultats différents pouvaient être retrouvés si l'on s'intéressait à la moyenne ou à l'écart-type de ces différents marqueurs à travers les essais. Tout semblait aller dans le sens d'une communication à longue distance à la fois plus importante et plus instable (ou fluctuante) au cours du temps, chez les sujets MCS que chez les sujets VS. De façon intéressante, ces 92 marqueurs dérivés uniquement du tracé EEG permettait de classer les patients dans leur groupe diagnostic clinique dans une proportion importante de cas (d'au moins 67%). D'autre part, la comparaison du devenir patients cliniquement VS classés VS versus patients VS classés MCS au vu de l'analyse EEG montrait un devenir pronostique meilleur chez les sujets VS classés MCS.

D'autres auteurs se sont attachés à appliquer la méthodologie, utilisée par Massimini et al. (Massimini et al., 2005), à d'autres transitions état conscient-état non conscient que le sommeil. Ainsi, Ferrarelli et al. (Ferrarelli et al., 2010) montrent, chez 6 sujets, que lors du passage de l'état conscient à un état de sédation (sujet ne répondant pas à la stimulation verbale ou à une stimulation motrice modérée), il existe une perte de connectivité fonctionnelle à partir du cortex prémoteur droit après sédation par midazolam. Cette perte de connectivité évaluée par un indice de dispersion de courant significative (significant current scattering) est très comparable à celle observée durant le sommeil lent et semble être un facteur commun à l'état non conscient.

De la même façon, chez les patients avec troubles de la conscience, Rosanova et al. (Rosanova et al., 2012) explorent chez 12 patients (5VS, 5MCS et 2 locked-in) la propagation de l'activité EEG générée par une stimulation magnétique transcrânienne au niveau de 4 sites différents (1/3 médian droit et gauche des gyrus frontaux et pariétaux supérieurs). Ces sites sont choisis du fait de l'implication présumée de ces régions dans le réseau de la conscience. Les auteurs montrent que, chez les sujets végétatifs, l'activité électrique cérébrale générée par les stimulations magnétiques transcrâniennes reste très localisée au niveau du site de stimulation (de façon comparable aux résultats obtenus dans le sommeil et la sédation) alors que, chez les sujets en état de conscience minimale, de façon comparable aux patients en locked-in syndrom, l'activité EEG générée par les stimulations magnétiques transcrâniennes diffuse à longue distance à partir du point de stimulation, que ce

soit sur le même hémisphère, ou sur l'hémisphère controlatéral. Cette diffusion se fait, de façon nettement différente, avec celle observée chez les sujets végétatifs. De plus, chez 3 patients suivis longitudinalement et passant par un état végétatif puis un état de conscience minimale et enfin émergeant de l'état de conscience minimale, les auteurs montrent qu'il existe, de façon concomitante à l'émergence de la conscience, une dispersion accrue de l'activité EEG générée par les stimulations magnétiques, à des régions cérébrales distantes du lieu de stimulation. Ces résultats tranchent avec ceux obtenus chez 2 patients VS n'ayant pas progressé. De façon intéressante, les sujets VS et MCS ne montrent pas de différence significative en termes de répartition de puissance spectrale, par bandes de fréquence explorées, alors que les MCS montrent une connectivité corticale meilleure que les sujets VS. Il convient, toutefois, de signaler que chez les 2 patients VS, secondairement à une anoxie cérébrale, aucune activité EEG n'était générée par la stimulation magnétique transcrânienne. Il aurait alors été, beaucoup plus démonstratif, d'explorer si des sujets MCS post-anoxiques auraient montré le même type de résultats que les autres MCS, explorés dans cette étude. Il est également intéressant de remarquer, que chez un patient VS qui avait regagné, quelques jours plus tôt, un état de conscience minimale puis redevenu VS, l'activité EEG TMS-déclenchée diffusait, de façon satisfaisante, avant que ce patient ne quitte l'état de conscience minimale.

Toutes ces études vont donc, dans le sens que l'état conscient et l'accès conscient reposent sur un réseau d'aires cérébrales associatives hétéromodales connectées entre elles à longue distance. Mais d'autres études semblent indiquer que, si un espace de travail global conscient fonctionnel est nécessaire à la genèse de la conscience, une hyperactivité de cet espace semble avoir les mêmes effets sur la conscience qu'une hypoactivité. Ainsi, Arthuis et al. (Arthuis et al., 2009) explorent, en enregistrements EEG intracrâniens, 12 patients présentant une épilepsie temporale pharmacorésistante et classent les crises enregistrées, en vidéo, en fonction de la présence, ou non, d'une altération de la conscience. Ils explorent parallèlement, dans quelle mesure, l'activité EEG enregistrée à différents niveaux du cerveau est corrélée, de façon non linéaire, par paires d'électrodes. Ces électrodes explorent 3 structures temporales (hippocampe (Hip), cortex entorhinal (EC), gyrus temporal moyen (MTG)), 3 structures extratemporales (thalamus (Th), cortex pariétal latéral (Par), gyrus cingulaire postérieur (CG)). Les auteurs calculent un coefficient de régression non linéaire (h^2) entre l'activité EEG recueillie, sous 2 électrodes différentes, sur 3 périodes temporelles (ligne de base avant la crise, début de crise, partie moyenne de la crise et fin de la crise) avec définition de 10 paires d'électrodes (Hip-MTG, Th-MTG, Th-Hip, Th-CG, Th-Par, Par-CG,

Par-Hip, CG-Hip, CG-MTG, MTG-Par). Ce coefficient est normalisé, par rapport à la ligne de base, et reflète le degré de synchronisation de l'activité neuronale recueillie sous 2 électrodes différentes. De plus, 3 index de synchronisation sont calculés correspondant à la moyenne des h^2 obtenus entre les régions temporales (Hip, EC, MTG correspondant à l'index de synchronisation temporelle), les régions extratemporales (Par, CG, Th correspondant à l'index de synchronisation extratemporelle) et entre régions extra et temporales (correspondant à l'index de synchronisation temporo-extratemporelle). Les auteurs montrent que les degrés de synchronisation n'étaient pas différents, au début de la crise, entre les crises qui ne s'accompagnaient pas de troubles de la conscience (dites crises A) et celles qui s'associaient à des troubles de la conscience (dites crises C). A l'inverse, en milieu et fin de crise, si le degré de synchronisation au sein des structures temporales n'était pas différent entre les crises A et C, le degré de synchronisation entre structures extratemporales et temporo-extratemporelle était, de façon significative, plus élevé pendant les crises C que A suggérant que c'est l'implication et l'hypersynchronisation des structures extratemporales qui est responsable de l'altération de la conscience. C'est surtout l'index de synchronisation extratemporelle entre thalamus, gyrus cingulaire postérieur et cortex pariétal latéral qui permettait de dissocier, de façon la plus significative, les crises A et C.

Utilisant une approche similaire chez 10 sujets avec épilepsie pariétale pharmacorésistante implantés en pariétal, frontal et temporel, Lambert et al. (Lambert et al., 2012) montrent que l'altération de la conscience est en rapport avec une hypersynchronisation de l'activité EEG entre les régions pariétales et frontales ce qui est assez cohérent avec le modèle de l'espace de travail global conscient. En effet, une hypersynchronisation, soutenue et prolongée, de l'activité EEG, entre régions constitutives de l'espace de travail global conscient, empêche qu'une information puisse accéder à ce réseau et devienne consciente (Bartolomei and Naccache, 2011).

C) Implications théoriques concernant la MMN :

Notre paradigme apporte, de façon fortuite, des renseignements intéressants concernant le mode de genèse de ce potentiel. Comme nous l'avons déjà mentionné, nos séries de 5 sons étaient constitués avec un SOA de 150 ms et pourtant nous avons été capables d'obtenir une MMN. Cela tranche avec d'autres résultats de la littérature. En effet, dans leur expérience, Sussman et al. (Sussman et al., 1998) utilisent deux types de SOA (100 et 1300

ms) et deux modes de présentation des déviants. A court SOA, ces déviants sont présentés de façon randomisée (20% de déviants répartis au sein des standards) ou non randomisée (c'est-à-dire un déviant tous les 5 sons) alors qu'à long SOA, ces déviants sont présentés que de façon non randomisée. Par ailleurs, les sons sont présentés aux sujets, de façon passive, ceux-ci étant invités à lire un livre de leur choix. Sussman et al. montrent qu'une MMN apparaît à long SOA, dans le mode de présentation non randomisée, c'est-à-dire, y compris, lorsque le sujet sait lorsque le déviant va apparaître. Par contre, à court SOA, il n'existe pas de MMN dans la condition non randomisée alors qu'elle est présente dans la condition randomisée. Les auteurs en déduisent qu'à court SOA la séquence qui se répète (4 sons standard et le son déviant) est intégrée comme un tout et par conséquent il n'existe jamais de séries déviantes. Dans notre paradigme, comme l'avaient remarqué Wacongne et al. (Wacongne et al. 2012), il semble que le fait d'avoir inséré un intervalle de 1350 à 1650 ms, entre deux séries successives, a permis que les séries de 5 sons ne soient pas intégrées comme un tout mais comme 5 sons successifs, dont le dernier est parfois différent des quatre premiers.

D'autre part, nous pouvons remarquer que la MMN est assez intrigante puisqu'alors que, chez le sujet comateux, elle semble être capable de pronostiquer l'éveil et même d'écarter la survenue d'un état végétatif permanent (Daltrozzo et al., 2007; Fischer et al., 1999; Naccache et al., 2005), il semble que cette MMN puisse être présente dans des proportions égales chez les sujets en état végétatif et en état de conscience minimale (Faugeras et al., 2012; Fischer et al., 2010; Kotchoubey et al., 2005). Les raisons à l'origine de cette discordance restent à préciser. S'agit-il simplement du tracé EEG de fond tel que suggérait par Kotchoubey et al. (Kotchoubey et al., 2005) ? Qu'est-ce qui empêche chez, certains sujets et pas chez d'autres, la réémergence de la conscience quelques jours, après la réapparition de la MMN (Kane et al., 1993, 1996) ?

Nous proposons que dans le coma qui est défini par une absence d'éveil cortical du fait d'un dysfonctionnement de la formation réticulée activatrice ascendante (FRAA), la présence d'une MMN témoigne de l'intégrité d'un processeur cortical. A ce titre, la sortie du coma serait ainsi plus fréquemment associée à la restauration d'une activité au sein de l'ETGC et donc à un état de conscience que lorsque cette sonde de l'intégrité fonctionnelle d'un « cortex endormi » serait absente. De manière totalement différente, la présence d'une MMN en présence d'une FRAA fonctionnelle (conscience, MCS, VS) ne serait en aucun cas un marqueur fiable de l'existence d'un ETGC. Tout juste pourrait-on s'attendre à observer de

plus amples MMN dans les états d'intégrité corticale (CS>MCS>VS) ainsi que nous l'avons d'ailleurs observé.

D) Des certitudes cliniques parfois friables :

Comme nous l'avons déjà écrit, nous avons pu identifier 2 patients végétatifs chez lesquels nous avons trouvé, de façon surprenante, un marqueur neurophysiologique de la conscience. Cela est également cohérent avec, de plus en plus, de données de la littérature. En effet, ces résultats rappellent ceux d'Owen et al. (Owen et al., 2006) mais également ceux obtenus, plus récemment, par Monti et al. (Monti et al., 2010) avec le même paradigme d'IRM fonctionnelle. Ces auteurs montrent, en effet, chez 54 patients (23 VS et 31 MCS) que 5 patients (dont 4 estimés VS) étaient capables de réaliser mentalement une tâche motrice (imaginer jouer au tennis) ou de navigation spatiale (imaginer visiter leur maison ou une ville connue). Un de ces patients (estimé VS) était, même capable d'utiliser un code reposant sur ces imageries mentales, afin de répondre à des questions simples à choix binaires. Après évaluation clinique par les auteurs, 2 des 4 patients VS (dont le patient capable de répondre mentalement aux questions) s'avéraient être MCS. Les 2 autres patients VS (dont la patiente décrite par Owen) restaient cliniquement VS. Quoiqu'il en soit, cette étude montrait que des patients soit végétatifs, soit minimalement conscients, étaient capables de réaliser des activités cognitives de haut niveau, sans rapport avec leur présentation clinique.

De la même façon, Cruse et al. (Cruse et al., 2011) utilisant l'EEG à haute densité spatiale, et demandant, à 16 patients végétatifs, au début de deux types différents de blocs, de serrer la main droite ou de bouger les orteils des 2 pieds, à 15 reprises par bloc après l'apparition d'un son. Ces auteurs montrent qu'à l'aide d'un classifieur, il est possible, chez 3 patients végétatifs, de décoder si ces patients étaient plutôt dans un bloc « serrer la main droite » ou dans un bloc « bouger les orteils », laissant suggérer que ces sujets VS avaient fait mentalement ce qu'on leur demandait, remettant en cause le diagnostic clinique. Il faut toutefois signaler que ces résultats ont été critiqués sur le plan statistique (Goldfine et al., 2013).

Dans le même ordre d'idées, Bekinschtein et al. (Bekinschtein et al., 2008) montrent la possibilité, au moyen d'électrodes de surface de recueil de l'électromyogramme, de détecter,

chez un patient VS sur 8 explorés, une activité plus nette au niveau du court abducteur du pouce droit (restant toutefois infraclinique) après avoir demandé au sujet de bouger la main droite qu'après une phrase contrôle telle que « il fait beau aujourd'hui » laissant suggérer que ce patient avait initié le mouvement demandé. Allant plus loin dans leur raisonnement, les auteurs (Bekinschtein et al., 2011) montrent, qu'en IRM fonctionnelle (après une phase de recrutement de 5 patients végétatifs sur 24 montrant des activations cérébrales laissant entendre qu'ils étaient capables de percevoir les mots), 2 de ces 5 patients végétatifs présentaient des activations du cortex prémoteur dorsal gauche lorsqu'on leur demandait de bouger la main droite suggérant que ces sujets avaient initié le mouvement demandé. De façon intéressante, cette activation était présente alors que l'activité électromyographique des muscles fléchisseur superficiel des doigts et court abducteur du pouce droits, dans les suites de la consigne, était inchangée.

Lorsque l'on demandait, à ces 2 patients, de bouger la main gauche aucune activation n'était présente ce qui peut être expliqué par une atteinte calleuse pour un des patients VS mais ce qui n'a pas d'explication évidente pour l'autre patient VS.

De leur côté, Weiss et al. (Weiss et al., 2012) adoptent une autre approche et examinent les composantes lente et rapide du nystagmus oculovestibulaire, déclenché par l'irrigation du conduit auditif externe par de l'eau froide, chez 26 patients végétatifs, explorés à la phase aigüe (délai médian de 10 jours), afin de pronostiquer le retour à la conscience de ces sujets. Les auteurs montrent que si la composante lente du nystagmus est présente chez la majorité des patients (11/13 parmi ceux qui ne vont pas récupérer de signes de conscience, 13/13 parmi ceux qui vont récupérer des signes de conscience), la composante rapide est statistiquement plus fréquente chez les sujets qui vont récupérer des signes de conscience (13/13) que chez ceux qui ne vont pas récupérer ces signes (1/13). Les auteurs rendent compte de ce résultat, par le fait que les régions sur lesquelles repose la composante rapide du nystagmus oculovestibulaire, sont proches de celles constitutives de l'espace de travail global conscient. Il faut toutefois signaler que les deux groupes de patients, avec et sans récupération ultérieure de signes de conscience, différaient par les scores de Glasgow, de FOUR et de CRS-R médians (recueillis au moment de la réalisation du réflexe oculovestibulaire) dont on connaît l'influence sur le pronostic, et que, par conséquent, il serait souhaitable d'apprécier, dans quelle mesure, le pronostic est plus affecté par les résultats du réflexe oculovestibulaire que par les données notamment du score de Glasgow chez ces sujets ayant subi, en grande majorité, une hypoxie cérébrale.

De même, Chennu et al. (Chennu et al., 2013) utilisent un paradigme ayant pour but de dissocier les ondes P3a et P3b semblant être le reflet des attentions exogène et endogène, ce dernier type d'attention partageant des liens étroits avec la conscience. Ce paradigme consiste en la présentation aléatoire de mots neutres monosyllabiques (parmi une liste de 50 mots) présentés, soit en position centrale, soit avec une différence interaurale discrète, de façon à ce que ces mots semblent prononcés de côté (0, 23, 45, 68° à droite ou à gauche du sujet). Ces mots sont désignés distracteurs. Chaque localisation apparaît dans environ 10% des cas. Dans 15% des cas, un « non » apparaît toujours avec un angle de 90° à droite et un « oui » avec un angle de 90° à gauche. Il est demandé au sujet de compter mentalement le nombre d'occurrences de « oui » ou de « non » selon les blocs (« compter « oui » pour la moitié des blocs de stimulation et « non » pour l'autre). Selon les auteurs, le comptage du « oui » ou du « non » implique l'attention endogène (stimulus explicite) alors que, l'autre stimulus du fait de sa plus grande fréquence par rapport aux distracteurs impliquerait l'attention exogène (stimulus implicite). Les auteurs montrent, chez 8 sujets contrôles, que l'ensemble des stimuli (implicite, explicite ou distracteur) génèrent une P3a mais que seul le stimulus explicite est à l'origine d'une P3b. A l'échelle de groupe de malades (9 VS et 11 MCS), il n'est retrouvé aucune P3a ou P3b, à aucun des stimuli présentés. De façon intéressante, les auteurs rapportent le cas d'un patient, cliniquement végétatif, démontrant une P3b au stimulus explicite. Par ailleurs, trois patients en état de conscience minimale (dont un sorti de l'état de conscience minimale), présentent une P3a, soit identique pour l'ensemble des stimuli, sans P3b (pour 2 d'entre eux), soit identique pour les stimuli implicite et explicite, sans réponse aux distracteurs et sans P3b (pour l'un d'entre eux).

Dans une autre expérience, Bekinschtein et al. (Bekinschtein et al., 2009a) utilisent le trace conditioning qui permet un lien entre deux stimuli séparés temporellement. L'établissement de ce lien implique la prise de conscience de la relation entre ces 2 stimuli (Clark, 1998). Pour cela, un stimulus sonore, d'une durée de 250 ms, est suivi (intervalle interstimulus de 500 ms), d'un jet d'air sur la cornée d'une durée de 100 ms, générant un clignement de paupière. Ce clignement survient, au début, en réponse au jet d'air, puis en anticipation de ce jet d'air, une fois que la relation temporelle son-jet d'air a été apprise. Plusieurs stimuli sonores sont utilisés. Certains sont suivis d'un jet d'air et d'autres sont non suivis de ce jet. Cinquante pour cent des essais sont accompagnés d'un jet d'air et les 50 % restants ne sont pas suivis d'un jet d'air. Les auteurs enregistrent l'activité EMG, en surface, du muscle orbiculaire des paupières de 16 sujets contrôles, dont l'attention est détournée par

le suivi d'un film muet, ainsi que de 22 sujets avec troubles de la conscience (13 VS, 7 MCS et 2exit MCS). De plus, 12 sujets contrôles subissant une anesthésie par propofol pour une fibroscopie gastrique ou une coloscopie sont également évalués. Les auteurs comparent l'activité électromyographique de l'orbiculaire des paupières entre la ligne de base (400ms avant le stimulus sonore) et la fenêtre temporelle précédant juste la survenue du jet d'air (200 ms période dite late anticipatory period) en fonction des stimuli sonores (certains systématiquement liés temporellement avec le jet d'air et les autres non associés à un jet d'air). Les auteurs montrent un effet de fenêtre temporelle et de stimulus chez respectivement 9/16 et 8/16 contrôles, chez 10/22 (6VS et 4MCS) et 4/22 (3VS et 1MCS) DOC, chez 0/12 et 1/12 sujets anesthésiés. Il existait une interaction de ces 2 effets chez 6/16 contrôles, 1/22 (1MCS) DOC et 0/12 sujets anesthésiés. Les sujets étaient, alors, considérés comme ayant appris la règle temporelle lorsqu'il existait un effet de stimulus et de fenêtre temporelle, comme étudiant non spécifique lorsqu'il existait un effet d'intervalle sans effet de stimulus, et comme marginalement étudiant lorsqu'il existait un effet d'intervalle, que pour les essais avec jet d'air temporellement associé (alors même que l'analyse de variance avec facteurs intervalle, stimulus et leur interaction était non significative). En comparant les effets d'apprentissage entre sujets VS et MCS, les auteurs ne montraient pas de différence entre ces 2 groupes de sujets. D'autre part, ce qui distinguait les sujets DOC et les contrôles conscients était le fait que la réponse d'anticipation était moins spécifique chez les sujets DOC que chez les sujets contrôles conscients. En effet, ces derniers ne montraient un effet d'anticipation du jet d'air, que dans la condition où un stimulus donné était systématiquement associé à un jet d'air, alors que les DOC patients avaient un effet d'anticipation quel que soit le stimulus avertisseur, montrant que ces sujets étaient capables d'anticiper le jet d'air mais n'étaient pas capables de distinguer, parmi l'ensemble des stimuli sonores, ceux qui étaient associés temporellement à l'apparition du jet d'air autrement dit que cet apprentissage était non spécifique. De façon intéressante, les sujets capables d'apprentissage (présenter une augmentation significative d'activité EMG entre baseline et late anticipatory period pour le stimulus constamment associé au jet d'air) sont aussi ceux qui vont, de façon significative, progresser dans les mois ou années qui suivent l'enregistrement. L'autre résultat intéressant était que la capacité d'apprentissage était d'autant meilleure que l'atrophie corticale était faible. Même si ces résultats sont en faveur d'une capacité d'apprentissage y compris, chez certains patients végétatifs, la question reste posée de savoir si ce type d'apprentissage n'est pas possible en dehors du champ de la conscience.

Nous voyons donc, dans toutes ces expériences, que certains sujets végétatifs démontrent des comportements laissant suggérer qu'ils sont probablement conscients en dépit de leurs présentations cliniques.

2) Limites de notre travail :

A) Manque de sensibilité pour détecter la conscience :

Même si l'effet global semble être un marqueur neurophysiologique de la conscience très spécifique, il faut bien reconnaître que sa sensibilité est médiocre (27%). En effet, comme nous l'avons déjà souligné, l'obtention d'un effet global ne dépend pas seulement du fait d'être conscient, mais nécessite de pouvoir développer des capacités attentionnelles, d'avoir une bonne mémoire de travail et des fonctions exécutives intègres. Toutefois, l'avantage des tâches actives, vues précédemment, est que si l'on repère un potentiel évoqué cognitif démontrant que le sujet a réalisé la tâche, peu de doutes peuvent persister sur le fait que ce sujet est conscient. L'idéal serait un marqueur neurophysiologique de la conscience qui soit à la fois spécifique et sensible. Autrement dit, un marqueur qui serait présent chez tous les sujets en état de conscience minimale et chez certains patients végétatifs puisque nous avons vu que certains de ces patients étaient probablement capables de cogitations conscientes internes, insoupçonnables cliniquement.

B) Vers l'émergence d'un marqueur neurophysiologique de la conscience sensible et spécifique :

Afin de parvenir à un tel marqueur, des stratégies plus récentes se sont développées afin d'identifier un traitement conscient, indépendamment de la participation du sujet. Ainsi, Vanhaudenhuyse et al. (Vanhaudenhuyse et al., 2010) utilisent le default mode network, un réseau d'aires cérébrales qui est plus activé lorsque le sujet est au repos que lorsque son attention est engagée dans la réalisation d'une tâche (Raichle et al., 2001). Ce réseau comprend les cortex cingulaire postérieur et le précunéus, le cortex cingulaire antérieur et le cortex préfrontal médian, les jonctions temporo-pariétales, les cortex temporaux, le gyrus parahippocampique gauche, les sillons frontaux supérieurs, le gyrus frontal inférieur droit, le gyrus post-central gauche, l'insula gauche, les thalami, le tronc cérébral et le cervelet. Les auteurs explorent le niveau de connectivité fonctionnelle au sein des aires du default mode

network, obtenu en IRM fonctionnelle à l'état de repos, de 28 sujets (1 locked-in syndrome, 4MCS, 4VS, 5 comateux, 14 sujets contrôles) et montrent que ce degré de connectivité augmente, de façon exponentielle, avec le niveau de conscience des sujets en particulier la connectivité du cortex cingulaire postérieur/précuneus qui est la seule aire dont le niveau de connectivité permet de dissocier les sujets MCS d'un côté et les sujets VS et comateux de l'autre.

De la même façon, plus récemment, des mesures de connectivité fonctionnelle en EEG ont été appliquées aux patients avec troubles de la conscience. Ainsi, Lehembre et al. (Lehembre et al., 2012) explorent les puissances spectrales de chaque bande de fréquence sous 10 électrodes, mais également, des mesures de connectivité fonctionnelle telle que la cohérence, la partie imaginaire de la cohérence et l'index de décalage de phase (phase lag index), entre électrodes, en EEG de repos. Ils montrent qu'à l'échelle de groupes de patients, les sujets VS présentent une puissance spectrale dans la bande de fréquence delta plus importante que les sujets MCS alors que ces derniers présentent une puissance spectrale plus importante en regard des régions hémisphériques droites dans la bande de fréquence alpha. D'autre part, la communication fonctionnelle entre électrodes situées en regard des régions frontales et pariétales (dans la bande de fréquence thêta) ainsi que la communication fonctionnelle interhémisphérique (dans la bande de fréquence alpha) sont plus importantes chez les sujets MCS que VS.

Notons toutefois que dans ces deux derniers travaux, les résultats sont rapportés à l'échelle de groupes de malades alors que, dans ces populations de patients, il est important de pouvoir rendre des résultats à l'échelon individuel. Par ailleurs, le premier travail comparait des sujets avec niveau de vigilance différent.

De notre côté (appendice 3), nous avons utilisé une autre approche qui était celle de sensibiliser notre détection des effets local et global. Pour cela, nous utilisons un classifieur qui apprenait à dissocier les essais en fonction du fait qu'ils soient local standard ou local déviant d'un côté, et global standard ou global déviant de l'autre. Ce classifieur apprenait à faire ce distinguo avec un certain nombre d'essais, et, était testé sur le reste des essais. Nous évaluons alors, dans quelle mesure les essais restant étaient effectivement bien classés, dans leur catégorie respective. Nous retrouvons, sur 158 enregistrements EEG (dont ceux de notre premier travail), des résultats meilleurs que dans notre premier travail, en termes de détection de MMN puisque celle-ci était retrouvée chez 51% des sujets VS, 65% des sujets MCS et

70% des sujets conscients sans différence de proportion entre ces 3 groupes. De la même façon, pour l'effet global, celui-ci apparaissait chez 14% des VS, 31% des MCS et 52% des sujets conscients, avec donc, des proportions de VS plus faibles que celles des MCS et patients conscients. Ces deux derniers groupes de malades n'étaient pas différents. Cette approche augmentait donc notre sensibilité à retrouver les effets connus. Malgré tout, de nombreux sujets conscients continuaient à ne pas montrer d'effet global.

Dans cette quête d'un marqueur idéal de la conscience, un index, récemment mis au point, semble être prometteur. En effet, Casali et al. (Casali et al., 2013) utilisent la TMS-EEG et un index dérivé de la théorie du signal et de la théorie de la conscience de Tononi et al. (Tononi, 2008) qui permet d'apprécier, dans quelle mesure, une information est à la fois intégrée et différenciée autrement dit consciente. Cet index est le PCI (perturbational complexity index) correspondant à la mesure de Lempel et Ziv de complexité algorithmique normalisée par l'entropie de source. Ce PCI présente l'intérêt d'être sensible à la fois à l'étendue avec laquelle l'activité EEG générée par la stimulation magnétique transcrânienne se propage à des structures voisines mais également au pattern temporel de diffusion de cette activité répondant bien aux 2 objectifs de détecter une activité intégrée (diffusée à plusieurs aires différentes à longue distance) et différenciée (c'est-à-dire différente dynamiquement d'un instant à l'autre et d'une région à l'autre). Plus l'activité EEG va diffuser à des structures différentes et spatialement éloignées et plus cette diffusion sera différente d'un moment temporel au suivant, plus le PCI sera élevé. Les auteurs reprennent les données obtenues précédemment chez les sujets lors de l'anesthésie par midazolam (Ferrarelli et al., 2010) et pendant le sommeil (Massimini et al., 2005) et les complètent par l'exploration des résultats obtenus avant et après sédation par xenon, propofol ainsi que chez 8 sujets contrôles. Les auteurs montrent que le PCI est bas chez les sujets en sommeil lent profond et pendant la sédation profonde, quel que soit l'anesthésique utilisé, sans différence significative entre sommeil et sédation profonde. A l'inverse, chez les 32 sujets contrôles en veille, le PCI est statistiquement plus élevé (0.44-0.67) que dans le sommeil lent profond (0.18-0.28) et la sédation profonde (0.12-0.31).

Testant cet index chez des sujets VS, MCS, exit MCS et locked-in syndrom, les auteurs montrent que les 6 patients VS ont un PCI inférieur au plus grand PCI obtenu chez des sujets inconscients, que les locked-in syndrom ont un PCI identique aux sujets contrôles. Par ailleurs, les MCS et les exit-MCS ont un PCI, à la fois, significativement plus élevé que celui des VS et plus faible que celui des locked-in, sans différence de PCI entre ces 2 entités. Le

PCI, lorsqu'il est élevé, semble donc constituer un indicateur important de conscience chez un sujet, indépendamment des possibilités de réponse ou de motivation de celui-ci. Cet index, même s'il découle de la théorie de la conscience de Tononi et al. (Tononi, 2008), ne remet toutefois pas en question d'autres théories de la conscience comme celle de l'espace de travail global conscient (Sitt et al., 2013). D'autre part, cet index semble traduire le fait que l'espace de travail global conscient est intègre anatomiquement et fonctionnellement. Cet index pose malgré tout, un certain nombre de questions, dans la mesure où, il ne représente pas une réponse comportementale à une sollicitation. Ainsi, peut-on déduire de ces résultats que tout sujet avec PCI élevé est forcément conscient ? N'est-il pas possible de trouver un patient cliniquement végétatif avec un PCI élevé ? Que penser alors d'un tel patient s'il ne récupère pas de signes de conscience clinique ? Doit-on le considérer comme conscient ou doit-on, pour cela, compléter l'examen par des explorations de communication fonctionnelle (Vanhaudenhuyse et al., 2010) ou de tâches cognitives actives (Faugeras et al., 2012; Monti et al., 2010)? Que conclure si ces tests montrent des résultats discordants avec la valeur du PCI ?

C) Les facteurs confondants dans l'exploration de la conscience :

Dans le même ordre d'idées, la question qui se pose est celle de savoir si l'effet global n'est pas plus un marqueur d'une activité cognitive (tâche de comptage) qu'un marqueur de conscience. Cette remarque pourrait également s'appliquer à la majorité des études qui ont exploré la conscience (accès conscient) puisque, dans la majorité de ces études, le sujet ne devait pas seulement prendre conscience d'une information, mais devait également réaliser une tâche sur cette information. Autrement dit, l'isolement des corrélats neuronaux de la conscience n'était pas pur. Allant en ce sens, Hulme et al. (Hulme et al., 2009), à l'aide d'un paradigme élégant, ont tenté de dissocier dans la prise de conscience d'un stimulus ce qui tenait de l'analyse sensorielle de ce stimulus, de la prise de décision concernant ce stimulus, et de la réponse motrice. Pour cela, les sujets se voyaient présenter, pendant 200 ms, une planche de 8 disques disposés sur 16 positions possibles pour ces disques. Après un délai de 1000 ms, un petit trait apparaissait orienté vers l'une des 16 positions. Il était alors demandé aux sujets si l'un des disques était apparu à cette position. Ceci permettait d'obtenir 4 catégories d'essais en fonction de la réponse des sujets (hits, misses, false alarms, correct rejections). Cette étude, en IRM fonctionnelle, montre que les activations en V1/V2 sont dépendantes de la présence

des stimuli visuels, indépendamment de la prise de décision ou de la réponse motrice qui seront réalisées ensuite. Par contre, la prise de décision : « je côtoie le stimulus comme présent versus je le côtoie comme absent », indépendamment du fait qu'il était réellement présent ou absent, activait un réseau d'aires fronto-pariéto-temporales. La réponse motrice impliquait elle une activation des aires motrices. Autrement dit, il est difficile de savoir si les corrélats neuronaux de la conscience siègent entre V1-V2 et les régions fronto-temporo-pariétales ou au sein des régions fronto-temporo-pariétales dans la mesure où la prise de décision en soit active le réseau fronto-temporo-pariétal, indépendamment du fait que le stimulus soit présent ou absent et indépendamment de la réponse motrice.

De la même façon, Lumer et al. (Lumer, 1998) ont également essayé d'imager les corrélats neuronaux de la conscience à l'aide d'un paradigme de rivalité binoculaire alternant un quadrillage et un visage pour lequel le sujet signalait, de façon motrice, l'image qui était vue. Les auteurs comparaient alors les activations différentielles entre cette alternance visuelle secondaire à la résolution de la rivalité binoculaire et, cette même alternance visionnée, de nouveau, par le sujet sans que le sujet n'ait de rivalité binoculaire à résoudre. Les auteurs montrent ainsi que les régions frontales inférieures et pariétales notamment droites (ainsi que les aires latérales droites extrastriées) sont plus activées lorsque le sujet résout la rivalité binoculaire que lorsqu'on lui présente ultérieurement ce qu'il a vu. Les auteurs en déduisent donc que ces aires sont importantes pour la prise de conscience de cette image sans que l'on puisse malgré tout, éliminer complètement le fait que la différence entre les 2 conditions soit un effort de sélection endogène de l'image dominante versus une simple attraction exogène par l'image dominante.

Toujours, concernant les bases cérébrales de la conscience, il est également important de citer l'étude de Melloni et al. (Melloni et al., 2011). Ces auteurs utilisent un paradigme intéressant consistant en l'apparition de plus en plus nette (phase ascendante) au cours des essais, au sein d'une séquence, d'une lettre, d'un chiffre ou d'un symbole, par rapport au bruit de fond, puis en la disparition progressive (phase descendante) de ce même stimulus. La tâche des sujets consiste à coter, essai par essai, s'ils ont pris conscience ou non du stimulus. Ce paradigme a pour intérêt, dans sa phase ascendante, de détecter à partir de quelle puissance sensorielle un stimulus est perçu. Dans sa phase descendante, ce paradigme permet d'apprécier dans quelle mesure le fait, pour le sujet, de connaître le caractère présenté, rend plus facile sa détection du bruit de fond, que si le sujet n'avait pas eu connaissance antérieure de ce stimulus. Les auteurs utilisent également une version du paradigme contrôle dans

laquelle le stimulus change d'un essai à l'autre au sein d'une séquence, ou dans laquelle la version descendante est parfois interrompue, par un stimulus différent des autres au cours d'un essai, au sein d'une séquence. Les auteurs montrent, ainsi, qu'en l'absence de prédiction possible du stimulus, le corrélat électrophysiologique de la conscience est la P3b alors qu'en présence de la possibilité d'une prédiction du stimulus présenté, le corrélat neurophysiologique de la conscience devient la P2 qui est, par conséquent, plus précoce en termes de latence. Il semble donc que la prédiction puisse modifier l'étape du traitement d'un stimulus à partir de laquelle les sujets vont pouvoir prendre conscience de ce stimulus.

Enfin, concernant la prise de conscience qui pourrait être plus précoce que la P3b éventuel reflet de la réalisation d'une tâche cognitive sur l'information devenue consciente plutôt que de la prise de conscience de cette information, il faut signaler les travaux de Koivisto et al. (Koivisto and Revonsuo, 2010; Wilenius-Emet et al., 2004) sur la conscience visuelle qui sont en faveur de l'implication d'une onde négative d'une latence voisine de 250ms comme corrélat électrophysiologique de la prise de conscience subjective. Il faut toutefois signaler que cette onde appelée VAN (« visual awareness negativity ») est interprétée par les auteurs comme le corrélat neurophysiologique de la conscience phénoménale ; la P300 correspondant plus à l'accès conscient à une de ces consciences phénoménales.

A partir des quatre travaux précédents, il faut reconnaître que, même si le modèle de l'espace de travail global conscient semble en mesure de rendre compte d'un grand nombre de résultats de la littérature, certaines données laissent envisager la possibilité d'une signature d'accès conscient plus précoce que la P3b et que l'activation de l'espace de travail global conscient. La difficulté pour identifier l'étape à laquelle se fait la prise de conscience d'une information est le fait que la réalisation d'une tâche cognitive sur l'information devenue consciente est souvent demandée aux sujets. De ce fait, l'exploration de la prise de conscience n'est pas pure. Mais l'exploration de la conscience peut-elle se faire indépendamment des autres fonctions cognitives ? Le risque n'est-il pas alors de ne jamais parvenir à l'objectif d'identifier les mécanismes et les corrélats neuronaux de la prise de conscience (Cohen and Dennett, 2011) ?

En réponse aux limites du modèle de l'espace de travail global conscient présentées ci-dessus, il faut signaler que Wacongne et al. (Wacongne et al., 2011) ont utilisé une variante du paradigme local global contenant, outre les séries de sons habituelles, des séries (10% des

séries) avec des omissions du 5^{ème} son (autrement dit des séries constituées des 4 premiers sons des séries de 5 sons fréquentes). Ces auteurs montrent que, même lorsque les sujets contrôles n'effectuent pas la tâche de comptage mental des séries de 5 sons différentes mais, restent attentifs aux séries de sons, l'effet global persiste, suggérant que, cet effet est un marqueur d'une détection consciente de la violation de la régularité auditive globale maintenue en mémoire de travail et est indépendante d'une tâche de comptage mental réalisée sur ces séries de sons. Cet effet global persiste lorsque des séries rares de 4 sons sont utilisées attestant de la prise de conscience de cette autre violation globale. Toutefois, pour cela, le sujet doit rester attentif aux séries de sons, comme nous l'avons déjà stipulé (Bekinschtein et al., 2009c).

D) Un réseau de la conscience distribué ou plus limité :

L'autre interrogation que l'on peut avoir est celle de la nécessité de l'ensemble du réseau fronto-pariéto-temporal pour l'émergence de la conscience. En effet, certains auteurs comme Desmurget et al. (Desmurget et al., 2009) montrent que la stimulation électrique per-opératoire des régions pariétales génère une intention de mouvoir un segment de membre controlatéral lorsque cette stimulation est de faible intensité. A plus forte intensité, cette stimulation est à l'origine de la prise de conscience d'avoir réalisé un mouvement controlatéral alors qu'aucune contraction musculaire des muscles impliqués ne peut être détectée en électromyographie. A l'inverse, la stimulation électrique de l'aire prémotrice est à l'origine d'un mouvement complexe controlatéral qui ne s'accompagne d'aucune prise de conscience de la réalisation de ce mouvement par le sujet lui-même. La prise de conscience d'une volonté ou de la réalisation d'un mouvement semble donc impliquer, de façon relativement isolée, les régions pariétales ce qui contraste avec le modèle de l'espace de travail global conscient. Il faut toutefois noter, que, dans cette étude, il est possible que la stimulation électrique ait pu diffuser à d'autres aires connectées avec les aires pariétales.

De la même façon, Klein et al. (Klein et al., 2007) utilisent un paradigme d'antisaccades à l'apparition, spatialement et non parfaitement, indicée d'une cible. En comparant les essais pour lesquels le sujet a fait une erreur (c'est-à-dire qu'il a réalisé une saccade vers la cible avant l'antisaccade) avec les essais pour lesquels l'antisaccade s'est faite de façon correcte, les auteurs montrent une activation plus importante de la zone cingulaire rostrale, de l'aire motrice pré-supplémentaire et de l'insula antéro-inférieure, de façon

bilatérale, lorsqu'une erreur a été faite. De façon importante, en comparant les essais pendant lesquels le sujet a pris conscience d'avoir fait une erreur avec les essais pour lesquels le sujet n'a pas pris conscience de cette erreur, les auteurs découvrent que la partie antéro-inférieure de l'insula gauche est plus activée lorsque le sujet a pris conscience de l'erreur. Là encore, une aire cérébrale relativement limitée semble être responsable de la prise de conscience d'une erreur. Toutefois, dans cette étude, nous ne pouvons totalement écarter le fait que la partie antéro-inférieure de l'insula gauche soit impliquée dans le déclenchement des réactions végétatives liées à l'erreur et que ces réactions soient plus vives lorsque le sujet prend conscience de son erreur que lorsque celle-ci n'a pas été traitée consciemment.

Dans le même ordre d'idées, Lau et al. (Lau and Passingham, 2006), en utilisant une technique de masquage par métacontraste, isolent deux SOA, séparant le stimulus (carré ou losange) du masque, pour lesquels la performance objective du sujet lors d'une décision à choix forcé (avez-vous vu un carré ou un losange ?) est la même alors que l'impression subjective (devinez-vous ou êtes-vous sûr de la réponse que vous donnez ?) est différente. Les sujets ont dans l'ensemble plus l'impression d'avoir vu le stimulus plus que de le deviner à long SOA, par rapport au SOA court. Les auteurs montrent, en IRM fonctionnelle, que cette différence d'impression subjective est corrélée à l'activité du cortex dorsolatéral préfrontal moyen gauche (aire 46 de Brodmann) et d'aucune autre aire cérébrale. De façon parallèle, ils montrent (à SOA court) que le signal BOLD de cette région est corrélée au nombre de stimuli cotés subjectivement comme vus. Autrement dit, la prise de conscience subjective d'un stimulus pourrait dépendre de l'activation d'une aire cérébrale relativement limitée. L'autre hypothèse, c'est que selon la tâche réalisée et les conditions expérimentales utilisées, une des régions de l'ETGC soit plus spécifiquement associée à cette tâche, ou constitue la région d'accès aux autres régions constitutives de l'ETGC.

3) Perspectives :

Même si nous nous sommes focalisés sur l'accès conscient à une information donnée, il faut bien reconnaître que lorsque nous prenons conscience d'un stimulus visuel au sein d'une scène visuelle, nous faisons de façon parallèle, l'expérience que d'autres objets sont situés autour de ce stimulus visuel devenu conscient. Comment doit-on considérer ces autres stimuli entourant le stimulus devenu conscient ? S'agit-il d'une conscience phénoménale ou s'agit-il d'un autre accès conscient, fruit d'une attention partagée entre le stimulus cible et la

scène environnante. D'autre part, dans ces conditions, nous avons souvent, la fausse illusion d'être parfaitement conscient de la scène environnante, ce qui n'est, en fait, pas le cas (Naccache and Dehaene, 2007). A partir de là, il pourrait être intéressant de comprendre comment naît cette illusion et également les paramètres qui conditionnent la profondeur du traitement et de notre conscience de la scène environnante (Cohen and Dennett, 2011).

Par ailleurs, que faut-il penser de la même expérience, faite par un sujet, d'une information donnée qui en fonction des conditions d'expérience va devenir consciente ou rester non rapportée ? De parfaites illustrations de ce fait ont été décrites notamment par Super et al. (Super et al., 2001) où l'on voit clairement qu'une même expérience d'un stimulus deviendra, ou non, consciente en fonction du seuil de décision utilisé par le macaque. De la même façon, chez l'homme, Sergent et al. (Sergent et al., 2013) montrent que l'orientation de l'attention exogène après la disparition d'un stimulus va permettre d'accroître la probabilité que le sujet prenne conscience de ce stimulus.

Dans un autre ordre d'idées, nous avons vu que l'amplitude de la négativité de discordance était le plus souvent diminuée dans les situations où le sujet n'était plus conscient. Cela pourrait être en lien avec le fait que cette MMN a un générateur frontal, comme nous l'avons déjà signalé, qui pourrait être voisin voire constitutif des régions impliquées dans l'espace de travail global conscient. Ainsi, cette diminution de l'amplitude de la MMN pourrait être en lien avec la perte de ce générateur traduisant possiblement, également, l'absence d'un ETGC fonctionnel. Il pourrait donc être utile de déterminer un seuil (concernant la valeur de l'amplitude de cette MMN) au-delà duquel, il serait raisonnable de penser que le sujet est conscient ou a toutes les chances de le redevenir.

Par ailleurs, même si des progrès ont été réalisés dans notre compréhension de la physiologie de la conscience, il faut bien reconnaître, qu'il n'existe pas, pour l'instant, de réel marqueur de la conscience. Les propriétés de ce marqueur seraient, avant tout, d'être suffisamment sensible c'est-à-dire identifiable chez tous les patients conscients et en état de conscience minimale, mais également, chez certains sujets végétatifs, compte tenu des limitations déjà vues de l'examen clinique dans cette population de patients. Par ailleurs, ce marqueur devrait être suffisamment spécifique afin de nous assurer que cet index est bien le reflet d'un traitement conscient. Malheureusement, comme nous l'avons vu, concilier ces deux qualités n'est pas chose aisée.

Pour terminer, comme nous l'avons vu tout au long de ce travail et comme le suggèrent Sergent et Naccache (Sergent and Naccache, 2012), notre quête des corrélats neuronaux de la conscience est loin d'être terminée et est compliquée par le fait de ne pas confondre certains phénomènes qui sont corrélés avec la conscience, comme une signature de la conscience. Ces phénomènes peuvent être de 2 types ; ceux situés en amont de la prise de conscience elle-même (Moutoussis and Zeki, 2002; Wyart and Tallon-Baudry, 2009) et ceux situés en aval de la prise de conscience elle-même, qui peuvent être liées à la réalisation d'une tâche sur le stimulus devenu conscient. Il est particulièrement difficile de dissocier ces processus d'aval de la prise de conscience elle-même. Un des moyens serait de comparer le substratum commun à des activités cognitives très différentes, impliquant la prise de conscience de stimuli eux-mêmes très différents. Des efforts doivent également être entrepris pour isoler, plus précisément, à quel moment exact, l'information accède à la conscience. De la même façon, des progrès doivent être faits afin de déterminer les mécanismes précis qui font que les composants d'une information donnée, qui sont souvent analysés par des processeurs spatialement et temporellement dispersés au niveau cérébral, arrivent à se lier pour constituer un tout cohérent et conscient.

Bibliographie :

- Alkire, M. T., Hudetz, A. G. and Tononi, G. (2008). Consciousness and Anesthesia. *Science*, 322:876–80.
- Arthuis, M., Valton, L., Régis, J. and Bartolomei, F. (2009). Impaired consciousness during temporal lobe seizures is related to increased long-distance cortical-subcortical synchronization. *Brain*, 132:2091–2101.
- Atienza, M., Cantero, J. L., and Escera, C. (2001). Auditory information processing during human sleep as revealed by event-related brain potentials. *Clinical neurophysiology*, 112:2031–45.
- Atienza, M., Cantero, J. L., and Carlos M. Gómez. (2000). Decay time of the auditory sensory memory trace during wakefulness and REM sleep. *Psychophysiology*, 37:485–93.
- Baars, B. J. (1988). A cognitive theory of consciousness. *NY Cambridge University Press*.
- Barbur, J. L., Watson, J. D. G., Frackowiak, R. S. J., and Zeki S. (1993). Conscious visual perception without V1. *Brain*, 116:1293–1302.
- Bartolomei, F., and Naccache, L. (2011). The global workspace (GW) theory of consciousness and epilepsy. *Behavioural neurology*, 24:67–74.
- Beck, D. M., Rees, G., Frith, C. D., and Lavie, N. (2001). Neural correlates of change detection and change blindness. *Nature neuroscience*, 4(6):645–50.
- Bekinschtein, T. A., Shalom, D. E., Forcato, C., Herrera, M., Coleman, M. R., Manes, F.F., and Sigman, M. (2009a). Classical conditioning in the vegetative and minimally conscious state. *Nature neuroscience*, 12(10):1343–49.
- Bekinschtein, T. A., Coleman, M. R., Niklison III, J., Pickard, J. D., and Manes, F.F. (2008). Can electromyography objectively detect voluntary movement in disorders of consciousness? *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 79(7):826–28.
- Bekinschtein, T. A., Golombek, D. A., Simonetta, S. H., Coleman, M. R. and Manes, F. F. (2009b). Circadian rhythms in the vegetative state. *Brain Injury*, 23(11):915–19.
- Bekinschtein, T. A., Dehaene, S., Rohaut, B., Tadel, F., Cohen, L. and Naccache, L. (2009c). Neural signature of the conscious processing of auditory regularities. *PNAS*, 106(5):1672–77.
- Bekinschtein, T. A., Manes, F. F., Villarreal, M., Owen, A. M., and Della-Maggiore, V. (2011). Functional imaging reveals movement preparatory activity in the vegetative state. *Frontiers in human neuroscience*, 5(5):1–11.
- Berlad, I., and Pratt, H. (1995). P300 in response to the subject's own name. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 96:472–74.

- Bernat, E., Shevrin, H., and Snodgrass, M. (2001). Subliminal visual oddball stimuli evoke a P300 component. *Clinical neurophysiology*, 112:159–71.
- Bernat, J. L. (2006). Chronic disorders of consciousness. *Lancet*, 367(9517):1181–92.
- Block, N. (2005). Two neural correlates of consciousness. *Trends in cognitive sciences*, 9(2):46–52.
- Boly, M., Balteau, E., Schnakers, C., Degueldre, C., Moonen, G., Luxen, A., Phillips, C., Peigneux, P., Maquet, P., and Laureys, S. (2007). Baseline brain activity fluctuations predict somatosensory perception in humans. *PNAS*, 104(29):12187–92.
- Boly, M., Faymonville, M- E., Peigneux, P., Lambermont, B., Damas, P., Del Fiore, G., Degueldre, C., Franck, G., Luxen, A., Lamy, M., Moonen, G., Maquet, P. and Laureys, S. (2004). Auditory Processing in Severely Brain Injured Patients. *Archives of neurology*, 61:233–38.
- Boly, M., Faymonville, M- E., Schnakers, C., Peigneux, P., Lambermont, B., Phillips, C., Lancellotti, P., Luxen, A., Lamy, M., Moonen, G., Maquet, P. and Laureys, S. (2008). Perception of pain in the minimally conscious state with PET activation: an observational study. *Lancet neurology*, 7:1013–20.
- Bonhomme, V., Maquet, P., Phillips, C., Plenevaux, A., Hans, P., Luxen, A., Lamy, M., and Laureys, S. (2008). The effect of clonidine infusion on distribution of regional cerebral blood flow in volunteers. *Anesthesia and Analgesia*, 106(3):899–909.
- Brázdil, M., Rektor, I., Daniel, P., Dufek, M., and Jurák, P. (2001). Intracerebral event-related potentials to subthreshold target stimuli. *Clinical neurophysiology*, 112:650–61.
- Brázdil, M., Rektor, I., Dufek, M., Jurák, P., and Daniel, P. (1998). Effect of subthreshold target stimuli on event-related potentials. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 107:64–68.
- Bruno, M- A., Vanhaudenhuyse, A., Schnakers, C., Boly, M., Gosseries, O., Demertzi, A., Majerus, S., Moonen, G., Hustinx, R., and Laureys, S. (2010). Visual fixation in the vegetative state: an observational case series PET study. *BMC neurology*, 10:35.
- Bruno, M- A., Majerus, S., C., Boly, M., Vanhaudenhuyse, A., Schnakers, C., Gosseries, O., Boveroux, P., Kirsch, M., Demertzi, A., Bernard, C., Hustinx, R., Moonen, G., and Laureys, S. (2011). Functional neuroanatomy underlying the clinical subcategorization of minimally conscious state patients. *Journal of neurology*, 259:1087–98.
- Casali, A. G., Gosseries, O., Rosanova, M., Boly, M., Sarasso, S., Casali, K. R., Casarotto, Bruno, M- A., Laureys, S., Tononi, G., Massimini, M. (2013). A theoretically based index of consciousness independent of sensory processing and behavior. *Science translational medicine*, 5(198 198ra105):1–10.
- Cheesman, J., and Merikle, P. M. (1986). Distinguishing conscious from unconscious perceptual processes. *Canadian Journal of Experimental Psychology*, 40(4):343–67.

- Chennu, S., and Bekinschtein, T. A. (2012). Arousal Modulates Auditory Attention and Awareness: Insights from Sleep, Sedation, and Disorders of Consciousness. *Frontiers in Psychology*, 3(65):1–9.
- Chennu, S., Finoia, P., Kamau, E., Monti, M. M., Allanson, J., Pickard, J. D., Owen, A. M., and Bekinschtein, T. A. (2013). Dissociable endogenous and exogenous attention in disorders of consciousness. *NeuroImage: Clinical*, 3:450–61.
- Chica, A. B., Botta, F., Lupiáñez, J., and Bartolomeo, P. (2012). Spatial attention and conscious perception: interactions and dissociations between and within endogenous and exogenous processes. *Neuropsychologia*, 50(5):621–29.
- Clark, R. E., and Squire, L. R. (1998). Classical Conditioning and Brain Systems: The Role of Awareness. *Science*, 280:77–81.
- Cohen, M. A., and Dennett, D. C. (2011). Consciousness cannot be separated from function. *Trends in cognitive sciences*, 15(8):358–64.
- Conroy, M. A., and Polich, J. (2007). Normative Variation of P3a and P3b from a Large Sample Gender, Topography, and Response Time. *Journal of Psychophysiology*, 21(1):22–32.
- Cote, K. A., Etienne, L., and Campbell, K. B. (2001). Neurophysiological evidence for the detection of external stimuli during sleep. *Sleep*, 24(7).
- Crick, F., and Koch, C. (1990). Towards a neurobiological theory of consciousness. *Seminars in Neuroscience*, (2):263–75.
- Cruse, D., Chennu, S., Chatelle, C., Bekinschtein, T. A., Fernández-Espejo, D., Pickard, J. D., Laureys, S., and Owen, A. M. (2011). Bedside detection of awareness in the vegetative state: a cohort study. *Lancet*, 6736(11):61224–25.
- Del Cul, A., Baillet, S., and Dehaene, S. (2007). Brain dynamics underlying the nonlinear threshold for access to consciousness. *PLoS biology*, 5(10):e260.
- Daltrozzo, J., Wioland, N., Mutschler, V., and Kotchoubey, B. (2007). Predicting coma and other low responsive patients outcome using event-related brain potentials: a meta-analysis. *Clinical neurophysiology*, 118:606–14.
- Dang-Vu, T. T., Desseilles, M., Petit, D., Mazza, S., Montplaisir, J., and Maquet, P. (2007). Neuroimaging in sleep medicine. *Sleep medicine*, 8:349–72.
- Davis, M. H., Coleman, M. R., Absalom, A. R., Rodd, J. M., Johnsrude, I. S., Matta, B. S., Owen, A. M., and Menon, D. K. (2007). Dissociating speech perception and comprehension at reduced levels of awareness. *PNAS*, 104(41):16032–37.
- Dehaene, S., Naccache, L., Cohen, L., Le Bihan, D., Mangin, J.-F., Poline, J.-B., and Ribièrè, D. (2001a). Cerebral mechanisms of word masking and unconscious repetition priming. *Nature neuroscience*, 4(7):752–58.

- Dehaene, S., and Naccache, L. (2001b). Towards a cognitive neuroscience of consciousness: basic evidence and a workspace framework. *Cognition*, 79(1-2):1–37.
- Dehaene, S., and Changeux, J. P. (2005). Ongoing spontaneous activity controls access to consciousness: a neuronal model for inattentive blindness. *PLoS biology*, 3(5):e141.
- Dehaene, S., and Changeux, J. P. (2011). Experimental and theoretical approaches to conscious processing. *Neuron*, 70:200–227.
- Dehaene, S., Changeux, J. P., Naccache, L., Sackur, J., and Sergent, C. (2006a). Conscious, preconscious, and subliminal processing: a testable taxonomy. *Trends in cognitive sciences*, 10(5):204–11.
- Dehaene, S., and Naccache, L. (2006b). Can One Suppress Subliminal Words? *Neuron*, 52(3):397–99.
- Desmedt, J. E., Debecker, J., and Manil, J. (1965). Demonstration of a cerebral electric sign associated with the detection by the subject of a tactile sensorial stimulus. The analysis of cerebral evoked potentials derived from the scalp with the aid of numerical ordinates. *Bull Acad R Med Belg*, 5(11):887–936.
- Desmurget, M., Reilly, K. T., Richard, N., Szathmari, A., Mottolese, C., and Sirigu, A. 2009. Movement intention after parietal cortex stimulation in humans. *Science*, 324:811–13.
- Di, H. B., Yu, S. M., Weng, X. C., Laureys, S., Yu, D., Li, J. Q., Qin, P. M., Zhu, Y. H., Zhang, S. Z., and Chen, Y. Z. (2007). Cerebral response to patient's own name in the vegetative and minimally conscious states. *Neurology*, 68:895–99.
- Donchin, E., and Coles, M. G. (1988). Is the P300 component a manifestation of Context updating? *Behavioral Brain Science*, 11:355–72.
- El Karoui, I., King, J.-R., Sitt, J., Meyniel, F., Van Gaal, S., Hasboun, D., Adam, C., Navarro, V., Baulac, M., Dehaene, S., Cohen, L., and Naccache, L. (2014). Event-related potential, time frequency, and functional connectivity facets of local and global auditory novelty processing : an intracranial study in humans. *Cerebral cortex* (in press).
- Faugeras, F., Rohaut, B., Weiss, N., Bekinschtein, T. A., Galanaud, D., Puybasset, L., Bolgert, F., Sergent, C., Cohen, L., Dehaene, S., and Naccache, L. (2012). Event related potentials elicited by violations of auditory regularities in patients with impaired consciousness. *Neuropsychologia*, 50(3):403–18.
- Fernández-Espejo, D., Junqué, C., Vendrell, P., Bernabeu, M., Roig, T., Bargalló, N., and Mercader, J. M. (2008). Cerebral response to speech in vegetative and minimally conscious states after traumatic brain injury. *Brain injury*, 22(11):882–90.
- Ferrarelli, F., Massimini, M., Sarasso, S., Casali, A., Riedner, B. A., Angelini, G., Tononi, G., and Pearce, R. A. (2010). Breakdown in cortical effective connectivity during midazolam-induced loss of consciousness. *PNAS*, 107(6):2681–86.

- Fischer, C., Morlet, D., Bouchet, P., Luaute, J., Jourdan, C., and Salord, F. (1999). Mismatch negativity and late auditory evoked potentials in comatose patients. *Clinical neurophysiology*, 110:1601–10.
- Fischer, C., Dailler, F., and Morlet, D. (2008). Novelty P3 elicited by the subject's own name in comatose patients. *Clinical neurophysiology*, 119:2224–30.
- Fischer, C., Luauté, J., Adeleine, P., and Morlet, D. (2004). Predictive value of sensory and cognitive evoked potentials for awakening from coma. *Neurology*, 63(4):669–73.
- Fischer, C., Luaute, J., and Morlet, D. (2010). Event-related potentials (MMN and novelty P3) in permanent vegetative or minimally conscious states. *Clinical neurophysiology*, 121(7):1032–42.
- Gaillard, R., Dehaene, S., Adam, C., Clémenceau, S., Hasboun, D., Baulac, M., Cohen, L., and Naccache, L. (2009). Converging Intracranial Markers of Conscious Access. *PLoS biology*, 7(3):e61.
- Garrido, M. I., Kilner, J. M., Kiebel, S. J., Stephan, K. E., and Friston, K. J. (2007). Dynamic causal modelling of evoked potentials: a reproducibility study. *NeuroImage*, 36(3):571–80.
- Garrido, M. I., Kilner, J. M., Stephan, K. E., and Friston, K. J. (2009). The mismatch negativity: a review of underlying mechanisms. *Clinical neurophysiology*, 120(3):453–63.
- Giacino, J. T., Ashwal, S., Childs, N., Cranford, R., Jennett, B., Katz, D. I., Kelly, J. P., Rosenberg, J. H., Whyte, J., Zafonte, R. D., and Zasler, N. D. (2002). The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology*, 58(3):349–53.
- Gill-Thwaites, H. (2006). Lotteries, loopholes and luck: Misdiagnosis in the vegetative state patient. *Brain Injury*, 20(13-14):1321–28.
- Goldfine, A. M., Bardin, J. C., Noirhomme, Q., Fins, J. J., Schiff, N. D., and Victor, J. D. (2013). Reanalysis of "Bedside detection of awareness in the vegetative state: a cohort study". *Lancet*, 381:289–91.
- Goldman-Rakic, P. S. (1987). Circuitry of the prefrontal cortex and the regulation of behavior by representational knowledge. In: *Handbook of Physiology*, 5:373-417. Editors: F. Plum and V. Mountcastle, American Physiological Society, Bethesda, MD.
- Gonsalvez, C. J., and Polich, J. (2002). P300 amplitude is determined by target-to-target interval. *Psychophysiology*, 39:388–96.
- Green, D. M., and Swets, J. A. (1966). Signal detection theory and psychophysics. *New York: Wiley*.
- Greenwald, A. G., Draine, S. C., and Abrams, R. L. (1996). Three Cognitive Markers of Unconscious Semantic Activation. *Science*, 273:1699–1702.

- Hansenne, M. (2000). Le potentiel évoqué cognitif P300 (I) : aspects théorique et psychobiologique. *Neurophysiologie Clinique*, 30:191–210.
- Heinke, W., Kenntner, R., Gunter, T. C., Sammler, D., Olthoff, D., and Koelsch, S. (2004). Sequential effects of increasing propofol sedation on frontal and temporal cortices as indexed by auditory event-related potentials. *Anesthesiology*, 100(3):617–25.
- Holeckova, I., Fischer, C., Morlet, D., Delpuech, C., Costes, N., and Mauguière, F. (2008). Subject's own name as a novel in a MMN design: a combined ERP and PET study. *Brain research*, 1189:152–65.
- Holeckova, I., Fischer, C., Giard, M- H., Delpuech, C., and Morlet, D. (2006). Brain responses to a subject's own name uttered by a familiar voice. *Brain research*, 1082:142–52.
- Hulme, O. J., Friston, K. F., and Zeki, S. (2009). Neural correlates of stimulus reportability. *Journal of cognitive neuroscience*, 21(8):1602–10.
- Javitt, D. C., Steinschneider, M., Schroeder, C. E., and Arezzo, J. C. (1996). Role of cortical N-methyl-D-aspartate receptors in auditory sensory memory and mismatch negativity generation: implications for schizophrenia. *PNAS*, 93(21):11962–67.
- Jones, S. J., Vaz Pato, M., Sprague, L., Stokes, M., Munday, R., and Haque, N. (2000). Auditory evoked potentials to spectro-temporal modulation of complex tones in normal subjects and patients with severe brain injury. *Brain*, 123:1007–16.
- Kaisti, K. K., Långsjö, J. W., Aalto, S., Oikonen, V., Sipilä, H., Teräs, M., Hinkka, S., Metsähonkala, L., and Scheinin, H. (2003). Effects of Sevoflurane, Propofol, and Adjunct Nitrous Oxide on Regional Cerebral Blood Flow , Oxygen Consumption , and Blood Volume in Humans. *Anesthesiology*, 99(3):603–13.
- Kalmar, K., and Giacino, J. T. (2005). The JFK Coma Recovery Scale-Revised. *Neuropsychological rehabilitation*, 15(3-4):454–60.
- Kane, N. M., Curry, S. H., Rowlands, C. A., Manara, A. R., Lewis, T., Moss, T., Cummins, B. H., and Butler, S. R. (1996). Event-related potentials - neurophysiological tools for predicting emergence and early outcome from traumatic coma. *Intensive Care Medicine*, 22:39–46.
- Kane, N. M., Curry, S. H., Butler, S. R., and Cummins, B. H. (1993). Electrophysiological indicator of awakening from coma. *Lancet*, 341(8846):688.
- Katayama, J., and Polich, J. (1998). Stimulus context determines P3a and P3b. *Psychophysiology*, 35:23–33.
- Kentridge, R. W., Nijboer, T. C. W., and Heywood, C. A. (2008). Attended but unseen: visual attention is not sufficient for visual awareness. *Neuropsychologia*, 46:864–69.
- Kim, C- Y., and Blake, R. (2005). Psychophysical magic: rendering the visible 'invisible'. *Trends in cognitive sciences*, 9(8):381–88.

- King, J. R., Sitt, J. D., Faugeras, F., Rohaut, B., El Karoui, I., Cohen, L., Naccache, L., and Dehaene, S. (2013). Information sharing in the brain indexes consciousness in noncommunicative patients. *Current biology*, 23:1914–19.
- Klein, T. A., Endrass, T., Kathmann, N., Neumann, J., von Cramon, D. Y., and Ullsperger, M. (2007). Neural correlates of error awareness. *NeuroImage*, 34:1774–81.
- Knight, R. T. (1996). Contribution of human hippocampal region to novelty detection. *Nature*, 383:256–59.
- Koch, C., and Tsuchiya, N. (2007). Attention and consciousness: two distinct brain processes. *Trends in cognitive sciences*, 11(1):16–22.
- Koelsch, S., Heinke, W., Sammler, D., and Olthoff, D. (2006). Auditory processing during deep propofol sedation and recovery from unconsciousness. *Clinical neurophysiology*, 117:1746–59.
- Koivisto, M., and Revonsuo, A. (2010). Event-related brain potential correlates of visual awareness. *Neuroscience and biobehavioral reviews*, 34(6):922–34.
- Kotchoubey, B., Lang, S., Baales, R., Herb, E., Maurer, P., Mezger, G., Schmalohr, D., Bostanov, V., and Birbaumer, N. (2001). Brain potentials in human patients with extremely severe diffuse brain damage. *Neuroscience Letters*, 301:37–40.
- Kotchoubey, B., Lang, S., Mezger, G., Schmalohr, D., Schneck, M., Semmler, A., Bostanov, V., and Birbaumer, N. (2005). Information processing in severe disorders of consciousness: vegetative state and minimally conscious state. *Clinical neurophysiology*, 116:2441–53.
- Lambert, I., Arthuis, M., McGonigal, A., Wendling, F., and Bartolomei, F. (2012). Alteration of global workspace during loss of consciousness: a study of parietal seizures. *Epilepsia*, 53(12):2104–10.
- Lamme, V. A. F. (2003). Why visual attention and awareness are different. *Trends in Cognitive Sciences*, 7(1):12–18.
- Lamme, V. A. F., Zipser, K., and Spekreijse, H. (2002). Masking Interrupts Figure – Ground Signals in V1. *Journal of cognitive neuroscience*, 14(7):1044–53.
- Lamy, D., Salti, M., and Bar-Haim, Y. (2009). Neural correlates of subjective awareness and unconscious processing: an ERP study. *Journal of cognitive neuroscience*, 21(7):1435–46.
- Lau, H. C., and Passingham, R. E. (2006). Relative blindsight in normal observers and the neural correlate of visual consciousness. *PNAS*, 103(49):18763–68.
- Laureys, S., Faymonville, M.-E., Degueldre, C., Damas, P., Lambermont, B., Del Fiore, G., Janssens, N., Aerts, J., Franck, G., Luxen, A., Moonen, G., Lamy, M., and Maquet, P. (2000). Auditory processing in the vegetative state. *Brain* 123:1589–1601.

- Laureys, S., Faymonville, M- E., Ferring, M., Schnakers, C., Elinx, S., Ligot, N., Majerus, S., Antoine, S., Mavrouidakis, N., Berre, J., Luxen, A., Vincent, J- L., Moonen, G., Lamy, M., Goldman, S., and Maquet, P. (2003). Differences in brain metabolism between patients in coma, vegetative state, minimally conscious state and locked-in syndrome. *Eur J Neurol* 10 (suppl 1): 224.
- Laureys, S., Faymonville, M- E., Peigneux, P., Damas, P., Lambermont, B., Del Fiore, G., Degueldre, C., Aerts, J., Luxen, A., Franck, G., Lamy, M., Moonen, G., and Maquet, P. (2002). Cortical Processing of Noxious Somatosensory Stimuli in the Persistent Vegetative State. *NeuroImage*, 17:732–41.
- Laureys, S., Goldman, S., Phillips, C., Van Bogaert, P., Aerts, J., Luxen, A., Franck, G., and Maquet, P. (1999a). Impaired Effective Cortical Connectivity in Vegetative State : Preliminary Investigation Using PET. *NeuroImage*, 9:377–82.
- Laureys, S., Lemaire, C., Maquet, P., Phillips, C., and Franck, G. (1999b). Cerebral metabolism during vegetative state and after recovery to consciousness. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 67:121.
- Laureys, S., Celesia, G. G., Cohadon, F., Lavrijsen, J., León-Carrión, J., Sannita, W. G., Szabon, L., Schmutzhard, E., von Wild, K. R., Zeman, A., Dolce, G., the European Task Force on Disorders of Consciousness. (2010). Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome. *BMC medicine*, 8:68.
- Laureys, S., Owen, A. M., and Schiff, N. D. (2004). Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. *Lancet neurology*, 3:537–46.
- Laureys, S., and Schiff, N. D. (2012). Coma and consciousness: paradigms (re)framed by neuroimaging. *NeuroImage*, 61(2):478–91.
- Lehembre, R., Bruno, M- A., Vanhauzenhuyse, A., Chatelle, C., Cologan, V., Leclercq, Y., Soddu, A., Macq, B., Laureys, S., and Noirhomme, Q. (2012). Resting-state EEG study of comatose patients : a connectivity and fequency analysis to find differences between vegetative and minimally conscious states. *Functional Neurology*, 27(1):41–47.
- Luauté, J., Maucort-Boulch, D., Tell, L., Quelard, F., Sarraf, T., Iwaz, J., Boisson, D., and Fischer, C. (2010). Long-term outcomes of chronic minimally conscious and vegetative states. *Neurology*, 75:246–52.
- Luauté, J., Fischer, C., Adeleine, P., Morlet, D., Tell, L., and Boisson, D. (2005). Late auditory and event-related potentials can be useful to predict good functional outcome after coma. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 86(5):917–23.
- Lumer, E. D., Fristan, K. J., and Rees, G. (1998). Neural Correlates of Perceptual Rivalry in the Human Brain. *Science*, 280:1930–34.
- Majerus, S., Bruno, M- B., Schnakers, C., Giacino, J. T., and Laureys, S. (2009). The problem of aphasia in the assessment of consciousness in brain-damaged patients. *Progress in brain research*, 177(1):49–61.

- Mantini, D., Corbetta, M., Perrucci, M. G., Romani, G. L., and Del Gratta, C. (2009). Large-scale brain networks account for sustained and transient activity during target detection. *NeuroImage*, 44:265–74.
- Maquet, P. (2000). Functional neuroimaging of normal human sleep by positron emission tomography. *Journal of sleep research*, 9:207–31.
- Marco-Pallarés, J., Grau, C., and Ruffini, G. (2005). Combined ICA-LORETA analysis of mismatch negativity. *NeuroImage*, 25:471–77.
- Marosi, M., Prevec, T., Masala, C., Bramanti, M., Giorganni, R., Luef, G., Berek, K., and Saltuari, L. (1993). Event-related potentials in vegetative state. *The lancet*, 341:1473.
- Massimini, M., Ferrarelli, F., Huber, R., Esser, S. K., Singh, H., and Tononi, G. 2005. Breakdown of cortical effective connectivity during sleep. *Science*, 309:2228–32.
- May, P. J., and Tiitinen, H. (2010). Mismatch negativity (MMN), the deviance-elicited auditory deflection, explained. *Psychophysiology*, 47(1):66–122.
- Melloni, L., Molina, C., Pena, M., Torres, D., Singer, W., and Rodriguez, E. (2007). Synchronization of neural activity across cortical areas correlates with conscious perception. *The Journal of neuroscience*, 27(11):2858–65.
- Melloni, L., Schwiedrzik, C. M., Müller, N., Rodriguez, E., and Singer, W. (2011). Expectations change the signatures and timing of electrophysiological correlates of perceptual awareness. *The Journal of neuroscience*, 31(4):1386–96.
- Monti, M. M., Vanhaudenhuyse, A., Coleman, M. R., Boly, M., Pickard, J. D., Tshibanda, L., Owen, A. M., and Laureys, S. (2010). Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness. *The New England Journal Of Medicine*, 362(7):579–89.
- Magoun, H., and Moruzzi, G. (1949). Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, (1):455–73.
- Moutoussis, K., and Zeki, S. (1997). A direct demonstration of perceptual asynchrony in vision. *Proceedings. Biological sciences*, 264:393–99.
- Moutoussis, K., and Zeki, S. (2002). The relationship between cortical activation and perception investigated with invisible stimuli. *PNAS*, 99(14):9527–32.
- Muller-Gass, A., Macdonald, M., Schröger, E., Sculthorpe, L., and Campbell, K. (2007). Evidence for the auditory P3a reflecting an automatic process: elicitation during highly-focused continuous visual attention. *Brain research*, 1170:71–78.
- Näätänen, R., Gaillard, A. W. K., and Mäntysalo, S. (1978). Early selective-attention effect on evoked potential reinterpreted. *Acta psychologica*, 42:313–29.
- Naccache, L., and Dehaene, S. (2007). Reportability and illusions of phenomenality in the light of the global neuronal workspace model. *Behav Brain Sci*, 30:518–20.

- Naccache, L. (2006). *Le Nouvel Inconscient. Freud, le Christophe Colomb des neurosciences*. Edited by Odile Jacob. Paris.
- Naccache, L., Blandin, E., and Dehaene, S. (2002). Unconscious masked priming depends on temporal attention. *Psychological Science*, 13(5):416–24.
- Naccache, L., Puybasset, L., Gaillard, R., Serve, E., and Willer, J.-C. (2005). Auditory mismatch negativity is a good predictor of awakening in comatose patients: a fast and reliable procedure. *Clinical neurophysiology*, 116:988–89.
- Nakamura, K., Hara, N., Kouider, S., Takayama, Y., Hanajima, R., Sakai, K., and Ugawa, Y. (2006). Task-guided selection of the dual neural pathways for reading. *Neuron*, 52(3):557–64.
- Owen, A. M., Coleman, M. R., Boly, M., Davis, M. H., Laureys, S., and Pickard, J. D. (2006). Detecting awareness in the vegetative state. *Science*, 313(5792):1402.
- Parvizi, J., and Damasio, A. R. (2003). Neuroanatomical correlates of brainstem coma. *Brain*, 126:1524–36.
- Pascual-Leone, A., and Walsh, V. (2001). Fast backprojections from the motion to the primary visual area necessary for visual awareness. *Science*, 292:510–12.
- Perrin, F., Bastuji, H., and Garcia-Larrea, L. (2002). Detection of verbal discordances during sleep. *Neuroreport*, 13:1345–49.
- Perrin, F., Garcia-Larrea, L., Mauguière, F., and Bastuji, H. (1999). A differential brain response to the subject's own name persists during sleep. *Clinical neurophysiology*, 110:2153–64.
- Perrin, F., Schnakers, C., Schabus, M., Degueldre, C., Goldman, S., Brédart, S., Faymonville, M.-E., Lamy, M., Moonen, G., Luxen, A., Maquet, P., and Laureys, S. (2006). Brain response to one's own name in vegetative state, minimally conscious state, and locked-in syndrome. *Archives of neurology*, 63:562–69.
- Pessiglione, M., Schmidt, L., Draganski, B., Kalisch, R., Lau, H., Dolan, R. J., and Frith, C. D. (2007). How the brain translates money into force: a neuroimaging study of subliminal motivation. *Science*, 316:904–6.
- Pins, D., and Ffytche, D. (2003). The neural correlates of conscious vision. *Cerebral cortex*, 13:461–74.
- Polich, J. (2007). Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clinical neurophysiology*, 118:2128–48.
- Quiroga, R. Q., Mukamel, R., Isham, E. A., Malach, R., and Fried, I. (2008). Human single-neuron responses at the threshold. *PNAS*, 105(9):3599–3604.

- Racine, E., Rodrigue, C., Bernat, J. L., Riopelle, R., and Shemie, S. D. (2010). Observations on the ethical and social aspects of disorders of consciousness. *Can. J. Neurol. Sci.*, 37:758–68.
- Raichle, M. E., MacLeod, A. M., Snyder, A. Z., Powers, W. J., Gusnard, D. A., and Shulman, G. L. (2001). A default mode of brain function. *PNAS*, 98(2):676–82.
- Rechtschaffen, A., and Kales, A. (1968). A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects.
- Reuter, F., Del Cul, A., Audoin, B., Malikova, I., Naccache, L., Ranjeva, J.- P., Lyon-Caen, O., Ali Chérif, A., Cohen, L., Dehaene, S., and Pelletier, J. (2007). Intact subliminal processing and delayed conscious access in multiple sclerosis. *Neuropsychologia*, 45:2683–91.
- Rinne, T., Alho, K., Ilmoniemi, R. J., Virtanen, J., and Näätänen, R. (2000). Separate time behaviors of the temporal and frontal mismatch negativity sources. *NeuroImage*, 12(1):14–19.
- Rosanova, M., Gosseries, O., Casarotto, S., Boly, M., Casali, A. G., Bruno, M- A., Mariotti, M., Boveroux, P., Tononi, G., Laureys, S., and Massimini, M. (2012). Recovery of cortical effective connectivity and recovery of consciousness in vegetative patients. *Brain*, 135(4):1308–20.
- Royal College of Physicians. (2003). The Vegetative State : Guidance on diagnosis and Management.
- Sabri, M., and Campbell, K. B. (2001). Effects of sequential and temporal probability of deviant occurrence on mismatch negativity. *Cognitive Brain Research*, 12(1):171–80.
- Sabri, M., and Campbell, K. B. (2005). Is the failure to detect stimulus deviance during sleep due to a rapid fading of sensory memory or a degradation of stimulus encoding? *Journal of sleep research*, 14(2):113–22.
- Sadaghiani, S., Hesselmann, G., and Kleinschmidt, A. (2009). Distributed and antagonistic contributions of ongoing activity fluctuations to auditory stimulus detection. *The Journal of neuroscience*, 29(42):13410–17.
- Salisbury, D. F., Griggs, C. B., Shenton, M. E., and McCarley, R. W. (2004). The NoGo P300 'anteriorization effect and response inhibition. *Clinical neurophysiology*, 115(7):1550–58.
- Sallinen, M., J. Kaartinen, and H. Lyytinen. (1996). Processing of auditory stimuli during tonic and phasic periods of REM sleep as revealed by event-related brain potentials. *Journal of sleep research*, 5(4):220.
- Saper, C. B., Scammell, T. E., and Lu, J. (2005). Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*, 437(7063):1257–63.

- Schnakers, C., Ledoux, D., Majerus, S., Damas, P., Damas, F., Lambermont, B., Lamy, M., Boly, M., Vanhaudenhuyse, A., Moonen, G., and Laureys, S. (2008a). Diagnostic and prognostic use of bispectral index in coma, vegetative state and related disorders. *Brain injury*, 22(12):926–31.
- Schnakers, C., Perrin, F., Schabus, M., Majerus, S., Ledoux, D., Damas, P., Boly, M., Vanhaudenhuyse, A., Bruno, M.-A., Moonen, G., and Laureys, S. (2008b). Voluntary brain processing in disorders of consciousness. *Neurology*, 71(20):1614–20.
- Schnakers, C., Majerus, S., Giacino, J., Vanhaudenhuyse, A., Bruno, M.-A., Boly, M., Moonen, G., Damas, P., Lambermont, B., Lamy, M., Damas, F., Ventura, M., and Laureys, S. (2008c). A French validation study of the Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R). *Brain injury*, 22(10):786–92.
- Schnakers, C., Majerus, S., and Laureys, S. (2005). Bispectral analysis of electroencephalogram signals during recovery from coma: preliminary findings. *Neuropsychological rehabilitation*, 15(3-4):381–88.
- Schnakers, C., Vanhaudenhuyse, A., Giacino, J., Ventura, M., Boly, M., Majerus, S., Moonen, G., and Laureys, S. (2009). Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment. *BMC neurology*, 9:35.
- Sculthorpe, L. D., Ouellet, D. R., and Campbell, K. B. (2009). MMN elicitation during natural sleep to violations of an auditory pattern. *Brain research*, 1290:52–62.
- Sergent, C., and Naccache, L. (2012). Imaging neural signatures of consciousness: ‘what’, ‘when’, ‘where’ and ‘how’ does it work? *Archives italiennes de biologie*, 150:91–106.
- Sergent, C., Wyart, V., Babo-Rebelo, M., Cohen, L., Naccache, L., Tallon-Baudry, C. (2013). Cueing attention after the stimulus is gone can retrospectively trigger conscious perception. *Current biology*, 23(2):150–55.
- Sergent, C., Baillet, S., and Dehaene, S. (2005). Timing of the brain events underlying access to consciousness during the attentional blink. *Nature neuroscience*, 8(10):1391–1400.
- Seth, A. (2007). Models of consciousness. *Scholarpedia*, 2(1):1328.
- Simpson, T. P., Manara, A. R., Kane, N. M., Barton, R. L., Rowlands, C. A., and Butler, S. R. (2002). Effect of propofol anaesthesia on the event-related potential mismatch negativity and the auditory-evoked potential N1. *British journal of anaesthesia*, 89(3):382–88.
- Sitt, J. D., King, J.-R., Naccache, L., and Dehaene, S. (2013). Ripples of consciousness. *Trends in cognitive sciences*, 17(11):552–54.
- Sperling, G. (1960). The information available in brief visual presentation. *Psychological Monographs*, 74:1–29.

- Squires, N. K., Squires, K. C., and Hillyard, S. A. (1975). Two varieties of long-latency positive waves evoked by unpredictable auditory stimuli in man. *Electroencephalography and clinical neurophysiology*, 38(4):387–401.
- Supèr, H., Spekreijse, H., and Lamme, V. A. F. (2001). Two distinct modes of sensory processing observed in monkey primary visual cortex (V1). *Nature neuroscience*, 4(3):304–10.
- Sussman, E., Ritter, W. and Vaughan, H. G. (1998). Predictability of stimulus deviance and the mismatch negativity. *Neuroreport*, 9(18):4167–70.
- Sussman, E., Winkler, I., and Wang, W. (2003). MMN and attention: competition for deviance detection. *Psychophysiology*, 40(3):430–35.
- Sutton, S., Braren, M., Zubin, Z., and John, E. R. (1965). Evoked-Potential Correlates of Stimulus Uncertainty. *Science*, 150(3700):1187–88.
- Tadel, F., Baillet, S., Mosher, J. C., Pantazis, D., and Leahy, R. M. (2011). Brainstorm: A user-friendly application for EEG/MEG analysis. *Computational intelligence and neuroscience*, 2011.
- The Multi-Society Task Force on PVS. (1994). Medical aspects of the persistent vegetative state. *The New England Journal Of Medicine*, 330(21):1499–1508.
- Tommasino, C., Grana, C., Lucignani, G., Torri, G., and Fazio, F. (1995). Regional cerebral metabolism of glucose in comatose and vegetative state patients. *J Neurosurg Anesthesiol*, 7(2):109–16.
- Tononi, G., and Edelman, G. M. (1998). Consciousness and Complexity. *Science*, 282:1846–51.
- Tononi, G. (2008). Consciousness as Integrated Information : a Provisional Manifesto. *Biological Bulletin*, 215:216–42.
- Van Gaal, S., Lamme, V. A. F., and Ridderinkhof, K. R. (2010a). Unconsciously triggered conflict adaptation. *PloS one*, 5(7):e11508.
- Van Gaal, S., Ridderinkhof, K. R., Scholte, H. S., and Lamme, V. A. F. (2010b). Unconscious activation of the prefrontal no-go network. *The Journal of neuroscience*, 30(11):4143–50.
- Vanhaudenhuyse, A., Giacino, J. T., Schnakers, C., Kalmar, K., Smart, C., Bruno, M- A., Gosseries, O., Moonen, G., and Laureys, S. (2008a). Blink to visual threat does not herald consciousness in the vegetative state. *Neurology*, 71(17):1374–75.
- Vanhaudenhuyse, A., Noirhomme, Q., Tshibanda, L. J. F., Bruno, M- A., Boveroux, P., Schnakers, C., Soddu, A., Perlberg, V., Ledoux, D., Bricchant, J- F., Moonen, G., Maquet, P., Greicius, M. D., Laureys, S., and Boly, M. (2010). Default network connectivity reflects the level of consciousness in non-communicative brain-damaged patients. *Brain*, 133:161–71.

- Vanhaudenhuyse, A., Schnakers, C., Brédart, S., and Laureys, S. (2008b). Assessment of visual pursuit in post-comatose states: use a mirror. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry*, 79(2):223.
- Velly, L. J., Rey, M. F., Bruder, N. J., Gouvitsos, F. A., Witjas, T., Regis, J.- M., Peragut, J.- C., and François M. Gouin. (2007). Differential dynamic of action on cortical and subcortical structures of anesthetic agents during induction of anesthesia. *Anesthesiology*, 107(2):202–12.
- Verleger, R., Heide, W., Butt, C., and Kömpf, D. (1994). Reduction of P3b in patients with temporo-parietal lesions. *Cognitive Brain Research*, 2(2):103–16.
- Verleger, R., Jaśkowski, P., and Wascher, E. (2005). Evidence for an Integrative Role of P3b in Linking Reaction to Perception. *Journal of Psychophysiology*, 19(3):165–81.
- Von Economo, C. (1930). Sleep as a problem of localization. *J. Nerv. Ment. Dis.*, 71:249–59.
- Wacongne, C., Changeux, J.- P., and Dehaene, S. (2012). A Neuronal Model of Predictive Coding Accounting for the Mismatch Negativity. *Journal of Neuroscience*, 32(11):3665–78.
- Wacongne, C., Labyt, E., van Wassenhove, V., Bekinschtein, T. A., Naccache, L., and Dehaene, S. (2011). Evidence for a hierarchy of predictions and prediction errors in human cortex. *PNAS*, 108(51):20754–59.
- Walter, W. G., Cooper, R., Aldridge, V. J., McCallum, W. C., and Winter, A. L. (1964). Contingent negative variation: an electric sign of sensorimotor association and expectancy in human brain. *Nature*, 203:380-84.
- Weiskrantz, L. (1997). *Consciousness lost and found : a neuropsychological exploration*. Oxford/New York: Oxford Univ. Press.
- Weiskrantz, L., Barbur, J. L., and Sahraie, A. (1995). Parameters affecting conscious versus unconscious visual discrimination with damage to the visual cortex (V1). *PNAS*, 92(13):6122–26.
- Weiss, N., Tadie, J.- M., Faugeras, F., Diehl, J.- L., Fagon, J.- Y., and Guerot, E. (2012). Can fast-component of nystagmus on caloric vestibulo-ocular responses predict emergence from vegetative state in ICU? *Journal of Neurology*, 259(1):70–76.
- Wijnen, V. J. M., van Boxtel, G. J. M., Eilander, H. J., and de Gelder, B. (2007). Mismatch negativity predicts recovery from the vegetative state. *Clinical neurophysiology*, 118:597–605.
- Wilenius-Emet, M., Revonsuo, A., and Ojanen, V. (2004). An electrophysiological correlate of human visual awareness. *Neuroscience Letters*, 354:38–41.
- Wilson, J. T., Pettigrew, L. E., Teasdale, G. M. (1998). Structured interviews for the Glasgow Outcome Scale and the Extended Glasgow Outcome Scale: Guidelines for their use. *Journal of Neurotrauma*, 15:573-85.

- Winkler, I. (2007). Interpreting the Mismatch Negativity. *Journal of Psychophysiology*, 21(3):147–63.
- Wyart, V., and Tallon-Baudry, C. (2008). Neural dissociation between visual awareness and spatial attention. *The Journal of neuroscience*, 28(10):2667–79.
- Wyart, V., and Tallon-Baudry, C. (2009). How ongoing fluctuations in human visual cortex predict perceptual awareness: baseline shift versus decision bias. *The Journal of neuroscience*, 29(27):8715–25.
- Zeki, S. (2003). The disunity of consciousness. *Trends in Cognitive Sciences*, 7(5):214–18.
- Zeki, S., and Bartels, A. (1999). Toward a theory of visual consciousness. *Consciousness and cognition*, 8:225–59.

Appendice :

Article 1: Neurology of consciousness impairments : Brain Disorders in Critical Illness (chapter 7).

Article 2: Information sharing in the brain indexes consciousness in noncommunicative patients.

Article 3: Single-trial decoding of auditory novelty responses facilitates the detection of residual consciousness.

Article 4: Large scale screening of neural signatures of consciousness in patients in a vegetative or minimally conscious state.