



HAL
open science

Quand la musique se fait l'écho du Soi!: études des effets d'un contexte musical autobiographique sur l'activité cérébrale de patients en coma et éveil de coma et de sujets sains

Maité Castro

► **To cite this version:**

Maité Castro. Quand la musique se fait l'écho du Soi!: études des effets d'un contexte musical autobiographique sur l'activité cérébrale de patients en coma et éveil de coma et de sujets sains. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Claude Bernard - Lyon I, 2015. Français. NNT : 2015LYO10338 . tel-01471786

HAL Id: tel-01471786

<https://theses.hal.science/tel-01471786>

Submitted on 20 Feb 2017

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.

N° d'ordre : 338-2015

Année 2015

THÈSE DE L'UNIVERSITÉ DE LYON

Délivrée par

L'UNIVERSITÉ CLAUDE BERNARD LYON 1

ÉCOLE DOCTORALE NEUROSCIENCES ET COGNITION

DIPLÔME DE DOCTORAT

(arrêté du 7 août 2006)

Soutenue publiquement le 10 décembre 2015,

par

Maïté Castro

Quand la musique se fait l'écho du Soi !

Etudes des effets d'un contexte musical autobiographique sur l'activité
cérébrale de patients en coma et éveil de coma et de sujets sains

JURY : Dr Mathieu Lavandier (Chargé de recherche) – Examinateur
Dr Fabien Perrin (Maître de conférences) – Directeur de thèse
Pr Hervé Platel (Professeur des Universités) – Rapporteur
Pr Stein Silva (Professeur des Universités) – Rapporteur
Pr Barbara Tillmann (Directrice de recherche) – Examinatrice

UNIVERSITE CLAUDE BERNARD - LYON 1

Président de l'Université

Vice-président du Conseil d'Administration

Vice-président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire

Vice-président du Conseil Scientifique

Directeur Général des Services

M. François-Noël GILLY

M. le Professeur Hamda BEN HADID

M. le Professeur Philippe LALLE

M. le Professeur Germain GILLET

M. Alain HELLEU

COMPOSANTES SANTE

Faculté de Médecine Lyon Est – Claude Bernard

Faculté de Médecine et de Maïeutique Lyon Sud – Charles Mérieux

Faculté d'Odontologie

Institut des Sciences Pharmaceutiques et Biologiques

Institut des Sciences et Techniques de la Réadaptation

Département de formation et Centre de Recherche en Biologie Humaine

Directeur : M. le Professeur J. ETIENNE

Directeur : Mme la Professeure C. BURILLON

Directeur : M. le Professeur D. BOURGEOIS

Directeur : Mme la Professeure C. VINCIGUERRA

Directeur : M. le Professeur Y. MATILLON

Directeur : Mme la Professeure A-M. SCHOTT

COMPOSANTES ET DEPARTEMENTS DE SCIENCES ET TECHNOLOGIE

Faculté des Sciences et Technologies

Département Biologie

Département Chimie Biochimie

Département GEP

Département Informatique

Département Mathématiques

Département Mécanique

Département Physique

UFR Sciences et Techniques des Activités Physiques et Sportives

Observatoire des Sciences de l'Univers de Lyon

Polytech Lyon

Ecole Supérieure de Chimie Physique Electronique

Institut Universitaire de Technologie de Lyon 1

Ecole Supérieure du Professorat et de l'Education

Institut de Science Financière et d'Assurances

Directeur : M. F. DE MARCHI

Directeur : M. le Professeur F. FLEURY

Directeur : Mme Caroline FELIX

Directeur : M. Hassan HAMMOURI

Directeur : M. le Professeur S. AKKOUCHE

Directeur : M. le Professeur Georges TOMANOV

Directeur : M. le Professeur H. BEN HADID

Directeur : M. Jean-Claude PLENET

Directeur : M. Y. VANPOULLE

Directeur : M. B. GUIDERDONI

Directeur : M. P. FOURNIER

Directeur : M. G. PIGNAULT

Directeur : M. le Professeur C. VITON

Directeur : M. le Professeur A. MOUGNIOTTE

Directeur : M. N. LEBOISNE

RÉSUMÉ

Chez les patients présentant un trouble de la conscience l'évaluation de leurs fonctions cognitives résiduelles est un enjeu clinique majeur, limité par la faible sensibilité des tests. La musique en tant que stimulation émotionnelle en lien avec la mémoire autobiographique pourrait représenter une stimulation cognitive de choix chez cette population. De nombreuses études ont rapporté les effets bénéfiques d'une exposition à la musique sur le fonctionnement cognitif, à la fois normal et pathologique, mais aucune n'a permis de déterminer objectivement de tels effets chez les patients en état de conscience altérée. Ce travail de thèse s'articule en trois études principales : 1) la présentation d'extraits musicaux préférés chez des patients en éveil de coma est liée à une importante connectivité cérébrale au sein de structures corticales participant à la perception de la musique et à la récupération d'informations autobiographiques ; 2) la réponse cognitive au propre prénom P300 obtenue chez des patients en éveil de coma est évoquée plus souvent lorsque ce dernier est précédé d'un extrait musical préféré ; 3) un contexte musical personnel familial entraîne l'activation de multiples structures cérébrales notamment celles impliquées dans l'analyse de stimulations autobiographiques. L'ensemble de ces travaux témoigne du recrutement de nombreux réseaux cérébraux lors de l'écoute musicale que ce soit chez les sujets sains et les patients en éveil de coma et suggère l'existence d'un possible amorçage autobiographique par la musique. Ainsi l'emploi de la musique permettrait de favoriser l'expression des capacités cognitives et conscientes des patients en coma et en éveil de coma.

Mots-clés : musique, soi, conscience, autobiographie, familiarité, coma et éveil de coma, cognition, états de conscience altérée.

Evaluating the residual cognitive functions in patients with disorders of consciousness is a major clinical challenge, restricted by the poor sensitivity of clinical tests. Music as a highly familiar and emotional stimulus in close relationship with autobiographical memory may be constitute a relevant tool for cognitive stimulation. Numerous studies have demonstrated that music listening conveys beneficial effects on cognitive processes as well as both normal and pathologic cerebral functioning. Surprisingly, no quantitative study has evaluated the potential effects of music on cognition and consciousness in comatose and post-comatose patients. The present thesis revolves around three studies: 1) an increased functional connectivity during exposure of favourite music is shown in cortical structures linked to music perception and memory search processes for post-comatose patients; 2) the cerebral response to the first name, the P300 component, is more often observed in post-comatose patients when its presentation was preceded by a preferred musical excerpt; 3) listening to personally relevant music is associated to activations in many cerebral structures, particularly in regions linked to autobiographical memory retrieval and self-processing. The whole of this work reveals that listening music involves numerous cerebral networks whether it be in healthy subjects or post-comatose patients. These results also suggest the presence of an autobiographical priming by music. Finally, the use of music in clinical context can be boost the cognition in comatose and post-comatose patients.

Keywords: music, self, consciousness, autobiography, familiarity, comatose and post-comatose patients, cognition, disorders of consciousness.

*A Maman, à Papa, la première maison ;
A Guillaume, à Luka, la deuxième tribu ;
Aux amies, aux amis, le troisième clan.*

« C'est une erreur de croire que la science étouffe l'admiration et que l'œil du poète s'éteint à mesure que l'œil du naturaliste embrasse un plus vaste horizon. L'examen qui détruit tant de croyances, fait jaillir aussi des croyances nouvelles avec la lumière. »

Lélia, George Sand.

« Every shadow no matter how deep is threatened by morning light. »

The Fountain.

La musique

*La musique souvent me prend comme une mer !
Vers ma pâle étoile,
Sous un plafond de brume ou dans un vaste éther,
Je mets à la voile ;*

*La poitrine en avant et les poumons gonflés
Comme de la toile,
J'escalade le dos des flots amoncelés
Que la nuit me voile ;*

*Je sens vibrer en moi toutes les passions
D'un vaisseau qui souffre ;
Le bon vent, la tempête et ses convulsions*

*Sur l'immense gouffre
Me bercent. D'autres fois, calme plat, grand miroir
De mon désespoir !*

Les Fleurs du Mal, Charles Baudelaire.

REMERCIEMENTS

Mes premiers remerciements s'adresseront aux membres du jury.

Je tiens à remercier les deux rapporteurs de cette thèse, Professeur Stein Silva et Professeur Hervé Platel. Merci à tous les deux d'avoir relu avec bienveillance et intérêt ce manuscrit de thèse. Votre contribution à ce travail aura permis de bénéficier de la vision éclairée d'un clinicien spécialisé dans les états de conscience altérée et d'un expert dans le domaine des neurosciences de la musique.

Je remercie également Mathieu Lavandier pour avoir joué avec talent et un certain naturel le rôle du « psychoacousticien hardcore ».

Merci à Barbara Tillmann d'avoir présidé ce jury et merci à tous les membres pour votre présence le jour de la soutenance.

Mes deuxièmes remerciements seront destinés aux contributeurs scientifiques (mais pas seulement...) qui auront permis à ce travail de thèse de voir le jour et de s'épanouir dans des conditions favorables à l'expression de ma propre cognition.

Le premier de ces collaborateurs ne peut être que mon directeur de thèse, Fabien Perrin, avec qui j'ai débuté et achevé cette merveilleuse et difficile épopée que représente une Thèse. Même si la fin fut émaillée de quelques complications, je voulais te remercier d'avoir été à mes côtés pendant ces trois années (+ une pour le Master 2). Je ne pourrais pas raconter ici tous les mercis que je te dois alors je vais me contenter d'en écrire quelques uns. Merci à toi de m'avoir donné la chance de faire partie de l'équipe lors de mon entrée en Master 2 et merci pour ton soutien inépuisable quand il fut l'heure de se battre pour obtenir une bourse de thèse. Merci de m'avoir permis de grandir dans une ambiance de recherche conviviale. Merci pour ton aide précieuse qui a su rester discrète et me laisser la liberté que mon fort caractère réclame. Merci d'avoir partagé avec moi cet amour inconditionnel pour l'EEG (sans parler de notre aversion commune pour l'IRM !). Merci pour tous ces grands moments de doute, j'ai adoré (au moins, la plupart du temps) remettre tout en cause : de nos hypothèses à nos données en passant par les principes méthodologiques même. Merci pour ton entrain et ton impatience quand il était temps de te montrer ce que les résultats de nos études voulaient nous dire. Merci, sincèrement, de m'avoir embarqué dans toutes ces fantastiques histoires. J'espère que malgré les conflits, tu sauras garder un bon souvenir de cette aventure que j'ai partagée avec toi.

Chez CAP, un protocole aussi pertinent et inventif soit-il ne peut se passer de la chaleureuse présence et du travail appliqué d'Alexandra Corneyllie. Merci à toi ô Reine des scripts pour tes petits doigts agiles et ton esprit acéré du code. Merci d'avoir accepté, toujours avec le sourire, les multiples contraintes de nos paradigmes de présentation des stimuli (en particulier pour l'IRM ^^). Merci d'avoir été le pilier réconfortant de mes manip EEG et d'être de manière générale la joyeuse et sympathique CAPiste que tu es. Tu garderas l'immense privilège d'être l'unique personne à avoir l'autorisation de m'appeler « Maïte ».

CAP ne saurait également pas se passer de sa directrice de recherche, Barbara Tillmann. Merci à toi pour ta rigueur scientifique et tes conseils avisés aussi bien quand il s'agit de créer des protocoles originaux ou au moment de la discussion des résultats. Merci de m'avoir permis de participer à l'étude IRMf chez les compositeurs et merci pour ces nombreuses réunions autour de cette étude qui nous laisse parfois sans voix !

Enfin, au sein de l'équipe CAP, il me reste à remercier NiKo pour sa bonne humeur quasi-permanente et sa ponctualité incomparable quand il s'agit de nous rappeler l'heure du déjeuner ! Merci à toi pour l'élaboration de stimulations acoustiquement viables et merci pour tes réponses face à nos interrogations de neuroscientifiques souvent perdus dans l'univers de la psychoacoustique.

Mais cette équipe ne serait pas ce qu'elle est sans tous ces passagers qui ont pris place à son bord à un temps donné. A cet égard, je remercie profondément toutes mes co-bureaux qui ont su faire de ce bureau 201 un espace accueillant et amical (et presque exclusivement féministe).

A ma première co-bureau, Tatiana, je voulais te dire merci d'avoir ajouté à ta dictature russe, une petite annexe cubaine ! Merci à toi pour tous ces échanges qui ont su ne pas rester scientifiques. Merci pour tous ces moments partagés autour d'une tasse de thé vanille (que tu affectionnais tant...). Merci pour les discussions, les éclats de rire et tant d'autres choses. Merci

d'avoir été ma lumineuse guide, je n'aurais pu rêver mieux comme épaule pour me soutenir à mes débuts au sein de cette équipe que je ne connaissais pas encore. Tu as énormément manqué au bureau et à moi quand il fut l'heure pour toi de partir.

Yohana fut la seconde à assurer mes arrières en s'installant au bureau dos au mien. Je tenais à te remercier pour l'apaisante présence que tu m'as apportée. Merci à toi pour ta gentillesse et l'oreille attentive que tu m'as prêtée à maintes reprises. Tu m'as ouvert ton monde et donné ta confiance, merci.

La petite dernière co-bureau fut Camille. Je te remercie ma Boubette pour tes encouragements et le réconfort dont tu as su m'entourer quand les temps étaient troubles. Merci à toi d'avoir été là, calme et disponible. Merci d'avoir joint ta voix à ces papotages intempestifs qui ont égayé le bureau et en ont fait un haut lieu culturel et artistique. Merci pour ton ouverture d'esprit qui t'a amenée à me suivre dans des péripéties GNistiques aux teintes « cuivrées » et aux conditions parfois extrêmes. J'attends ton retour de l'autre bout de la Terre de pied ferme !

Et puis le bureau n'aurait pas été le même sans ma coéquipière d'IRM, ma Fanny. Merci à toi pour ta candeur si reposante. Merci pour tous ces instants grandiloquents de neuroimagerie. Merci pour les nombreux fous rires et les heures passées à essayer de comprendre ces satanées données. Merci de m'avoir prêté ton âme d'artiste le temps d'un formidable spectacle Art et Sciences.

La pièce à étudiantes et étudiants en a vu passer d'autres et je souhaitais exprimer ma reconnaissance à toutes celles et à tous ceux qui ont apporté à mon quotidien leurs particularités, leurs sourires et leurs énergies que ce soit pendant quelques jours, semaines ou mois.

Parmi les équipiers CAPistes, je souhaitais également remercier Florent avec qui j'ai apprécié de travailler. Merci à toi Florent pour les heures passées à poser des électrodes et pour les fabuleux tracés électrophysiologiques qui en ont découlé.

Mais au sein des équipes de Gerland, il n'y a pas que des oreilles, il y a aussi des nez ! Merci à eux pour les bons moments partagés et les bavardages échangés dans les couloirs.

Merci à Anne-Lise et Julie, deux passionnantes nez que j'ai aimé découvrir au fil des années. Merci pour les agréables pauses déjeuners et nos interminables jacasseries au soleil. Merci à toutes les deux de m'avoir tant soutenu sur les derniers jours. Merci à toi Anne-Lise, ma Maître Jedi de l'IRM d'avoir toujours répondu présente face à mes harcèlements IRMesques.

Je remercie également la cellule administrative qui a à cœur de démêler pour nous les complexités bureaucratiques devant lesquelles nous restons souvent ébahis. Merci à vous Florence, Manuela et Romain pour votre bonne humeur et votre efficacité. Merci à toi Florence pour le secours sans faille que tu as apporté à l'organisation de ces sacrées JJCAAS. La présidente du comité d'organisation t'en sera éternellement reconnaissante !

Enfin, merci à l'équipe informatique pour les débogages actifs, les accès au serveur et autres subtilités logistiques indispensables.

Un travail de recherche ne peut se passer de l'aide et de la participation de précieux collaborateurs et collaboratrices. Et cette thèse ne fait pas exception à la règle !

Les premières collaboratrices et premiers collaborateurs à remercier sont les patientes et patients qui ont participé à nos différentes études. Merci à eux et à leurs proches qui ont accepté de s'en remettre à nous et nous ont permis de mener à bien notre travail. Un grand merci !

Je remercie vivement tous les membres des équipes cliniques avec qui j'ai pris plaisir à interagir. Merci, en particulier, aux différentes équipes de l'Hôpital Neurologique de Lyon sans qui nos études n'auraient été que théories et prédictions. Merci aux Docteurs Nathalie André-Obadia, Jacques Luauté et Frédéric Dailler qui nous ont ouvert avec enthousiasme les portes de leurs services. Merci de nous avoir fait confiance et de nous avoir permis de réaliser nos protocoles musicaux. Merci pour votre implication et les parfois longues discussions que nous avons pu avoir.

Cette thèse n'aurait pu s'animer sans notre collaboratrice IRM, Jane Plailly. Merci à toi pour tes conseils éclairés de neuroimageuse et pour ta patience face à notre équipe d'oreilles. Merci pour les multiples bouées que tu m'as lancées à chaque fois que je manquais de me noyer, engloutie par ce monstre de SPM.

Enfin, à cette thèse il faut ajouter le collaborateur psychoacousticien, Mathieu Lavandier. Merci à toi de nous avoir apporté sur un plateau d'argent les fondamentaux de la psychoacoustique (ou du moins d'avoir tout fait pour ^^). Merci pour ta justesse scientifique que

tu partages toujours avec bonne humeur. Merci pour ton soutien (humain et comptable) à l'organisation des JJCAAS à Lyon.

Je remercie également l'ensemble du Coma Science Group ainsi que les équipes du CHU de Liège pour nous avoir permis de réaliser notre étude en IRM chez des patients en éveil de coma. Plus particulièrement, merci à Lizette pour l'accueil sur les terres belges et les acquisitions IRM que nous avons menées ensemble.

Et comme une thèse ne suffit pas à remplir trois longues années, il nous est venu l'incroyable idée d'organiser à Lyon la 9^{ème} édition des « Journées Jeunes Chercheurs en Audition, Acoustique musicale et Signal audio ». A ce sujet, je souhaitais rendre hommage à la géniale équipe d'organisation que nous avons formée. Merci à vous tous, Marion, Thibaud, Achim et Michaël pour toutes ces réunions au sommet, ces prises de tête sur le budget et les petits fours et autres aléas auxquels nous avons dû faire face dans la joie et la bonne humeur (dans la majeure partie des cas...). Même si ce n'était pas gagné au départ, j'ai beaucoup aimé préparer cet évènement à vos côtés !

Mes troisièmes remerciements seront dédiés aux contributeurs moraux et psychologiques (mais pas seulement...) qui ont participé à mon équilibre psychique durant ces trois années de thèse (voire beaucoup plus pour certains d'entre eux).

Tout d'abord, je voulais remercier mes amis par-delà les océans pour les messages de soutien et les bonnes ondes qu'ils m'ont envoyées en provenance de tous les points cardinaux. Merci à toi Sakina, ma p'tite viking, pour ces nombreuses années d'amitié. Merci à toi mon Léo l'escargot pour les escapades américaine, parisienne et lyonnaise et toutes celles qui restent à venir. Merci à toi, Bérengère, ma Pâquerinette pour m'avoir accompagnée sur le chemin de la recherche mais aussi sur celui du GN. Même s'il n'y a pas d'océan entre nous mais seulement des dizaines de kms, merci à toi, Marjolaine, ma CAC, pour avoir agrémenté ma rédaction par le légendaire défi du mot et merci pour ta rassurante présence le jour de la soutenance.

Et puis vint ma famille vénissiane, merci à vous Laurence, Jérôme et ma petite merveille de Bichette, Alice, pour avoir accueilli mes sautes d'humeur, mon sale caractère et mon inépuisable fatigue sans jamais rechigner. Merci à toi Laurence pour ton inestimable écoute et ta gentillesse hors pair. Merci à toi Jérôme pour ta communicable joie de vivre et pour les très nombreuses soirées/nuits passées à jouer ensemble. Merci à toi Alice, tu n'es pas encore en mesure de lire ces mots mais Tata te remercie très fort d'être celle que tu es. Merci à vous pour votre amitié qui m'est très précieuse.

Je remercie également ma Machete, Léa, d'être là depuis le fameux pot de bienvenue du M2. Ce jour là, nos instincts alimentaires communs avaient vu juste et nous ont irrémédiablement liés. Merci à toi pour les très nombreux instants partagés, une thèse ne suffirait pas à mentionner toutes les anecdotes qui illustrent cette belle amitié. Parmi tant d'autres choses, merci pour les « cupcakes » anti-dépresseurs, les parties endiablées de JDR, les puzzles à visée maïeutique...

Dans la galerie des amies de grande valeur, la thèse m'en a offert une, qui méritait bien de faire un BAC +8, ma Bichette de Laura. Personne ne voulait croire que nous deviendrions inséparables et pourtant aujourd'hui personne n'oserait nier que nous le sommes effectivement devenues. Merci à toi d'avoir été ma sœur cadette de thèse, bien que parfois je n'aurais su dire qui de nous deux jouait le rôle de l'aînée. Merci de t'être parfois battu pour m'accompagner coûte que coûte lorsque je me terrais dans mon coin. Merci pour ton amitié et ta confiance qui me sont si essentielles. Merci pour tous les grands et petits moments que nous avons vécu toutes les deux, je sais qu'il y en aura tellement d'autres... Je te souhaite le meilleur pour ton envolée vers les territoires ennemis, cela va terriblement me manquer de ne plus t'avoir avec moi (juste en face) (mais ta chaise, ton mug et moi t'attendront avec grande impatience !).

Et pour fermer le cercle, il ne reste plus que Romain, ce cher Wonder Ravioli. Tu vas sûrement ricaner à la lecture de ces quelques lignes et les reléguer au rang d'énième discours « fleur bleue » mais je vais une fois de plus ne pas t'écouter et n'en faire qu'à ma tête. Merci à toi d'être toujours présent, fidèle au poste après cette quelque dizaine d'années partagées. Merci pour cette amitié si forte et cette complicité qui nous relie quoiqu'il advienne dans nos

vies. Merci pour tes singularités et ton entêtement légendaire qui te pousse continuellement à essayer de me faire entendre raison sur bien des sujets. Merci pour ta compréhension aiguisée de mes états d'âme en tous genres (compréhension que tu as eu tout le loisir d'entraîner ^^). Merci simplement d'être mon Bichounou.

Les remerciements qui suivent sont inclassables. Ils sont à destination des « miens » : cette famille que j'ai choisie et construite mais également cette première maison qui m'a vue naître et grandir.

Sans ma tribu à mes côtés, rien n'aurait été pareil. Merci à tous les trois, Guillaume, Luka et Synapse pour avoir formé un solide bataillon prêt à tout combattre pour me porter jusqu'à la ligne d'arrivée. Une chatonne endormie mais toujours sur le qui-vive, un petit Loup criard et un bourru d'Ours, je n'aurais pu imaginer mieux comme famille rien qu'à moi. Merci à Synapse d'avoir été de toutes les lignes rédigées de ce manuscrit de thèse, me suivant de pièce en pièce. Merci à toi Luka, d'avoir, du haut de tes 7 ans, supporté et soutenu ta Maman Louve. Voilà mon Loup, c'est fini la Thèse.

Merci à toi Mr mon Chéri, je n'y serais jamais parvenue si tu n'avais pas été là à chaque instant. J'ai commencé cette sacrée aventure avec toi, il y a plus de 3 ans, et je suis fière d'avoir pu la terminer en ta compagnie. Merci d'avoir tout subi (le meilleur comme le pire) et de n'avoir jamais abandonné. Merci de m'avoir relevée à bouts de bras quand je m'épuisais. Merci d'avoir cru en moi (bien plus que moi-même). Merci pour ta présence permanente qui m'a tellement aidée. Merci pour toutes les lignes de code que j'ai osé te faire écrire sur ton temps libre. Merci d'avoir patiemment essayé de me faire comprendre ces satanés « multi-tapers ». Merci à toi d'être tel que tu es.

Je ne serais pas celle que je suis sans vous, Moman, Popa, Samuel, Anne-Laure et Joseph. Merci à tous les cinq d'avoir été cette famille si particulière où j'ai toujours eu ma place. Merci à mon grand frère, à ma petite sœur et à mon petit frère pour m'avoir appris (parfois bien malgré moi) tant de choses. Merci à vous cinq d'avoir mêlé vos vies à la mienne.

Merci Moman et merci Popa, je ne pourrais jamais vous remercier à hauteur de tout ce que je vous dois... Merci à tous les deux pour votre amour absolu qui m'a permis de devenir la femme que je suis aujourd'hui. Merci de m'avoir donné les armes pour mener à bien certaines batailles. Merci pour les valeurs humaines qui sont les vôtres et que vous avez tenues à me transmettre. Merci de m'avoir élevée (non sans certaines difficultés ^^) avec affection et bienveillance. Merci de m'avoir autant entourée tout en me laissant m'exprimer.

Au-delà des parents géniaux que vous avez été et que vous êtes encore, vous êtes des personnes admirables qui gagnent à être connues.

Merci à toi Moman pour ton exceptionnelle sensibilité et ta grande générosité. Merci de m'avoir écouté encore et encore.

Merci à toi Popa pour ta décapante franchise et ton inlassable sens de l'humour. « Le plus fort, c'est mon Popa. »

J'espère que vous serez fiers de votre grande fille...

ABBREVIATIONS

BOLD : *Blood Oxygen Level Dependant*, dépendant du niveau d'oxygène sanguin
CRS-R : *Coma Recovery Scale-Revised*
DCM : *Dynamic Causal Modeling*
DTI : *Diffusion Tensor Imaging*, Imagerie par tenseur de diffusion
EEG : Electroencéphalogramme
ECM : Etat de Conscience Minimale
EMG : Electromyogramme
EOG : Electrooculogramme
EV : Etat Végétatif
FOUR : *Full Outline of UnResponsiveness scale*
GCS : *Glasgow Coma Scale*
IRM : Imagerie par Résonance Magnétique
IRMf : Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle
LIS : *Locked-In Syndrome*
MMN : *MisMatch Negativity*
NREM : *Non-Rapid Eye Movement*
PE : Potentiels Evoqués
REM : *Rapid Eye Movement*
SWS : *Slow Wave Sleep*
TEP : Tomographie par Emission de Positons
TEP-FDG : Tomographie par Emission de Positons utilisant le FluoroDésoxyGlucose comme traceur
TMS : *Transcranial Magnetic Stimulation*, stimulation magnétique transcrânienne
VLPO : *Ventrolateral PreOptic nucleus*, zone ventrale de l'aire préoptique
WHIM : *Wessex Head Injury Matrix*.

SOMMAIRE

AVANT-PROPOS	23
CONTEXTE SCIENTIFIQUE GENERAL	27
I. La Conscience	29
A. Etat de conscience et contenu de la conscience.....	30
1. Etats de conscience	30
1.1. Du sommeil à l'éveil : différents états de conscience.....	30
1.1.1. Caractérisation électrophysiologique des stades de vigilance.....	30
1.1.2. Neurobiologie du cycle veille/sommeil	34
1.2. De l'éveil à l'éveil attentif : l'attention.....	36
2. Le Contenu de la conscience	36
2.1. Un contenu « intentionnel »	36
2.2. Eléments constitutifs du contenu conscient : les représentations mentales	37
2.2.1. La théorie représentationnelle de l'esprit	38
2.2.2. Caractéristiques des représentations mentales conscientes.....	40
B. Conscience d'accès et conscience phénoménale.....	41
1. Un modèle de conscience d'accès : l'Espace de travail global	41
2. La conscience phénoménale	44
C. Conscience perceptive et conscience de soi	46
1. Un modèle à deux systèmes opposés : les systèmes externe et interne	47
1.1. La théorie du « Mode par défaut »	47
1.2. Deux réseaux aux activations anti-corrélées	48
1.3. Deux systèmes dynamiques distincts	50
2. La conscience de soi	52
2.1. Caractérisation générale.....	52
2.1.1. Deux formes principales : le « Moi » et le « Je »	52
2.1.2. Différents niveaux de conscience de soi.....	53
2.2. Des modèles de conscience de soi	54
2.2.1. Un modèle triple de la conscience de soi	54
2.2.2. Conscience de soi et théorie de l'esprit.....	56
2.3. Le « Moi » : un contenu	57
2.3.1. La double nature des représentations du soi	57
2.3.2. La mémoire autobiographique en tant que support	59
D. Conscience de soi et mémoire autobiographique.....	60
1. Modèles cognitifs	60
1.1. Le « Je » en action.....	60
1.2. La présence d'un « Moi »	61
2. Corrélats neuronaux.....	63
II. Un trouble de la conscience : le coma et l'éveil de coma	67
A. Caractérisation des différents états de conscience altérée.....	68

1. Le coma.....	68
2. Les éveils de coma	69
2.1. Etat Végétatif	69
2.2. Etat de conscience minimale	71
B. Les outils d'évaluation clinique	73
1. Les échelles comportementales.....	73
1.1. La Glasgow Coma Scale (GCS)	74
1.2. La Full Outline of UnResponsiveness scale (FOUR).....	76
1.3. La Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R)	78
1.4. La Wessex Head Injury Matrix (WHIM)	80
1.5. Les limites des échelles comportementales	82
2. Les outils neurophysiologiques	82
2.1. L'électroencéphalographie	82
2.1.1. L'électroencéphalogramme clinique standard	83
2.1.2. Les Potentiels Evoqués : des réponses sensorielles et cognitives	87
2.2. La neuroimagerie	93
2.2.1. Examen structurel.....	93
2.2.2. Mesure métabolique au repos.....	94
3. Les limites des évaluations cliniques.....	95
C. Le développement des recherches neurophysiologiques	97
1. L'activité cérébrale de repos	98
1.1. Organisation générale des stades de vigilance.....	98
1.1.1. Chez les patients en stade de coma	98
1.1.2. Chez les patients en éveil de coma	101
1.2. Intégrité fonctionnelle corticale.....	104
1.2.1. Activité du système interne.....	105
1.2.2. Activité du système externe.....	107
2. L'activité cérébrale en réponse à des stimulations	108
2.1. La perception de stimuli simples	108
2.2. La perception de stimuli linguistiques	112
2.3. La compréhension de consignes : les paradigmes actifs	116
3. La présentation de stimulations à haute valeur personnelle	117
3.1. La perception de stimuli personnels familiers	118
3.2. La discrimination du propre prénom.....	119
3.3. Les effets de la musique	121
3.3.1. La musique et les fonctions cognitives.....	122
3.3.2. La musique et le fonctionnement cérébral pathologique	124
OBJECTIFS DE LA THESE	127
ETUDE 1	131
<i>QUELS SONT LES EFFETS DE L'ECOUTE MUSICALE SUR LA CONNECTIVITE FONCTIONNELLE DES RESEAUX AUDITIF, EXTERNE ET INTERNE ?</i>	131
I. Contexte et objectif de l'étude.....	133
II. Publication	135

ETUDE 2	147
<i>EXISTE-T-IL UN EFFET FACILITATEUR DE LA MUSIQUE SUR UN TRAITEMENT COGNITIF ?</i>	147
I. Contexte et objectif de l'étude	149
II. Publication	151
ETUDE 3	161
<i>LA PRESENTATION DE MUSIQUE PEUT-ELLE ETRE A L'ORIGINE D'UN AMORÇAGE AUTOBIOGRAPHIQUE ?</i>	161
I. Contexte et objectif de l'étude	163
II. Article	165
DISCUSSION GENERALE	189
I. Effet de la musique préférée sur la connectivité des réseaux associés à la perception auditive, à la conscience de soi et de son environnement (Etude 1)	191
II. Les effets de la musique préférée sur la perception du propre prénom (Etude 2)	195
III. Les effets de la musique personnelle sur la perception de noms personnels (Etude 3)	199
IV. La musique : outil d'évaluation et de réhabilitation clinique.....	201
A. Vers un nouvel outil d'évaluation ?	201
B. La musique pourrait améliorer la sensibilité des évaluations cliniques	204
C. La musique pourrait stimuler le processus de rémediation cérébrale	205
V. La musique et sa capacité à faire le lien entre l'environnement et soi	209
CONCLUSION & PERSPECTIVES	211
I. Et le stade de coma ?	215
II. Et les propriétés acoustiques de la stimulation sensorielle ?.....	216
A. Etude comportementale sur l'effet perceptif d'externalisation	217
B. Etude électrophysiologique de l'effet de l'externalisation sur un traitement cognitif	222
BIBLIOGRAPHIE.....	225
ANNEXES.....	245
I. Annexe 1 : questionnaire sur les préférences musicales employé dans le cadre de l'étude 1 ...	247
II. Annexe 2 : questionnaire sur les préférences musicales employé dans le cadre de l'étude 2 ..	249
III. Annexe 3 : questionnaire sur les préférences musicales et les compositions du sujet employé dans le cadre de l'étude 3	251
IV. Annexe 4 : article de Verger et al., 2014	253
V. Annexe 5 : article de Perrin et al., 2015.....	261

AVANT-PROPOS

Tout bon récit ne saurait débiter sans avoir parcouru auparavant les dédales passés de sa propre histoire. Le nôtre ne dérogera pas à la règle et viendra prendre racine il y a plus de 2000 ans à l'ère de la philosophie antique. En ces temps reculés, la « conscience » n'était pas, la langue grecque n'ayant pas défini de mot pour nommer cette réalité complexe du conciliabule de soi avec soi. En revanche, si la notion de conscience n'avait pas de vocabulaire attitré, elle était richement illustrée à travers les nombreuses épopées mettant en scène des héros qui se plaisaient à discuter intérieurement avec eux-mêmes. Nul besoin de définitions éclairées, puisque la conscience est une expérience que chaque être humain appréhende tout au long de sa vie. Platon formalisera tout de même cet entretien intime dans les termes d'un « dialogue intérieur et muet de l'âme avec elle-même » (Sophiste, 236^{ème}). Signe d'une certaine considération pour le fait de la conscience, Aristote et les Stoïciens commencèrent bientôt à employer des mots tels que « suneidèsis » qui se traduit littéralement par « savoir avec » et qui peut être entendu en tant qu'action de se prendre comme témoin de soi-même. Cette intéressante apparition lexicale préfigure des nombreuses réflexions à venir qui prendront explicitement la conscience pour objet d'étude.

A cette réalité manifeste, les philosophes hellénistes trouvèrent un nom. Fort de leur héritage passé, ils la nommèrent « conscientia » qui signifie étymologiquement « avec connaissance », limpide reflet de l'ancien « suneidèsis » grec. La conscience désignera alors la façon dont l'individu, seul à seul avec lui-même, évalue ses actions et ses mérites selon une forme anticipée d'« examen de conscience ». A cet instant de l'histoire, la conscience fait référence aux connaissances que toute personne développe sur elle-même au regard de la moralité des actes qu'elle a accomplis. La philosophie latine esquisse ainsi du même coup les contours du principe de conscience morale. Cette notion de conscience morale se verra consacrée par la suite par la doctrine chrétienne et dominera des décennies de pensées. Quelques siècles plus tard, Jean-Jacques Rousseau mènera une réflexion sur cette voix de la conscience qu'il définira telle un juge inflexible qui ne peut être trompé par les préjugés et qui demeure inchangé quelles que soient les vicissitudes de la vie. Par cette conscience morale qui parle en nous, l'être humain serait capable de distinguer le bien du mal, d'en fournir des normes, de mesurer la valeur des actions et de juger de sa propre conduite et de celle d'autrui.

Le récit ne s'achève pourtant pas sur ce concept de conscience morale et se poursuit à l'âge de la philosophie moderne. A cette époque, le terme de conscience s'enrichit d'une nouvelle vision : la conscience en tant que fondement de la pensée humaine et source de

toute connaissance. Cette conception novatrice se distingue nettement de son homologue teinté de moralité et sera à l'origine d'une importante révolution philosophique. Le bouleversement idéologique apporté par la philosophie moderne débute avec René Descartes et son célèbre « Ego cogito, ergo sum. ». Par ces mots, Descartes nous apprend que celui qui pense (en un sens étendu à la perception, la volonté, etc.) possède la certitude d'exister : non seulement le sujet pense mais il en est également conscient. En définissant le sujet par son activité réflexive, celui qui est considéré comme le père de la conscience, suscite l'idée d'un « je » conscient d'être l'auteur des multiples exercices mentaux associés à la pensée. La première théorie du sujet conscient vient ainsi de voir le jour et place, dès à présent, la conscience au cœur de la scène philosophique.

Parmi les nombreux philosophes qui se sont attachés à exprimer sans relâche leurs conceptions de la conscience, l'un d'entre eux, se dénommant John Locke, marquera profondément l'histoire. Locke est un philosophe anglo-saxon de la fin du XVII^{ème} siècle, descendant de la perspective de Descartes, que les historiens de la philosophie n'hésitent pas à qualifier d'inventeur de la conscience. Si le « cogito cartésien » représente les fondations princeps de la théorie de la conscience Locke s'en empare afin de formuler une définition de ce processus complexe qu'est la conscience. A cet égard, il emprunte le terme de « consciousness », à un de ses contemporains, Ralph Cudworth, et en donne cette description : « Consciousness is the perception of what passes in a Man 's own mind. » (Essai sur l'entendement humain). Ainsi, selon Locke, la conscience accompagne toujours la pensée mais ne se limite pas à ce simple rapport à soi et est, de surcroît, « ce qui fait que chacun est ce qu'il appelle soi et qu'il se distingue de toutes les autres choses pensantes ». Locke fait de la conscience un critère de l'identité de la personne dans le temps, la conscience devint alors une réelle réflexion sur soi. Le squelette de la conscience ayant été ainsi édifié, la philosophie de la conscience se retrouvera mêlée à de multiples controverses et engendrera de nombreux débats animés. Malgré les vives oppositions qui secouèrent la théorie de la conscience, le primat de cette dernière demeure incontestable.

Notre bref périple au royaume de la conscience prend fin sur cette idée générale de la conscience comme rapport de la pensée à elle-même et comme fonction de connaissance des activités mentales et de la vie psychique. De cet étrange voyage à travers les âges, le lecteur pourra retenir que la conscience est un concept apprécié tardivement et qu'elle fut d'abord associée à la moralité avant de prendre la signification que tous lui connaissent aujourd'hui.

Mais cette conscience que possède l'Homme, cette manière unique qu'il a de percevoir ce qui se déroule dans son propre esprit n'en finit pas de faire couler l'encre.

Cette grande inconnue n'inspire pas seulement les philosophes mais intéresse désormais des domaines variés tels que la psychologie ou encore les sciences cognitives. Bien qu'ayant des objectifs distincts, scientifiques, psychologues, psychanalystes, cherchent inlassablement à saisir toutes les subtilités de ce phénomène complexe de la conscience. L'étude de la conscience n'est donc plus l'apanage de la philosophie et ce n'est pas cette thèse qui dira le contraire.

Le travail de thèse que vous vous apprêtez à lire s'ancre dans une perspective neuroscientifique et a été mené dans l'équipe « Cognition Auditive et Psychoacoustique » du Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon. Ce travail se situe à la croisée des chemins entre recherche fondamentale et clinique et n'aurait pu voir le jour sans le précieux concours de plusieurs équipes de l'Hôpital Neurologique de Lyon, dirigées respectivement par Nathalie André-Obadia, Jacques Luauté et Frédéric Dailler.

Cette thèse se propose d'explorer l'émergence des processus conscients par l'intermédiaire d'un statut clinique particulier : les états de conscience altérée faisant suite à des dommages cérébraux sévères (appelés état de coma et états d'éveil de coma). Par l'étude de ce modèle de conscience déficiente, nous tentons de mettre en évidence les mécanismes et systèmes neuronaux susceptibles d'être à l'origine d'une perception consciente. De plus, ce travail possède une part clinique considérable et s'efforce, à ce titre, d'être au plus près des considérations des cliniciens. Les protocoles qui vont vous être présentés ont donc été élaborés en prenant en compte le contexte clinique lourd dans lequel se trouve cette population de patients en coma et éveil de coma. Enfin, les paradigmes expérimentaux réalisés avaient comme intention finale le développement d'outils cliniques performants et robustes permettant d'évaluer les capacités cognitives et conscientes résiduelles des patients avec un trouble de la conscience. Dans cette veine, ce travail de thèse s'insère dans une approche originale visant à améliorer l'expression de la cognition par l'utilisation de la musique. L'hypothèse charnière de cette thèse est que la musique, de par ses composantes émotionnelle et autobiographique fortes, permettrait de stimuler positivement les patients en état de conscience altérée. Ainsi, les patients seraient dans des conditions favorables à l'expression de leurs facultés et l'évaluation clinique de leur niveau de conscience serait de ce fait beaucoup plus sensible.

Le manuscrit de thèse qui fait suite à cet avant-propos est composé de trois parties distinctes. En premier lieu seront abordés le contexte scientifique général dans lequel s'insère ce travail de thèse ainsi que les objectifs spécifiques de ce dernier au regard de la littérature mis en avant. Concernant le contexte scientifique général, il sera scindé en deux grandes sous-parties : l'une traitera des théories fondamentales de la conscience tandis que l'autre sera axée sur la description des états de conscience altérée et

mentionnera les évaluations cliniques et neurophysiologiques associés à cette population particulière. Dans une deuxième partie, nous présenterons les trois études menées dans le cadre de cette thèse. L'étude 1 cherchera à déterminer, chez des patients en éveil de coma, les effets de l'écoute musicale sur l'activité de plusieurs réseaux, connus pour être impliqués dans la conscience de soi et de l'environnement. L'étude 2 aura pour but de démontrer si la présentation de musique peut avoir un impact bénéfique sur un traitement cognitif ultérieur chez des patients en éveil de coma. Quant à l'étude 3, réalisé chez des sujets sains, elle aura pour objectif de mettre en évidence un potentiel amorçage autobiographique par la musique. Enfin, la troisième et dernière partie de ce manuscrit, sera le lieu d'une discussion générale de nos résultats suivie par une conclusion et les perspectives de ces travaux.

CONTEXTE SCIENTIFIQUE GENERAL

I. La Conscience

La conscience est un mot qui revêt de nombreuses définitions, notamment selon le champ disciplinaire considéré. Ainsi, la conscience peut être appréhendée selon le point de vue de la philosophie, de la psychanalyse, de la psychologie ou encore des neurosciences. En outre, ces définitions, aussi nombreuses soient-elles, sont imprégnées par l'historique culturel et intellectuel. Cette multiplicité de la conscience constitue un véritable défi pour qui veut en faire son objet d'étude. Aucune des définitions proposées n'a, à ce jour, trouvé de consensus à travers les communautés qui l'étudient, souvent parce que ces dernières renvoient à des notions très différentes les unes des autres. Toutefois, tous s'accordent à considérer que la conscience est un phénomène complexe dont les formes les plus élaborées sont le propre de l'être humain.

Afin de rendre compte de la pluralité des manifestations de la conscience, il sera développé dans cette partie plusieurs facettes de la conscience. Trois distinctions principales, admises par la majorité de la communauté scientifique, seront décrites et permettront d'aborder les aspects majeurs de la conscience dans une perspective ancrée dans le domaine des sciences cognitives et des neurosciences.

Bien que certaines des dimensions de la conscience soient sujettes à controverse, seront détaillées dans ce premier chapitre la distinction entre « Etat et contenu de la conscience », puis celle existant entre « Conscience d'accès et conscience phénoménale » et en dernier lieu celle présente entre « Conscience perceptive et conscience de soi ». Enfin, dans une dernière partie, sera évoquée l'organisation de la mémoire autobiographique à travers son lien avec la conscience de soi.

A. Etat de conscience et contenu de la conscience

Au sein du phénomène de la conscience, une première distinction peut être établie entre état de conscience et contenu de la conscience. Cette distinction admise par une grande majorité de la communauté scientifique peut être illustrée simplement par le caractère de transitivité du mot « conscient ».

Ainsi l'usage intransitif du mot, soit « je suis conscient », renvoie directement à l'état de conscience et à ses différents degrés. En effet, le niveau de conscience est soumis à des variations physiologiques spontanées ou induites qui peuvent être plus ou moins importantes et stables dans le temps. Par exemple, le passage de l'état de veille à l'état de sommeil est marqué par un changement considérable du niveau de conscience. Une modification du niveau de conscience peut également être induite de façon volontaire comme dans le cas de l'anesthésie. Le deuxième usage quant à lui est transitif c'est-à-dire qu'il s'exprime essentiellement en rapport avec un objet : nous sommes conscients **de** la présence d'un stimulus, nous sommes conscients **du** fait qu'il fasse nuit, etc. Dans ce deuxième usage il est donc fait référence aux contenus de la conscience.

Ce contraste est marqué dans la langue anglaise par l'emploi de deux mots distincts ; « *wakefulness* » d'une part pour l'état de conscience et « *awareness* » d'autre part pour caractériser les contenus de la conscience.

1. Etats de conscience

A la lumière de l'usage intransitif du mot « conscient », être conscient est un état physiologique généralisé dont la définition pourrait se résumer à « être éveillé ». A partir de cette description générique, deux grandes nuances seront distinguées : « être éveillé » en opposition à « être endormi » et enfin « être éveillé » dans le sens d'« être attentif ».

1.1. Du sommeil à l'éveil : différents états de conscience

1.1.1. Caractérisation électrophysiologique des stades de vigilance

Les différents stades de vigilance sont au nombre de trois et correspondent au sommeil lent, au sommeil paradoxal et à l'état de veille.

D'un point de vue comportemental, le sommeil est défini par quatre critères : une activité motrice réduite ; une réponse aux stimuli extérieurs atténuée ; une posture stéréotypée (couché et les yeux fermés chez l'humain) ; et un retour à l'état d'éveil possible et relativement facile à mettre en œuvre.

Chez l'Homme, l'architecture du sommeil ainsi que les différentes phases qui le composent sont principalement étudiés par la polysomnographie qui consiste à enregistrer simultanément l'électroencéphalogramme (EEG), l'électrooculogramme (EOG) et l'électromyogramme (EMG). La respiration mais également le rythme cardiaque peuvent également être mesurés lors de cet examen. Des critères polysomnographiques standards précis ont été établis afin de différencier les stades de sommeil (Iber et al. 2007; Rechtschaffen et Kales 1968). Ces critères prennent en compte trois variables physiologiques distinctes : l'activité corticale objectivée sur l'EEG, les mouvements des yeux suivis par l'EOG et le tonus musculaire évalué par l'EMG.

Le sommeil lent ou « *Slow Wave Sleep* » (SWS) se caractérise par un ralentissement progressif de l'ensemble des fonctions physiologiques. Ce sommeil dit classique peut être décomposé en deux grandes phases distinctes, le sommeil lent léger (stades N1 et N2) et le sommeil lent profond (stade N3) (pour des revues voir Brown et al. 2012; Carskadon et Dement 2011; Silber et al. 2007). Le stade N1 correspond à la période d'endormissement ou à un état de pré-réveil et représente donc une phase transitoire entre l'éveil et le sommeil. Le stade N2 fait suite à ce premier stade et correspond à un sommeil plus soutenu. Enfin, le stade N3 détermine un sommeil profond durant lequel les fréquences cardiaque et respiratoire sont lentes et régulières, l'activité motrice pratiquement réduite à néant et les mouvements oculaires absents ce qui a valu à l'ensemble du sommeil lent la dénomination anglaise de « *Non-Rapid Eye Movement* » (NREM). En revanche, le tonus musculaire, bien que diminué, est maintenu lors de ce stade.

Cette profondeur croissante du sommeil du stade N1 au stade N3 va de pair avec une diminution graduelle du rythme cérébral global : plus le stade de sommeil est avancé, plus la fréquence de l'activité cérébrale sera basse. En outre, cette baisse de fréquence s'accompagne d'un accroissement de l'amplitude : l'activité cérébrale sera d'autant plus ample à travers les trois stades du sommeil lent.

Ainsi le premier stade (stade N1) est marqué par un rythme de fréquences mixtes avec une prédominance comprise entre 3 et 8 Hz qui correspond au rythme thêta, rythme qui remplace le rythme rapide de l'éveil (13-30 Hz) nommé bêta. Ce rythme thêta s'amplifie et devient dominant lorsque le stade N2 est atteint. De plus, durant ce stade, les ondes thêta sont ponctuées par des trains occasionnels et spontanés d'ondes rapides de haute fréquence (11-15 Hz) qui portent le nom de fuseaux de sommeil ou « *spindles* ». Ces bouffées d'activité intense ont une durée d'une à trois secondes, sont générées par le thalamus et impliquent une boucle thalamo-corticale. Durant ce stade, une onde rapide de grande amplitude, le complexe K, peut également être observée. Enfin, l'entrée en

stade N3 coïncide avec l'apparition d'ondes lentes et amples, d'activité delta d'une fréquence de 0.5 à 3 Hz et qui se caractérisent par une amplitude supérieure à 75 μ V. Ces ondes lentes sont le résultat de l'activité oscillatoire de certains neurones du thalamus, qui par l'intermédiaire d'une importante synchronisation thalamo-corticale, entraînent à leur rythme l'ensemble du cortex cérébral.

Le sommeil paradoxal ou « *Rapid Eye Movement* » (REM) succède au sommeil lent et a été qualifié de paradoxal compte tenu du fait que l'activité cérébrale durant cette phase de sommeil s'apparente davantage à une activité d'éveil qu'à celle rencontrée durant le sommeil lent (pour des revues voir Brown et al. 2012; Carskadon et Dement 2011; Silber et al. 2007). En effet, l'activité corticale est intense et le rythme cérébral rapide et peu ample est très proche de celui de l'état de veille. Ce véritable éveil cérébral est accompagné d'importantes activités oniriques. Cependant, bien que la majeure partie des rêves surviennent durant le sommeil paradoxal, ces derniers n'ont pas lieu exclusivement durant ce stade et peuvent également apparaître lors du sommeil lent (pour une revue voir McNamara et al. 2010). Quant à l'appellation anglo-saxonne de REM, elle fait référence à la présence de mouvements oculaires répétés observables spécifiquement lors du sommeil paradoxal. En outre, en dehors de ces mouvements oculaires, il existe une atonie musculaire avérée à l'ensemble du corps. Enfin, contrairement au sommeil lent, les activités cardiaque et respiratoire sont irrégulières pendant ce stade de sommeil.

L'état de veille ou l'éveil est le troisième stade de vigilance et est par essence un état dit conscient. Nos yeux sont ouverts, notre activité motrice est importante et notre réactivité aux stimulations extérieures est élevée. Ces observations comportementales se traduisent en terme électroencéphalographique par une activité cérébrale rapide, peu ample et désynchronisée. Cet éveil actif est caractérisé par un rythme bêta supérieur à 13 Hz. Par opposition, un deuxième genre d'éveil dit éveil passif est à distinguer du premier. Cet éveil passif se différencie de son inverse par une activité plus lente, de type alpha (8-12 Hz), mais également plus ample et plus régulière. Cette activité apparaît lorsque le sujet éveillé garde les yeux fermés.

Ces trois états de vigilance peuvent être caractérisés de manière sommaire comme suit (*Figure 1*) :

- **L'éveil** est associé à un tonus musculaire élevé ainsi qu'à de nombreux mouvements oculaires. L'activité corticale est dite désynchronisée avec des signaux électrophysiologiques à haute fréquence et de faible amplitude.
- **Le sommeil paradoxal** se caractérise par une atonie musculaire et la présence de mouvements oculaire rapides. L'activité corticale est comparable à celle évoquée pendant l'éveil : désynchronisée, à haute fréquence et de faible amplitude.
- **Le sommeil lent** se définit par une diminution du tonus musculaire et une absence de mouvements oculaires. L'activité corticale est synchronisée et constituée d'ondes lentes de basse fréquence et de haute amplitude.

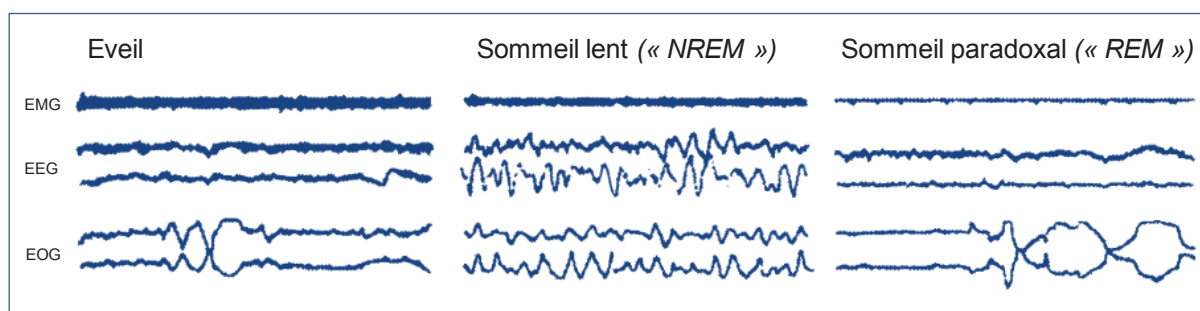


Figure 1 : Les trois stades de vigilance et leurs tracés polysomnographiques. EEG : électroencéphalogramme, EMG : électromyogramme, EOG : électrooculogramme. *D'après Hobson et Pace-Shott 2002.*

L'état qui caractérise l'éveil est assimilé ici à la conscience en opposition aux états inconscients que sont les différentes phases de sommeil. L'ambiguïté entre éveil et conscience provient notamment du fait qu'en temps normal le haut niveau de conscience, permis par l'état d'éveil, implique inmanquablement l'apparition de capacités de perception, d'interaction et de communication avec l'environnement et autrui. Ce rapprochement classiquement établi entre conscience et éveil est limité mais fondamental. En effet, bien que l'éveil n'entraîne pas nécessairement le phénomène de conscience, il est concomitant à son émergence.

1.1.2. Neurobiologie du cycle veille/sommeil

Etant donné le lien qu'il existe entre les états de conscience et les différents stades de vigilance, une description succincte des processus neurobiologiques fondamentaux, sous-tendant l'apparition de l'état d'éveil et de sommeil, sera énoncée dans les paragraphes suivants (pour des revues voir Saper, Scammell, et Lu 2005; Hobson et Pace-Schott 2002).

L'existence d'un système activateur constitue la réponse physiologique à la mise en place et au maintien de l'état d'éveil. Ce système activateur rassemble les structures responsables et nécessaires à l'activation corticale, composante fondamentale de l'état d'éveil. Il comprend en réalité plusieurs ensembles neuronaux modulateurs dans le tronc cérébral (correspondant à la formation réticulée), l'hypothalamus postérieur et le cerveau antérieur basal, dont la voie commune finale est le cortex cérébral (*Figure 2*). L'activité de ces différents ensembles neuronaux permet le maintien d'un état cortical désynchronisé typique du stade de l'éveil.

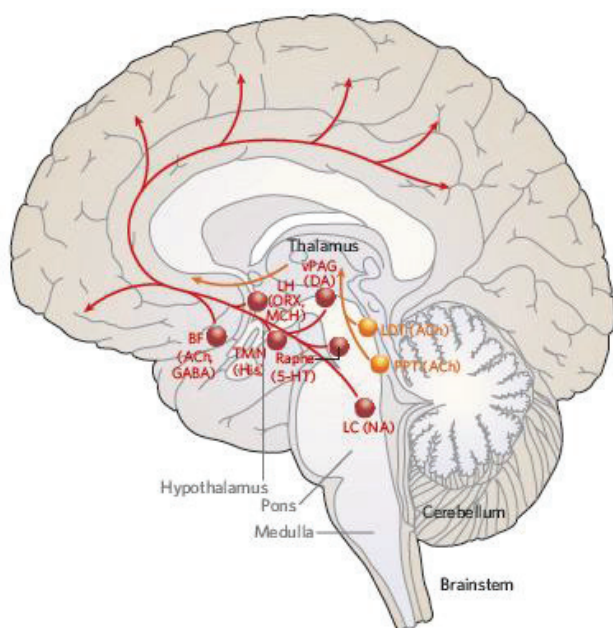


Figure 2 : Le système activateur ascendant de l'état d'éveil : les principaux centres modulateurs et leurs voies neuronales. L'activation corticale implique à la fois des projections directes (en rouge) et indirectes via le relais thalamique (en orange). Pour chacun des centres modulateurs, est indiqué le neurotransmetteur concerné. D'après Saper et al. 2005.

Abréviations et traductions : ACh : Acétylcholine ; BF : Cerveau antérieur basal ; DA : Dopamine ; GABA : acide γ -aminobutyrique ; His : Histamine ; LC : Locus cœruleus ; LDT : Noyau tegmental latérodorsal ; LH : Hypothalamus latéral ; MCH : Hormone de mélan-concentration ; NA : Noradrénaline ; ORX : Orexine ; PPT : Noyau tegmental pédonculopodin ; Raphe : Noyaux du raphé ; TMN : Noyau tubéromamillaire ; vPAG : Substance grise périaqueducule ventrale ; 5-HT : Sérotonine.

Le sommeil a longtemps été considéré comme un phénomène passif, une simple désactivation du système activateur ascendant de l'éveil. Toutefois, bien que la genèse du sommeil se caractérise effectivement par une diminution voire un arrêt de l'activité des différents groupes neuronaux de l'éveil, il n'en demeure pas moins un véritable processus actif mettant en jeu des réseaux neuronaux spécifiques.

Le principal système impliqué dans le mécanisme du sommeil est de nature GABAergique et se trouve dans la zone ventrale de l'aire préoptique (VLPO) de l'hypothalamus antérieur. Ainsi, l'hypothalamus antérieur, par l'intermédiaire des neurones de la VLPO, intervient dans l'apparition du sommeil en inhibant l'activité des centres de l'éveil responsables de l'activation corticale (*Figure 3*). Cette levée de l'état d'éveil provoquée par la VLPO permet alors de libérer l'expression de neurones spécifiques localisés au niveau du noyau réticulaire thalamique. Ces neurones thalamiques sont de véritables « *pacemakers* » : ils développent une activité oscillatoire soutenue qu'ils transmettent à l'ensemble du cortex cérébral par l'intermédiaire des neurones thalamo-corticaux. Les ondes lentes typiques du sommeil lent traduisent cette synchronisation corticale imposée par l'activité spontanée caractéristique du thalamus durant cette phase. Lorsque deux noyaux du tronc cérébral, le noyau du raphé et le locus cœruleus, deviennent complètement silencieux, une période de sommeil paradoxal peut alors apparaître. Parallèlement, l'activité des neurones modulateurs du tronc cérébral est augmentée pendant le sommeil paradoxal, empêchant ainsi toute synchronisation thalamo-corticale.

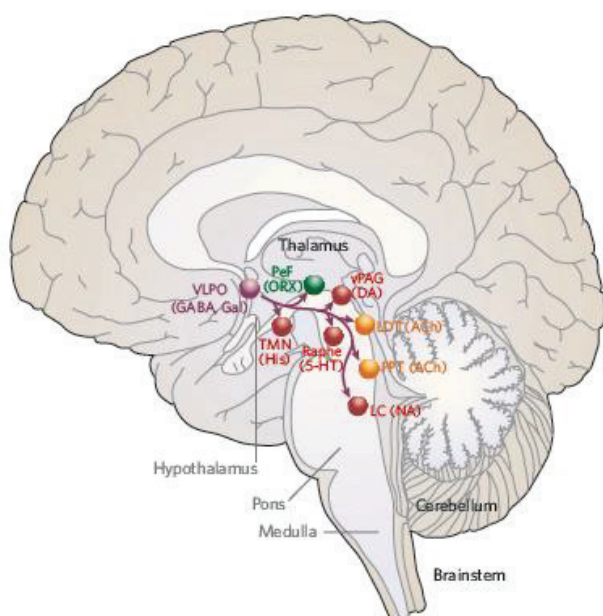


Figure 3 : Les projections de la zone ventrale de l'aire préoptique de l'hypothalamus antérieur (VLPO) sur le système d'éveil : le centre modulateur de la VLPO (en violet) et son action sur les différents centres modulateurs de l'éveil : les noyaux monoaminergiques (en rouge) mais également les neurones à orexines (en vert) et les neurones cholinergiques (en jaune). *D'après Saper et al 2005.*

Abréviations et traductions : ACh : Acétylcholine ; DA : Dopamine ; GABA : acide γ -aminobutyrique ; Gal : galanine ; His : Histamine ; LC : Locus cœruleus ; LDT : Noyau tegmental latérodorsal ; NA : Noradrénaline ; ORX : Orexine ; PeF : aire périfornicale de l'hypothalamus postérieur ; PPT : Noyau tegmental pédonculopotin ; Raphe : Noyaux du raphé ; TMN : Noyau tubéro-mamillaire ; vPAG : Substance grise périaqueducule ventrale ; 5-HT : Sérotonine.

1.2. De l'éveil à l'éveil attentif : l'attention

Parmi les facteurs qui contribuent au niveau de conscience, les phénomènes attentionnels pourraient en faire partie. Toutefois, si l'éveil est un préalable à la perception consciente d'une stimulation (mais aussi probablement à l'attention), il est beaucoup plus difficile de l'affirmer pour l'attention. En effet, de nombreuses études suggèrent maintenant que l'attention à un stimulus n'est pas nécessaire à la prise de conscience de ce stimulus (voir par exemple Wyart et Tallon-Baudry 2008). Malgré tout, comme les variations de l'attention contribuent à la prise de conscience d'un événement sensoriel, ce phénomène est également présenté.

Deux aspects sont souvent distingués dans l'attention : l'aspect volontaire et l'aspect détourné. L'attention volontaire est celle qui est initiée de haut en bas (« *top down* »), c'est-à-dire qui est initiée par notre volonté. Ainsi, nos pensées, motivations, perceptions ou émotions deviennent plus facilement disponibles lorsque nous y portons notre attention. L'attention détournée est quant à elle provoquée par les événements sensoriels eux-mêmes, c'est-à-dire initiée de bas en haut (« *bottom up* »). Des modules de traitement spécialisés seraient chargés de détecter et de traiter les stimuli pertinents qui sont en dehors de notre champ attentionnel et permettraient la réorientation de l'attention. Les travaux de Corbetta ont largement contribué à la description des réseaux cérébraux participant à ces phénomènes attentionnels (pour une revue voir Corbetta 1998). L'attention volontaire serait due à un système dorsal, incluant le cortex intra-pariétal et le cortex frontal supérieur. L'attention détournée serait, pour sa part, soutenue par un système ventral qui interromprait les processus cognitifs en cours par un « court-circuit » nerveux réalisé par des structures cérébrales se trouvant à proximité de celles décrites précédemment, plus précisément la jonction temporo-pariétale et le gyrus frontal inférieur.

2. Le Contenu de la conscience

2.1. Un contenu « intentionnel »

L'état de conscience évoqué par la périphrase « être conscient » est à différencier du contenu de la conscience désigné par l'expression « être conscient **de** ». Dans le cas du contenu de la conscience, cette dernière est nécessairement **à propos de** quelque chose et s'ancre de cette façon dans le concept d'intentionnalité décrite en philosophie de l'esprit. Ce caractère d'« intentionnalité » donne une directionnalité au contenu

conscient : il tend vers l'objet. Malgré une définition qui peut sembler assez élémentaire, la nature même du contenu de la conscience, ses formes et ses propriétés demeurent très discutées au sein de la communauté scientifique.

Néanmoins, certaines caractéristiques fondamentales concernant ces contenus de la conscience paraissent faire consensus (Zeman 2005; Zeman 2001).

En premier lieu, le contenu de la conscience est lié à un individu et est, par la même, strictement personnel ce qui donne lieu à une perspective consciente du monde extérieur unique, particulière et par conséquent limitée. D'autre part, les contenus de la conscience sont stables sur des intervalles courts de quelques centaines de millisecondes mais deviennent variables sur de plus longues périodes. De plus, les contenus conscients sont unifiés à travers le temps c'est-à-dire qu'il apparaissent comme étant continus au cours de la vie de l'individu dans le sens où la mémoire nous permet normalement de faire le lien entre les contenus conscients présents et ceux appartenant au passé. Enfin, le contenu de la conscience étant sélectif et orienté, il possède donc à un instant donné une capacité restreinte. Cependant, au fil du temps, ces contenus de la conscience peuvent prendre d'innombrables formes selon par exemple la modalité sensorielle concernée ou encore selon la contribution de certains processus cognitifs (mémoire, langage, etc.). Ces contenus conscients seront tour à tour des percepts, des sensations, des émotions, des pensées, des souvenirs, des images mentales, etc. La richesse et la diversité de ces contenus conscients ainsi que leur rapport étroit avec de nombreux traitements cognitifs ont amené les neuroscientifiques à leur donner une place centrale au sein du phénomène de la conscience.

2.2. Eléments constitutifs du contenu conscient : les représentations mentales

La finalité, à l'échelle d'un individu, d'élaborer un contenu conscient intentionnel réside dans le fait d'utiliser les informations recueillies, notamment à propos du monde extérieur, afin d'ajuster ses propres actions et comportements. Pour pouvoir manipuler ces informations, ces dernières doivent être stockées sous la forme de représentations mentales. Ainsi, le contenu conscient est constitué de représentations mentales de forme et de nature distinctes et dont la complexité peut être plus ou moins importante.

2.2.1. La théorie représentationnelle de l'esprit

2.2.1.1. Cadre théorique

Avant d'aborder la théorie représentationnelle de l'esprit, il convient de la replacer dans la problématique plus vaste que constitue la relation entre esprit et cerveau (pour des revues voir par exemple Bault et al. 2011; Delacour 2001). Cette théorie s'inscrit dans une approche fonctionnaliste qui se réclame elle-même d'un dualisme des propriétés également appelé dualisme fonctionnel. Ce dualisme des propriétés se distingue de son prédécesseur classique qui relève pour sa part d'un dualisme ontologique, au sens de Descartes, donc d'un dualisme des substances. D'après ce dualisme classique, deux substances coexisteraient : l'une, support de l'activité mentale, l'esprit et l'autre à l'origine du fonctionnement cérébral. Au contraire du dualisme classique, le dualisme des propriétés ne nécessite pas la présence d'une autre substance que celle qui compose la réalité matérielle et physique.

En s'émancipant de cette conception fondée sur l'existence de deux substances distinctes, le dualisme des propriétés est d'une certaine manière compatible avec la vision du monisme matérialiste. En effet, ce courant opposé traditionnellement au dualisme se refuse justement à considérer l'existence d'une autre substance que la matière au sens physique du terme. Ce monisme matérialiste représente la position défendue par une majorité de neurobiologistes selon laquelle les activités neuronales auraient les mêmes propriétés que les activités dites mentales : autrement dit, que les activités cognitives ne possèderaient aucune caractéristique propre et ne seraient que la stricte traduction des activités cérébrales (voir par exemple Changeux 1983). Dans le cadre de ces théories neurobiologiques, le cognitif se résume à des processus biologiques et les activités mentales sont réduites à leurs corrélats neurobiologiques. A l'opposé, le dualisme des propriétés, développé et soutenu par les sciences cognitives, estime que les activités mentales sont certes l'expression du fonctionnement cérébral mais qu'elles ne sont pas réductibles à des états cérébraux (voir par exemple Kosslyn et Koenig 1992). Le caractère irréductible dont il est question au sein de ce courant n'est pas ontologique comme dans le cas du dualisme des substances mais d'ordre épistémologique : il ne s'agit pas de différencier deux réalités distinctes mais bien de distinguer deux niveaux de description dans l'étude de la cognition.

Les théories fonctionnalistes se rejoignent au sein de ce courant du dualisme des propriétés et peuvent être de ce fait caractérisées par deux principes fondamentaux : le refus du réductionnisme qui peut se résumer par la formule suivante « les

micropropriétés des processus neuronaux ne suffisent pas à rendre compte des macropropriétés des processus mentaux » ; et l'affirmation qu'il est nécessaire de distinguer dans l'étude et l'analyse de cette réalité complexe qu'est la cognition plusieurs niveaux de description (pour une revue voir Bault et al. 2011).

2.2.1.2. Définition générale

La théorie représentationnelle de l'esprit se place dans ce courant de pensée fonctionnaliste et postule l'existence d'états mentaux intentionnels (au sens de l'intentionnalité telle que l'a définie Brentano 1874) donnant lieu à des représentations mentales qui ne sont autres que des objets mentaux dont la fonction au sein du système cognitif est de « tenir lieu » d'autres objets. En d'autres termes, ces représentations mentales, produits des activités mentales intentionnelles, se rapportent à un objet réel ou imaginaire distinct d'elles-mêmes (voir par exemple Lycan 1991; Churchland 1988; Dreyfus 1982).

Le concept des représentations mentales est encore aujourd'hui au cœur de nombreux débats théoriques et de multiples théories ont été élaborées quant à leur nature et leurs formats. Il est possible de discerner trois grandes orientations théoriques selon la caractérisation de ces représentations mentales. La première, dépendante du cognitivisme classique et chronologiquement la plus ancienne, considère que les représentations mentales sont des entités cognitives dotées d'une signification se rapportant à un « objet du monde » et inscrites en mémoire sous une forme variable selon les auteurs. Certains auteurs développent notamment une conception purement abstraite de ces représentations mentales reposant sur un codage unique de l'information alors que d'autres défendent une conception pluraliste selon laquelle les représentations mentales pourraient se décliner en différents formats selon la nature même de l'information traitée (voir par exemple Fodor et Pylyshyn 1988; Kosslyn 1980). La deuxième orientation théorique appelée connexionnisme, conçoit les représentations mentales comme étant un état neuronal singulier, une configuration de connexions acquises ou apprises par le réseau (voir par exemple Smolensky 1988; Rumelhart et McClelland 1987). Et enfin, l'énactionnisme caractérise les représentations mentales comme une activité relationnelle où le sujet et l'objet d'une visée intentionnelle co-adviennent (voir par exemple Varela, Thompson, et Rosch 1991; Merleau-Ponty 1945).

2.2.2. Caractéristiques des représentations mentales conscientes

Les représentations mentales conscientes peuvent être définies par rapport à l'ensemble des critères qui les différencient de leurs consœurs inconscientes (pour une revue voir Naccache 2006).

Ainsi, le premier critère à retenir est la rapportabilité consciente. Suivant ce critère, être conscient d'une représentation mentale signifie être en mesure de rapporter, à soi ou à autrui, à l'aide du langage ou de manière non verbale, le contenu de cette représentation. Cette rapportabilité peut être considérée comme le marqueur propre de la conscience et possède donc à ce titre une valeur fondamentale.

Trois autres propriétés primordiales déterminent les représentations mentales conscientes. La première de ces propriétés est leur stabilité au fil du temps. En effet, les représentations mentales conscientes peuvent se maintenir dans le temps de façon active et durable contrairement à leurs homologues inconscients sensibles à l'oubli et par nature évanescents. De plus, une représentation qui accède à notre conscience peut être utilisée de manière intégrée afin de guider ou d'ajuster nos comportements. Les représentations mentales conscientes peuvent ainsi provoquer un changement de stratégie dans notre comportement ou une modification de son contrôle et de son inhibition cognitive. Enfin, à ces deux propriétés exclusives de la conscience, une troisième vient s'ajouter : la faculté que détiennent ces représentations mentales conscientes de donner lieu à des comportements spontanés et intentionnels.

Une représentation mentale consciente est affranchie des contingences temporelles, est associée aux capacités de contrôle stratégique et d'innovation mentale et est accessible et donc manipulable sur commande par le sujet qui l'élabore.

B. Conscience d'accès et conscience phénoménale

Certains auteurs, comme Block, proposent de distinguer deux aspects à la conscience : la conscience d'accès et la conscience phénoménale (Block 2005). Cette distinction est probablement celle qui suscite aujourd'hui le plus de controverses. La conscience d'accès (à une information) correspondrait à un état conscient si, lorsque l'on est dans cet état, une représentation de son contenu est immédiatement disponible. Cette représentation pourrait servir de prémisse pour le raisonnement et jouer un rôle dans le contrôle rationnel de l'action et de la parole. La conscience d'accès est ce contenu de la conscience accessible et rapportable par le sujet, composé de représentations mentales intentionnelles se référant à des objets réels ou abstraits. La conscience phénoménale, quant à elle, renverrait plutôt au vécu même de l'expérience consciente, c'est-à-dire aux aspects qualitatifs de notre vie mentale, souvent désignés sous le terme de « qualia » (Lewis, 1929) et serait donc inaccessible à la connaissance objective.

1. Un modèle de conscience d'accès : l'Espace de travail global

Dehaene et collaborateurs ont proposé un modèle de conscience d'accès fondé sur un ensemble d'idées développées à partir des années 50 et qui s'inspire directement de la notion d'espace de travail global (ou « *Global Workspace* ») décrite par Baars (Dehaene et Naccache 2001; Baars 1993).

Ce modèle, qui a trouvé un certain consensus auprès de la communauté scientifique, repose sur l'existence de deux compartiments anatomiques et fonctionnels distincts : d'une part, des circuits cérébraux périphériques spécialisés à l'origine des représentations mentales inconscientes ; et d'autre part, un réseau central particulièrement étendu et fortement interconnecté, l'espace de travail global conscient, dont le contenu correspondrait à chaque instant à la représentation mentale dont nous faisons l'expérience consciente. Ce réseau central unique serait, par l'intermédiaire de nombreuses connexions bidirectionnelles, en communication permanente avec les multiples processeurs périphériques. Bien que ces derniers transmettent, de manière continue, à l'espace de travail global les différentes représentations mentales inconscientes qu'ils ont élaborées, une seule d'entre elles occupe le contenu de l'espace de travail global à un instant donné. La sollicitation d'un processeur périphérique auprès de l'espace de travail global peut donc aboutir ou non à une prise de conscience : soit l'espace de travail global est dédié à une représentation mentale durablement maintenue,

auquel cas aucune nouvelle représentation inconsciente ne pourra émerger consciemment ; soit la sollicitation intervient à un moment propice, c'est-à-dire lors d'une phase de transition possible entre le contenu actuel de l'espace de travail global et son contenu à venir, et dans ce cas de figure, le contenu inconscient du processeur périphérique pourra devenir conscient en accédant à l'espace de travail global (*Figure 4*). Ainsi, la prise de conscience se rapporterait à l'entrée d'une information extérieure, issue d'un processeur périphérique, au sein de l'espace de travail global.

Parmi les milliers de représentations mentales inconscientes disponibles, une seule sera sélectionnée et pourra ainsi devenir consciente. A ce titre, plusieurs facteurs peuvent expliquer pourquoi une représentation mentale inconsciente sera davantage susceptible d'atteindre l'espace de travail global conscient plutôt qu'une de ses homologues. Parmi ces facteurs, la familiarité et la pertinence de l'information représentée jouent un rôle primordial dans l'accès à la conscience. Ainsi, une information familière ou une représentation possédant une dimension émotionnelle forte ou encore une stimulation en lien avec des représentations mentales qui nous ont personnellement marqués, parviendront plus facilement à notre conscience que ses concurrentes (voir par exemple Naccache 2006).

Ce phénomène de prise de conscience s'accompagnerait d'un mécanisme d'amplification attentionnelle descendant résultant de l'espace de travail lui-même et qui serait à l'origine d'une boucle d'activation intense entre le processeur périphérique, substrat de la représentation mentale ayant accédé à la conscience, et le réseau global. Toutefois, le rôle de ces processus attentionnels descendants originaires de l'espace de travail global ne se résumerait pas à amplifier une représentation mentale inconsciente parmi tant d'autres mais ils permettraient, en outre, de coordonner l'activité de plusieurs processeurs périphériques anatomiquement connectés entre eux. De cette manière, plusieurs contenus perceptifs différents mais appartenant au même percept général seraient rendus conscients en même temps que l'objet mental auquel ils renvoient, ce qui permettrait d'avoir accès consciemment à une représentation unifiée.

Ce mécanisme de prise de conscience ne se limiterait pas au domaine de la perception mais serait généralisable à l'ensemble des autres contenus mentaux dont nous faisons l'expérience consciente. Ainsi, certains processeurs périphériques seraient situés dans l'hippocampe et permettraient notamment l'accès aux anciennes représentations conscientes tandis que d'autres localisés dans l'amygdale seraient responsables de la valeur émotionnelle attribuée à nos pensées conscientes.

Une fois l'information rendue consciente par le mécanisme d'amplification attentionnelle, l'activité de l'espace de travail global et celle des processeurs

périphériques engagés se stabiliseraient dans un état de synchronisation générale, permettant ainsi de garder accessible la représentation consciente pour une durée arbitraire.

D'un point de vue anatomique, il n'existerait pas de division stricte entre des « zones conscientes » et des « zones inconscientes », une région cérébrale donnée présenterait simplement une densité plus ou moins importante en constituants de cet espace neuronal conscient. Néanmoins, le modèle de l'espace de travail global conscient postule que certaines régions cérébrales seraient plus riches en neurones appartenant au réseau global que d'autres (*Figure 4*). En effet, certaines structures cérébrales composées de neurones à axones longs et par la même capables de diffuser l'information à des régions cérébrales distantes, seraient particulièrement impliquées dans l'espace de travail global : il s'agirait du cortex préfrontal, du cortex cingulaire antérieur mais également de certaines régions des cortex pariétal et temporal et des noyaux thalamiques.

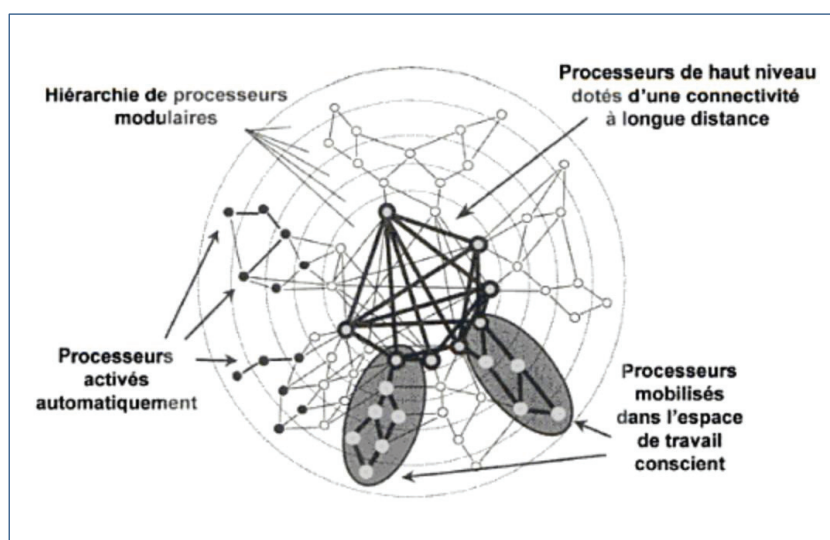


Figure 4 : Représentation schématique du modèle de l'espace de travail global conscient.

A tout moment, de nombreux processeurs cérébraux élaborent des représentations mentales variées. Un ensemble de processeurs qualifiés de haut niveau (en gras) se distinguent des autres en vertu de leur architecture fonctionnelle : ces processeurs sont massivement interconnectés entre eux et sont dotés d'une connectivité à longue distance leur permettant de communiquer avec de très nombreux autres processeurs distincts. L'expérience consciente serait précisément représentée par l'activité de ce réseau global appelé l'espace de travail global conscient. Les processeurs périphériques connectés à cet espace de travail global (aires grisées), par l'intermédiaire du mécanisme d'amplification attentionnelle descendant, contribue au contenu de ce réseau global. Par contraste, de nombreux processeurs périphériques continuent à traiter en parallèle de l'information de manière modulaire et non consciente pour le sujet (points noirs). *D'après Naccache 2006.*

2. La conscience phénoménale

La conscience phénoménale serait l'expérience subjective riche, personnelle, unique et indéfinissable qui accompagnerait toute activité mentale consciente. Ces phénomènes désignés sous le terme de « qualia » constitueraient la conscience phénoménale.

Ces « qualia » décrits pour la première fois en 1929 par Lewis se caractérisent, pour la plupart des auteurs, par quatre traits fondamentaux (Lewis, 1929). Le premier de ces traits, à l'origine de leur nom, est leur nature qualitative qui peut se résumer par la périphrase « l'effet que cela fait ». Un des exemples typiques des aspects qualitatifs de l'expérience consciente est la tonalité affective qui caractérise les sentiments, les pensées. Les sentiments que nous éprouvons ont une certaine façon d'être vécus par le sujet qui ne pourrait être quantifiée et qui leur est particulière. Ainsi, l'expérience du vécu façonnerait, marquerait toute expérience consciente. Le deuxième trait des « qualia » est leur caractère privé qui les rend ineffables, de ce fait ils ne sont accessibles directement qu'au sujet de l'expérience. La troisième caractéristique des « qualia » est d'être des propriétés intrinsèques des activités conscientes : ils existent indépendamment des potentielles relations entre ces activités conscientes et les réalités extérieures. Les « qualia » ont un caractère irrévocable, ils s'imposent au sujet et sont la substance même de nos ressentis. Enfin le dernier trait de ces « qualia » est qu'ils représentent une donnée immédiate et sont donc étroitement liés au présent.

Cette distinction entre conscience d'accès et conscience phénoménale constitue le cœur même de l'argument développé par le philosophe David Chalmers (Chalmers 1997). Ce dernier oppose ce qu'il appelle les « problèmes faciles » de la conscience au « problème difficile ». Les problèmes faciles rassemblent toutes les questions liées à la conscience d'accès et les processus qui lui sont associés tandis que le problème difficile se réfère au concept de conscience phénoménale. Le problème difficile de Chalmers réside dans le fait de déterminer pourquoi le traitement conscient de l'information est additionné d'une expérience subjective et comment l'activité neuronale la construit. Pour Chalmers ces questions ne sont non seulement pas résolues mais lui apparaissent en outre être situées en dehors du champ scientifique.

Cette franche dichotomie entre les aspects fonctionnels de la conscience, représentés par la conscience d'accès, et ses aspects phénoménaux suscite actuellement de vifs débats, certains auteurs défendant l'idée que la distinction est marquée par des corrélats différents (Block 2005) tandis que d'autres nient la validité même de la distinction (Cohen et Dennett 2011).

Au-delà de ces deux positions extrêmes, un point de vue intermédiaire peut être adopté sous la forme d'une possible continuité entre les aspects cognitifs de la conscience et les données intrinsèques issues de l'activité phénoménologique (voir par exemple Delacour 2001). Selon cette idée, il n'existerait aucune représentation purement intentionnelle qui ne soit pas combinée à des propriétés intrinsèques. Ainsi, il apparaîtrait que toute représentation intentionnelle se référant à un objet réel ou abstrait est associée à des éléments qualitatifs. De ce fait, une activité intellectuelle, même la plus abstraite soit-elle, s'appuierait sur des « qualia », que ce soit par l'entremise de données sensorielles ou par une coloration affective plus ou moins vague. Réciproquement, les « qualia » n'existeraient pas à l'état pur mais seraient toujours évoquées de manière concomitante à une tiers réalité. Pour exemple, la conscience perceptive des couleurs : la sensation de la couleur bleu (le « quale » représentant l'effet que cela fait de percevoir la couleur bleue) est simultanée à la perception d'un objet bleu et ne peut être suscitée de manière spontanée en absence de toute réalité à laquelle se référer. Ainsi, les qualités sensorielles phénoménologiques sont dès l'abord des propriétés d'objets auxquels appartiennent au monde de la perception. La conscience perceptive intégrerait donc intentionnalité et données qualitatives. Quant aux états affectifs, sentiments et émotions, ils seraient d'emblée attribués à un « soi » et aux multiples représentations qui lui sont affectées et possèderaient donc par la même un objet auquel se référer. De cette manière, la dichotomie stricte entre représentations intentionnelles et propriétés intrinsèques ou « qualia » est évitée. L'association permanente et fondamentale entre données extrinsèques intentionnelles et propriétés intrinsèques donneraient donc lieu à une infinité de représentations conscientes qui se distinguent entre elles par l'importance relative d'une composante intentionnelle et d'une composante qualitative intrinsèque.

C. Conscience perceptive et conscience de soi

Une troisième distinction peut être déployée au sein de la conscience, celle présente entre la conscience perceptive dite de première ordre et la conscience de soi. La conscience perceptive équivaut au contenu conscient d'un individu, évoqué à un moment donné. Elle correspond à une expérience à la fois objective et subjective : cette conscience perceptive fait ainsi appel à des représentations mentales intentionnelles (conscience d'accès) présentant des propriétés intrinsèques qualitatives (conscience phénoménale). Cette conscience perceptive est donc tournée vers l'environnement extérieur tandis que la conscience de soi fait écho à un monde interne personnel. La conscience de soi vient se placer à un degré cognitif supérieur et représente une certaine forme d'attention portée à soi-même, à ses états psychiques, à sa personne. Ainsi, la conscience de soi peut être définie comme la conscience que l'individu a de lui-même, à tout point de vue : physique, perceptif, mental, émotionnel, phénoménal, etc. Enfin, l'ultime niveau de la conscience de soi correspond au fait d'être conscient des contenus de sa propre conscience au moment présent : il s'agit de la métaconscience de soi (Figure 5).

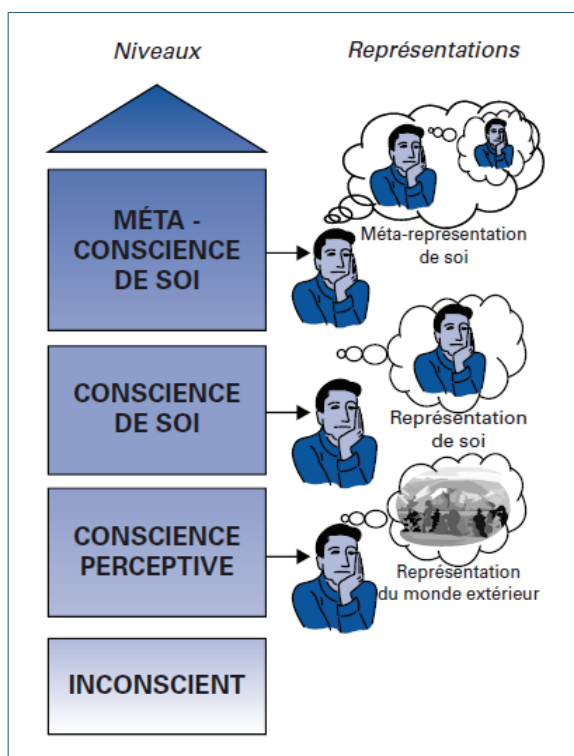


Figure 5 : Les différents niveaux de conscience et les représentations mentales associées. D'après Duval et al. 2009.

1. Un modèle à deux systèmes opposés : les systèmes externe et interne

Cette division entre conscience perceptive et conscience de soi a été étayée par de nombreux résultats obtenus en neuroimagerie mettant en scène un modèle cérébral à deux systèmes diamétralement opposés. Les corrélats neuronaux de ces deux systèmes ont été dévoilés à partir d'études portant sur l'activité cérébrale spontanée.

1.1. La théorie du « Mode par défaut »

A la fin des années 1990, un grand nombre d'études, réalisées en tomographie par émission de positons (TEP), ont montré que, lors d'une tâche cognitive, deux types de réponses concomitantes émergeaient quelle que soit la nature de la tâche (Shulman et al. 1997; Baker et al. 1996; Ghatan et al. 1995). En effet, en plus des activations cérébrales liées directement à la réalisation de cette tâche, la plupart des études rapportaient des désactivations, indépendantes de la tâche en elle-même, localisées au niveau de plusieurs aires cérébrales caractéristiques (*Figure 6*). Cette observation a amené Gusnard et Raichle à proposer la théorie du réseau du « mode par défaut » selon laquelle ces désactivations seraient attribuées à un mode de fonctionnement cérébral particulier qui serait actif de manière continue en toile de fond mais qui serait rendu silencieux pendant tout traitement cognitif orienté (Gusnard et Raichle 2001a; Raichle et al. 2001). Ce mode de fonctionnement est celui qui serait observé lors de l'activité cérébrale spontanée ou « *resting state* », activité développée au repos en dehors de toute stimulation ou tâche expérimentale. Les désactivations obtenues dans les études incluant une tâche cognitive précise résulteraient donc d'une interruption du « mode par défaut » par un stimulus extérieur, à l'origine d'un processus cognitif dirigé.

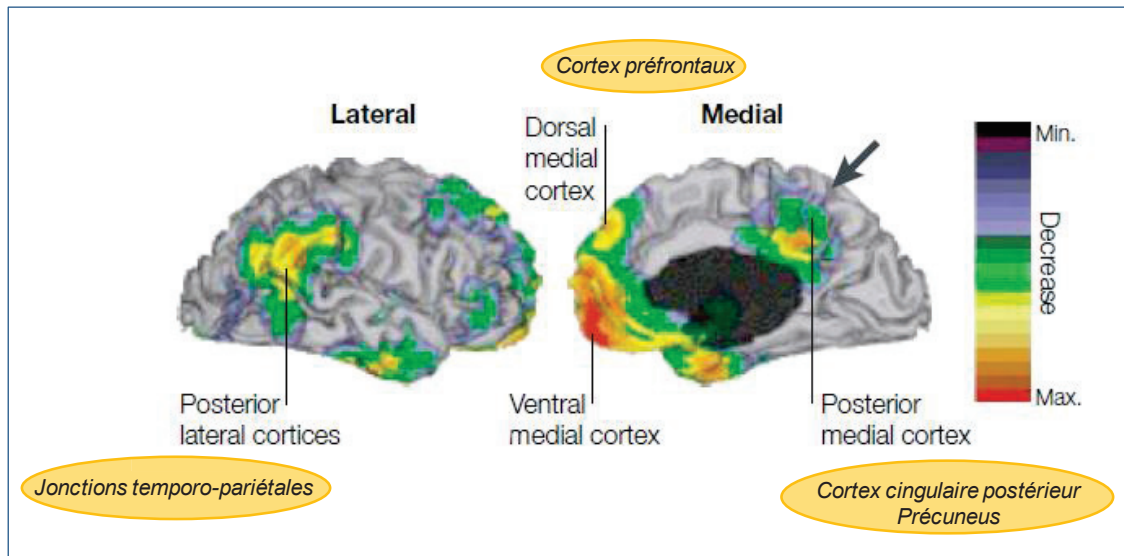


Figure 6 : Le réseau du « mode par défaut » impliquerait des régions des cortex postérieurs latéraux, dorsaux et ventraux médians ainsi que le cortex postérieur médian. Ce réseau a pu être déterminé à l'aide de plusieurs études menées en TEP et correspond aux structures corticales présentant un niveau de désactivation important durant la réalisation de tâches cognitives variées. *Adaptée d'après Gusnard et Raichle 2001.*

Ce réseau du « mode par défaut » a pu être caractérisé grâce à ces nombreuses études de neuroimagerie et comprend notamment le cortex cingulaire postérieur, le précuneus, les jonctions temporo-pariétales ainsi que le cortex préfrontal.

1.2. Deux réseaux aux activations anti-corrélées

A partir de ce concept général du « mode par défaut » est née l'idée d'une dichotomie d'activation, mise en jeu durant une tâche cognitive, qui implique à la fois une activité accrue dans les régions associées à l'exécution de la tâche et une diminution de l'activité au sein des régions spécifiques du « mode par défaut ». Une première étude, menée en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), chez des participants sains a démontré que l'activité d'une des structures du « mode par défaut », le cortex cingulaire postérieur, était inversement corrélée à celle de différentes zones cérébrales engagées dans le traitement cognitif de la tâche, suggérant un mécanisme d'atténuation du « mode par défaut » durant une tâche cognitive (Greicius et al. 2003). Fox et collaborateurs ont, quant à eux, cherché à déterminer, à travers les fluctuations spontanées du signal BOLD (« *Blood-Oxygen-Level Dependant* », dépendant du niveau d'oxygène sanguin) mesurées par IRMf chez des sujets sains, si ce contraste d'activité était représenté de manière intrinsèque au sein de l'activité cérébrale (Fox et al. 2005). Les auteurs de cette étude ont sélectionné plusieurs régions a priori, en fonction de leurs activations ou désactivations respectives lors d'une opération cognitive. Six régions ont

ainsi été retenues, parmi lesquelles trois régions reconnues pour être fortement activées lors d'une tâche cognitive (« *task-positive regions*») et trois autres régions couramment décrites comme étant désactivées en cas de processus cognitif élaboré (« *task-negative regions* »). Des analyses de corrélations de l'activité spontanée ont été réalisées sur chacune de ces six régions prédéfinies. Sur la base des variations du signal BOLD au cours du temps, des cartes de corrélations ont donc été déterminées pour les six régions étudiées. Ces cartes de corrélations décrivaient à la fois les corrélations directes mais également les corrélations inverses. Les résultats de cette étude ont permis d'identifier deux larges réseaux cérébraux dynamiques dont les activations étaient anti-corrélées : un premier réseau fronto-pariétal appartenant entre autre au système attentionnel dorsal et un deuxième réseau correspondant principalement aux régions du « mode par défaut » (Fox et al. 2005) (*Figure 7*).

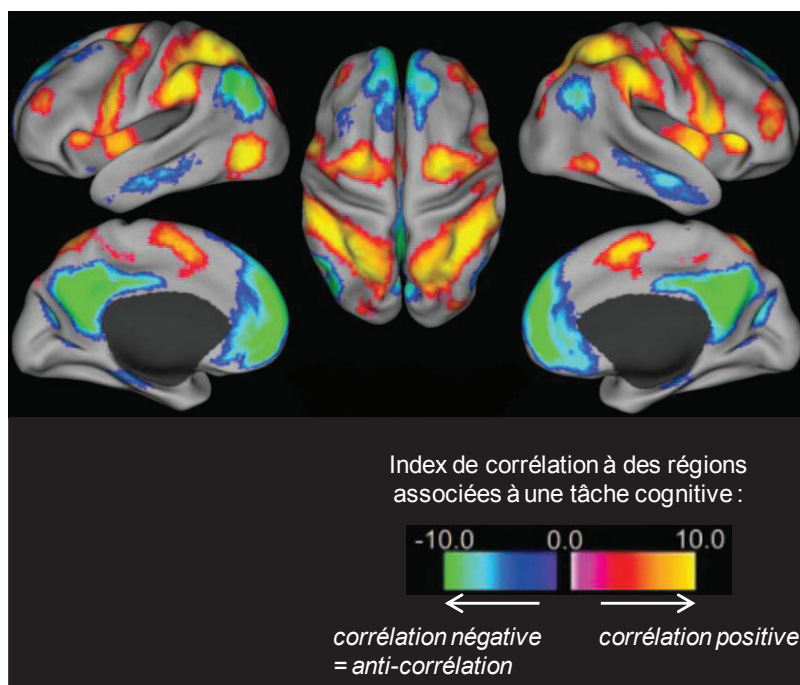


Figure 7 : Deux réseaux cérébraux dont l'activité est anti-corrélée : le réseau fronto-pariétal et le réseau du « mode par défaut ». Le premier réseau (représenté par des couleurs chaudes) est corrélé positivement avec des régions cérébrales connues pour être recrutées lors de processus demandant une attention soutenue et impliquant la mise en jeu de la mémoire de travail (« *task-positive regions* »). L'activité du deuxième réseau (indiqué par des couleurs froides) est, quant à lui, inversement corrélé au premier réseau et correspond à des structures largement désactivées durant une tâche cognitive (« *task-negative regions* »). D'après Fox et al 2005.

Le réseau par défaut apparaît donc comme étant le réseau cérébral recruté au repos de manière passive et dont l'activité est suspendue durant certaines activités mentales donnant lieu à des processus cognitifs dirigés. A travers ces différentes études, se dégage l'idée d'une organisation générale du fonctionnement cérébral scindée en deux systèmes

opposés et incompatibles, l'activité de l'un éclipse celle de l'autre (Fox et al. 2005; Fransson 2005; Greicius et al. 2003) : le réseau du « mode par défaut » recruté de façon basal et un réseau exécutif engagé dans les traitements cognitifs.

1.3. Deux systèmes dynamiques distincts

Une étude contemporaine aux études de « *resting state* » apporte un éclairage intéressant sur la caractérisation fonctionnelle du « mode par défaut » (Golland et al. 2007). Dans cette étude, 8 participants sains ont été exposés à un extrait d'un fameux western de Sergio Leone, simultanément à un enregistrement de leur activité cérébrale par IRMf. Un des résultats importants de cette étude est l'identification de deux réseaux fonctionnels distincts au sein du cortex postérieur pendant les 16 minutes où le film était présenté aux sujets. Le premier réseau, baptisé système externe (« *extrinsic system* »), est fortement associé à la stimulation audio-visuelle en elle-même et son activité se trouve donc modulée par les différents stimuli sensoriels auditifs et visuels que représente le film dans son ensemble. A l'opposé, l'activité du deuxième réseau semble indépendante des stimuli extérieurs et est largement découplée de celle du premier réseau. De manière originale, ce réseau qualifié de système interne (« *intrinsic system* ») par les auteurs de cette étude rassemble la plupart des régions cérébrales appartenant au « mode par défaut » telles que le précuneus, le cortex cingulaire postérieur ou encore le cortex temporal inférieur (Golland et al. 2007). Ce système interne, comprenant le réseau du « mode par défaut », apparaît comme étant un système fonctionnel dynamique à part entière, complètement dissocié de l'expérience sensorielle que constitue le visionnage du film. A la lumière de ces résultats, le « mode par défaut » ne représenterait donc pas seulement un « mode de repos » mais pourrait être engagé de façon active dans des processus cognitifs affranchis du monde extérieur. En opposition avec le système externe responsable du traitement des stimulations extérieures, le « mode par défaut » serait quant à lui à l'origine d'une cognition interne.

De nombreuses études viennent relayer cette idée de l'existence d'un système interne en tant que support des fonctions cognitives dirigées vers soi. En effet, il a été montré que le réseau du « mode par défaut » est impliqué dans des processus cognitifs particuliers tels que les pensées internes (Mason et al. 2007), les pensées indépendantes du stimulus (Buckner, Andrews-Hanna, et Schacter 2008), l'imagerie mentale (Knauff et al. 2003), le discours intérieur ou encore les pensées relatives à soi (Goldberg, Harel, et Malach 2006; Lou et al. 2004). Le réseau du « mode par défaut » constituerait donc ce

système interne orienté sur soi-même et diamétralement opposé au système externe tourné vers l'environnement extérieur. En outre, une étude de « *resting state* » centrée sur les cortex auditif, visuel et somatosensoriel a rapporté que ces sous-systèmes externes que constituent les cortex sensoriels étaient en opposition avec l'activité du système interne (Tian et al. 2007). Ce résultat corrobore l'idée d'un système interne possédant une activité orientée vers l'individu lui-même ; activité contraire à celle d'un système externe doté des structures perceptives nécessaires à une interaction avec le monde extérieur.

Au regard de leurs fonctions et caractéristiques d'activation inverses, il semble naturel de relier ces deux systèmes cérébraux à deux types de processus conscients distincts : la conscience du milieu extérieur d'une part et la conscience de soi d'autre part. Ce lien a été mis en évidence par une étude IRMf réalisée chez des participants sains à qui il était demandé d'évaluer leur niveau conscient à l'aide d'une échelle croissante de 1 à 4, allant d'une conscience fortement dirigée vers l'extérieur à une conscience très majoritairement interne (Vanhaudenhuyse et al. 2011). Les auteurs de cette étude ont alors pu montrer que, selon la nature de la conscience mise en jeu et définie par le sujet lui-même (interne ou externe), les scores subjectifs de conscience étaient corrélés à l'activation de deux systèmes différents : le système externe et le système interne (Vanhaudenhuyse et al. 2011). Ainsi, le système externe constitué des cortex fronto-pariétal latéraux serait le support de la conscience de l'environnement extérieur (« *external awareness* ») tandis que le système interne composé notamment du précuneus, du cortex cingulaire et des cortex frontaux médians sous-tendrait la conscience de soi (« *internal awareness* ») (Figure 8).

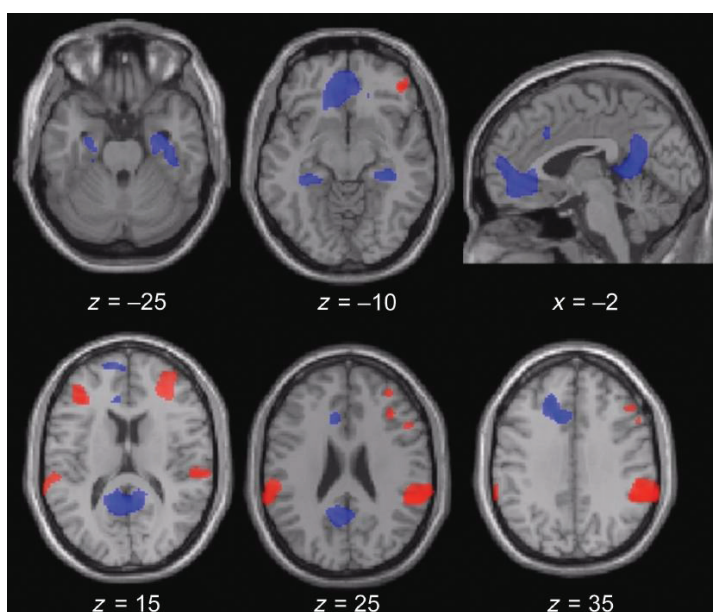


Figure 8 : Le système externe associé à la conscience de l'environnement (en rouge) et le système interne impliqué dans la conscience de soi (en bleu). D'après Vanhaudenhuyse et al. 2010.

2. La conscience de soi

2.1. Caractérisation générale

2.1.1. Deux formes principales : le « Moi » et le « Je »

La conscience de soi a reçu de nombreuses définitions différentes en fonction du domaine à partir duquel elle était envisagée. En effet, être conscient de soi ne signifie pas nécessairement la même chose en philosophie de l'esprit, en psychanalyse ou en neurosciences. Toutefois, ces diverses approches tendent à reconnaître que la conscience de soi fait référence à la connaissance et à la compréhension de soi-même en tant qu'entité distincte et unique, indépendante des autres individus, constante et stable dans le temps.

Deux aspects fondamentaux émanent de cette définition générale : la conscience de soi peut être considérée comme étant un processus dynamique volontaire mais s'exprime également, de manière inhérente, à travers le rôle central détenu par tout individu en tant qu'acteur principal de ses propres expériences. Ces deux dimensions de la conscience de soi ont été reprises et définies par de nombreux auteurs (voir par exemple, Brédart et Van der Linden 2012; Duval et al. 2009; Pinku et Tzelgov 2006; Duval et Wicklund 1972). Ainsi, la première forme de conscience de soi peut être qualifiée d'« objective » et correspond à la capacité à devenir l'objet de sa propre attention, d'identifier activement les processus impliqués et de stocker les informations à son sujet (et fait référence au soi appelé « soi narratif »). Cette conscience de soi est associée à des processus d'introspection dirigeant l'attention vers les contenus mentaux plutôt que vers le monde extérieur. La seconde forme de conscience de soi est à l'inverse reliée à un caractère de subjectivité et est issue du simple état de fait que nous sommes les auteurs de nos actions et de nos perceptions (ce soi est également désigné sous le terme de « soi minimal »).

Cette distinction rejoint celle introduite dès le XIX^{ème} siècle par le psychologue James. En effet, dans son modèle théorique de la conscience, James distinguait deux aspects primordiaux de la conscience de soi incarnés dans les concepts du « Moi » (sujet de réflexion) et du « Je » (sujet d'action). Le « Moi » ou « self-objet » est l'objet de sa propre connaissance et se réfère, de manière objective ou cognitive, à la représentation et à la description de soi. Le « Moi » est la somme totale de tout ce que l'individu considère comme caractéristique de soi. Le « Je » ou « self-sujet » correspond à l'individu qui agit et qui fait ainsi l'expérience de son environnement. Le « Moi » serait donc un soi

conceptuel (un soi réfléchi et analysé) tandis que le « Je » serait plutôt un soi perceptuel lié au ressenti phénoménologique (le soi à travers les interactions avec l'environnement). Cette notion duelle de la conscience de soi permettrait donc à l'individu d'élaborer une conception unitaire du soi qui fait place à la dimension objective et subjective de celui-ci. Ainsi, l'individu aurait conscience d'un soi « objectif » multi-formes demeurant identique à travers le temps grâce au ressenti phénoménologique subjectif qui nous confère la position d'agent actif.

2.1.2. Différents niveaux de conscience de soi

Différents niveaux de conscience de soi ont été mis en évidence notamment par le biais des modèles développementaux. L'un de ces modèles, met en scène cinq niveaux graduels de conscience de soi (Rochat 2003). Les deux premiers niveaux constituent la conscience de soi implicite et les trois niveaux supérieurs font référence à la conscience de soi explicite. Ces deux types de conscience (implicite/explicite) peuvent facilement être mis en parallèle avec la conscience de soi perceptuelle et conceptuelle définies précédemment.

Le premier niveau est représenté par la conscience d'un « soi différencié ». Ainsi, l'individu est capable de se distinguer du reste du monde ce qui lui permet de considérer son propre corps comme une entité unique et exclusive, par opposition aux autres corps physiques constitutifs de l'environnement extérieur. De plus, cette conscience d'un soi en tant qu'entité physique différenciée va de pair avec la discrimination de perception entre les actions propres engendrées par l'individu et celles d'origine extérieure au corps. Le deuxième niveau correspond à la conscience d'un « soi situé » : l'individu se positionne par rapport aux objets de l'environnement et manifeste un sens du corps en tant qu'agent des transformations perceptives observées. En d'autres termes, le sujet est conscient qu'il prend place au sein d'un environnement extérieur et qu'il est capable d'agir sur ce dernier. Ces deux niveaux constituent la conscience implicite d'un soi et sont accessibles dès les premiers mois de la vie chez l'Homme. Le troisième niveau marque le passage d'une conscience de soi implicite à une conscience de soi explicite. De cette manière, le soi devient « identifié » : l'individu est à même de se reconnaître en tant que tel. Le quatrième niveau de la conscience de soi permet de s'affranchir du cadre spatio-temporel immédiat et d'unifier le concept d'un soi à travers le temps. La conscience d'un « soi permanent » n'est alors plus dépendante d'un lieu et d'un temps donnés. Enfin, le dernier niveau est représenté par le fait d'avoir conscience des contenus de sa propre conscience au moment présent : cet état de fait est défini par le terme de métaconscience.

La conscience de soi n'est plus seulement vécue à la première personne : le soi peut être consciemment reconnu comme « troisième personne ». La conscience d'un soi à la troisième personne, c'est-à-dire comme étant perçu par autrui, revient à considérer le soi comme une entité qui peut être simulée et projetée dans l'esprit d'autrui.

Ces cinq niveaux de conscience semblent donc être organisés hiérarchiquement mais sont cependant tous constamment présents chez chacun d'entre nous. La conscience de soi, loin d'être une propriété monolithique est donc un processus à la fois graduel et dynamique. Ainsi, un même individu peut exhiber, à différents moments, des degrés de conscience de soi distincts.

2.2. Des modèles de conscience de soi

2.2.1. Un modèle triple de la conscience de soi

Le modèle développé par Damasio rend compte de trois niveaux de conscience de soi : le protosoi, le soi-noyau et le soi autobiographique (voir par exemple Damasio 2010).

La première forme de conscience nommée « protosoi » se rapporterait à une description neurale des aspects relativement stables de la structure physique de l'organisme et serait à l'origine des sentiments spontanés du corps. Ces sentiments qualifiés de primordiaux rassembleraient des images du corps, mais également des images « senties » de ce dernier. Autrement dit, le protosoi regrouperait à la fois des éléments intéroceptifs et des données issues des portails sensoriels externes à l'origine d'une mise en perspective du corps vivant au sein du monde extérieur. Ainsi, à tout instant, le protosoi serait construit à partir d'une moyenne de sa composante intéroceptive et de sa composante sensorielle externe. Cette caractéristique fondamentale d'intéroception associée au protosoi permettrait d'obtenir un organisme unifié et non pas une collection d'informations éphémères et non liées. Ce serait le soi le plus primaire, sa version inconsciente s'inscrivant dans l'ensemble du corps. D'un point de vue cérébral, le protosoi mettrait en jeu de nombreuses structures sous-corticales, telles que le tronc cérébral et l'hypothalamus, mais également les cortex insulaire et cingulaire ainsi que les aires somatosensorielles.

Damasio distingue également un « soi-noyau » qui émergerait chaque fois qu'un objet quelconque de l'environnement extérieur interagirait avec l'organisme et remanierait le protosoi. La création d'un lien entre le protosoi modifié et l'objet, cause de cette modification, engendrerait ainsi une pulsation au sein du soi-noyau. Chaque

pulsation du soi-noyau serait ancrée dans un cadre spatio-temporel strict : elle représenterait un « maintenant et ici ». Ces impulsions constamment régénérées formeraient le flux dynamique du soi-noyau.

Etre conscient équivaudrait à ce niveau à mettre en relation l'état du protosoi à un instant donné et les représentations mentales évoquées par l'objet de l'interaction. Les images mises à jour de l'objet et de l'organisme seraient donc temporairement reliées pour former une structure cohérente. Cette relation entre l'organisme et l'objet à connaître impliquerait une synchronisation d'activité entre les structures cérébrales du protosoi et celles à l'origine des représentations mentales. Toutefois, pour les interactions les plus complexes, certains coordinateurs pourraient être engagés. Le collicule supérieur et le thalamus constitueraient de bons candidats pour ce rôle de coordination.

Enfin, Damasio différencie une ultime forme du soi : le « soi autobiographique ». Cette autobiographie se composerait des souvenirs personnels d'un individu et représenterait la somme totale de ce qu'ont été les multiples expériences de sa vie, qu'elles soient passées ou formées par les intentions et attentes formulées pour l'avenir. Le soi autobiographique ne serait que l'expression consciente de cette autobiographie. Selon Damasio, cette autobiographie rendue consciente apparaît lorsque les objets de la biographie d'un individu engendrent des pulsations du soi-noyau, qui sont, ensuite, temporairement reliées pour former une structure cohérente à grande échelle. L'émergence du soi autobiographique reposerait donc sur deux principes : premièrement, les ensembles de souvenirs définissant une biographie doivent être regroupés de sorte que chacun puisse facilement être traité en tant qu'objet individuel ; deuxièmement, des procédés complexes doivent être mis en jeu afin de coordonner l'évocation des souvenirs et leur intégration dans une architecture globale impliquant le soi-noyau et le protosoi.

Sur la base de ces principes, deux mécanismes neuronaux interviendraient dans l'établissement du soi autobiographique : un mécanisme induit par le soi-noyau et un mécanisme de coordination générale (*Figure 9*). Le premier serait donc annexe au soi-noyau et garantirait que chaque ensemble biographique de souvenirs soit traité comme un objet et rendu conscient dans une pulsation du soi-noyau. Le second mécanisme consisterait à organiser une opération de coordination complexe comprenant plusieurs étapes : (1) les contenus mentaux évoqués à partir de la mémoire sont exprimés en images ; (2) ces images interagissent avec le protosoi ; (3) les résultats de cette

interaction avec le proto-soi, présents sous la forme d'une pulsation du soi-noyau, sont maintenus cohérents dans une fenêtre de temps donnée.

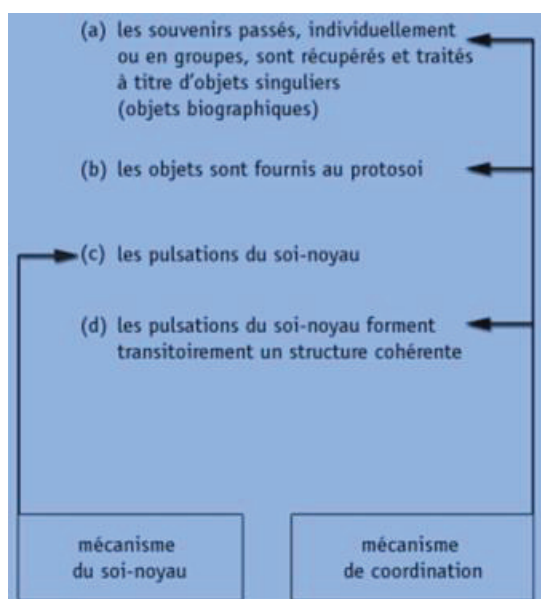


Figure 9 : Les mécanismes neuronaux à l'origine de l'établissement d'un soi autobiographique.
D'après Damasio 2010.

La construction du soi autobiographique inclurait l'ensemble des structures requises pour le soi-noyau mais également de nombreuses régions cérébrales impliquées dans le mécanisme de coordination. Ce rôle clé de « super-coordonateur » pourrait notamment être joué par les cortex préfrontaux médians, les jonctions temporo-pariétales et les cortex postéromédians, dont font partie le cortex cingulaire postérieur, le précuneus et le cortex rétrospécial.

2.2.2. Conscience de soi et théorie de l'esprit

Bien que cela demeure un sujet de débat philosophique, la conscience de soi est, dans une certaine mesure, en relation étroite avec la conscience de l'autre. En effet, prendre conscience de soi, se percevoir, se décrire, se connaître ou se reconnaître se fait nécessairement dans nos rapports au monde extérieur, incluant également les autres individus. Prendre en compte la « conscience » de l'autre ou plus objectivement son état mental revient à construire, créer, déduire des représentations sur les autres distinctes de celles qui nous définissent individuellement. Ainsi, considérer autrui comme différent de nous-mêmes revient à admettre qu'autrui possède une conscience ou une représentation du monde qui lui est propre. Cette capacité cognitive d'attribuer à autrui des états mentaux correspond à la théorie de l'esprit. Ce concept de théorie de l'esprit a été proposé en 1978 par Premack et Woodruff et représente la faculté que nous possédons

d'imputer à autrui des états mentaux variés et complexes allant des émotions aux croyances, en passant par les intentions et les connaissances (Premack et Woodruff 1978).

Deux hypothèses principales peuvent être élaborées quant aux rapports qu'entretiennent conscience de soi et théorie de l'esprit. La première postule que la théorie de l'esprit a directement émergé de la conscience de soi. Ainsi, la conscience de nos propres états mentaux nous aurait permis dans un deuxième temps de les affecter à autrui (Gallup 1998). A l'inverse, la deuxième hypothèse part du principe que la conscience de soi trouve son origine dans la théorie de l'esprit. En appliquant à soi-même les modèles développés pour déterminer les états mentaux des autres, l'individu aurait progressivement acquis la capacité d'une conscience de soi (voir par exemple Brédart et Van der Linden 2012). Dans cette perspective, l'introspection constitue simplement une forme de perception dirigée vers soi.

La conscience de soi et la théorie de l'esprit ne seraient donc pas tant deux concepts indépendants que différents aspects d'une faculté plus générale d'assigner et d'analyser des états mentaux aussi bien à autrui qu'à soi (voir par exemple Carruthers 2009). Ce lien profond entre théorie de l'esprit et conscience de soi est appuyé par de nombreuses observations. Des études d'imagerie cérébrale indiquent, par exemple, que les processus relatifs à la conscience de soi et les processus relatifs à la théorie de l'esprit activent des régions cérébrales spécifiques, mais qu'ils partagent également un réseau cérébral commun impliquant les cortex préfrontal et pariétal médians (pour une revue voir Duval et al. 2009).

2.3. Le « Moi » : un contenu

2.3.1. La double nature des représentations du soi

La conscience de soi en tant que processus mental dynamique fait appel et mobilise un contenu, un substrat que sont les représentations de soi. Selon une perspective objective, le soi ou « *self* » repose sur des informations, des représentations mentales ou des perceptions qu'un individu a de lui-même. Cet ensemble de connaissances rassemble des données de forme et de nature très distinctes. Ainsi, les connaissances de soi développées par le sujet sont multiples et se réfèrent tour à tour à sa personnalité, son autobiographie, son comportement, ses valeurs, ses compétences ou encore son propre corps. L'intégralité de ces connaissances relatives à soi constitue un stock d'informations spécifiques personnelles et multidimensionnelles mises en mémoire par le sujet.

Malgré l'aspect multidimensionnel du soi qui reconnaît de nombreuses catégories différentes du soi, il semble émerger deux grands registres d'informations. Cette double déclinaison des représentations du soi découle directement de la dissociation proposée par Tulving entre mémoire sémantique et mémoire épisodique (Tulving 1972). La mémoire sémantique représenterait la mémoire des mots, des concepts et des connaissances sur le monde et sur soi-même tandis que sa consœur épisodique correspondrait à la mémoire des événements personnels passés, ancrés dans un contexte spatio-temporel original.

La théorie multisystèmes de la mémoire a émergé au début des années 70 avec l'avènement de la psychologie cognitive. Elle s'appuie sur l'idée que la mémoire ne constitue pas une entité unique mais à l'inverse se scinde en plusieurs systèmes, indépendants les uns des autres et régis par leurs propres règles de fonctionnement.

Ainsi, à l'image de cette distinction des systèmes mnésiques, il existerait des représentations sémantiques du soi et des représentations davantage épisodiques (pour une revue voir par exemple Duval et al. 2009). Les premières de nature abstraite, conceptuelle ou générale composeraient les fondements d'un soi stable et rassembleraient des connaissances globales sur soi telles que ses traits de caractères ou ses préférences. Les secondes regrouperaient des informations personnelles précises et distinctives se rapportant à des souvenirs d'événements, des expériences, des pensées ou des comportements particuliers impliquant le sujet dans un contexte spatio-temporel donné. Ces dernières reflèteraient un soi plus façonnable, variant en fonction d'une multitude d'éléments tels que les influences sociales, les sources de motivation, etc.

Cette dichotomie des connaissances de soi donne lieu à une coexistence entre des représentations de soi constantes et bien établies et des représentations plutôt instables et malléables, soumises à modifications. Ceci illustre un modèle d'identité du sujet dynamique sous-tendu par un double mécanisme : un soi rigide cristallisant la personnalité du sujet sur lequel vient s'insérer un soi flexible fluctuant selon de multiples facteurs. Cette dualité expliquerait que des modifications du soi puissent surgir au cours de l'existence sans affecter le sentiment subjectif d'identité et de continuité dans le temps suscité par la présence d'un socle fixe de données en rapport avec le soi.

2.3.2. La mémoire autobiographique en tant que support

En tant qu'ensemble de données à préserver, les représentations du soi sont intrinsèquement liées à des systèmes et processus mnésiques. Le support privilégié de ces connaissances multidimensionnelles propres à chaque individu n'est autre que la mémoire autobiographique.

La mémoire autobiographique est une part essentielle de la mémoire humaine et permet, en tant que bastion spécifique des informations relatives à soi, de conserver des traces mnésiques du passé. Cette mémoire particulière est souvent considérée comme la mémoire du soi et participe à ce titre à la construction et au maintien de notre identité dans le temps.

La double nature des représentations du soi, à la fois sémantique et épisodique, se retrouve inévitablement dans l'organisation de la mémoire autobiographique mise en œuvre dans la formation et la sauvegarde desdites représentations. Ainsi, la mémoire autobiographique est caractérisée par une composante sémantique et une composante épisodique (pour une revue voir Piolino, Desgranges, et Eustache 2000). Cette distinction au sein de la mémoire autobiographique a notamment été étayée par l'étude empirique d'un patient amnésique décrit dans la littérature sous le nom de KC (Tulving et al. 1988). En effet, ce patient était en mesure de répondre à des questions sur son passé en utilisant des informations générales concernant différentes périodes de sa vie. En revanche, il était incapable d'évoquer le moindre événement particulier, même le plus marquant. Autrement dit, le patient pouvait mobiliser de façon correcte des éléments autobiographiques sémantiques mais ne parvenait pas à accéder à la part épisodique associée à la mémoire autobiographique. Ce type d'observation clinique, ainsi que de nombreux arguments expérimentaux démontrant que certaines variables telles que l'âge ou bien le délai de rétention affectent différemment les deux composantes autobiographiques, confortent l'idée que la dichotomie épisodique/sémantique s'avère pertinente dans le cas de la mémoire autobiographique (voir par exemple Piolino et al. 2002; Tulving et al. 1988).

D. Conscience de soi et mémoire autobiographique

Accéder aux représentations du soi revient à interroger la mémoire autobiographique. Son lien étroit avec le soi, son intrication au cœur même du sentiment d'identité, ou encore le caractère multi-forme des informations qu'elle code font de la mémoire autobiographique un phénomène particulièrement difficile à appréhender. Cette mémoire plurielle si complexe a fait l'objet de nombreux modèles théoriques développés notamment dans le domaine de la psychologie cognitive. Ces modèles ont commencé à émerger à l'heure des théories multisystèmes de la mémoire et ont largement contribué à l'essor d'une conception cognitive de la mémoire autobiographique. Encore aujourd'hui, la mémoire autobiographique fascine et possède une place de choix au sein des débats de la communauté scientifique.

1. Modèles cognitifs

De multiples modèles cognitifs de la mémoire autobiographique ont été élaborés au fil des années de recherche sur le sujet. Ces derniers ont pu s'appuyer sur des données diverses issues de la psychologie cognitive, de la neuropsychologie et plus récemment de la neuroimagerie fonctionnelle. De manière intéressante, certains de ces modèles théoriques s'inscrivent dans une approche originale, mêlant mémoire autobiographique et conscience de soi (pour des revues voir Picard, Eustache, et Piolino 2009; Duval, Eustache, et Piolino 2007). L'organisation de la mémoire autobiographique est alors construite autour du principe du soi. Ce genre de modèle permet d'intégrer le soi et ses représentations dans la structure et le fonctionnement même de la mémoire autobiographique. Les mécanismes mnésiques mis en œuvre sont donc traités selon les interactions existant entre mémoire et soi. Dans cette lignée de combiner mémoire autobiographique et conscience de soi, plusieurs auteurs contemporains ont conçu des modèles de mémoire où le soi possède un rôle clé dans l'accès aux informations autobiographiques.

1.1. Le « Je » en action

Un des premiers modèles mettant en scène la conscience de soi lors de la récupération de souvenirs autobiographiques est le modèle décrit par Tulving et collaborateurs (Tulving 2002). Ce modèle se focalise sur la composante épisodique de la mémoire autobiographique, c'est-à-dire sur les traces mnésiques associées à des

événements spécifiques personnellement vécus situés dans le temps et l'espace. Pour ces auteurs, le rappel d'un souvenir épisodique serait lié à trois caractéristiques fondamentales. La première de ces caractéristiques correspondrait à l'implication d'un agent actif se remémorant un épisode passé. Autrement dit, la mémoire autobiographique épisodique se fonderait sur un « self-sujet », acteur de ses propres expériences. Le « Je » qui se souvient apporterait au souvenir évoqué le ressenti phénoménologique construit lors de son encodage. La deuxième caractéristique mise en jeu lors de la récupération d'épisodes autobiographiques serait la notion de temps subjectif. En effet, l'être humain a la capacité d'appréhender son existence au travers du temps qui passe, ce qui lui permettrait de replacer les événements dans un contexte temporel subjectif. En dernier lieu, l'accès à la mémoire épisodique s'accompagnerait d'un état de conscience particulier appelé conscience auto-noétique. Selon Tulving et ses collaborateurs, cette conscience auto-noétique offrirait à l'individu la possibilité de voyager mentalement dans le temps et de se représenter lui-même consciemment dans des épisodes personnels passés.

Dans ce modèle établi par Tulving, le soi est donc considéré comme un processus intrinsèquement attaché à la mémoire autobiographique épisodique, à la base de la constitution d'un souvenir émaillé de détails phénoménologiques (Tulving 2002). Enfin, le voyage mental dans le temps que l'individu entreprend lors de la récupération d'une représentation de soi épisodique impliquerait la présence d'un voyageur conscient de sa propre identité.

1.2. La présence d'un « Moi »

Dans une autre perspective, Conway et collaborateurs ont proposé un modèle élaboré d'organisation des représentations mnésiques autobiographiques (Conway 2005; Conway et Pleydell-Pearce 2000). Selon ce modèle appelé « *Self memory system* », le soi et la mémoire autobiographique seraient intimement interdépendants (Conway 2005). Ce modèle qui est actuellement l'un des plus aboutis, met en avant l'importance du « Moi », c'est-à-dire le « self-objet », dans l'accès aux représentations du soi, que ces dernières soient sémantiques ou épisodiques. En effet, le « self-objet », en tant que somme des informations relatives à soi, constituerait un des trois systèmes à la base de la mémoire autobiographique (*Figure 10*). Ce premier système appelé par les auteurs le « Self à long terme » correspondrait à une structure conceptuelle spécifique contenant deux entités distinctes : le socle des connaissances autobiographiques d'une part et le soi

conceptuel d'autre part. Le socle des connaissances autobiographiques regrouperait des connaissances personnelles sémantiques organisées de façon hiérarchique en trois niveaux d'abstraction, allant du plus général au plus caractéristique (schéma historique personnel, périodes de vie et événements généraux). Le soi conceptuel, quant à lui, se rapporterait aux informations sémantiques individuelles non situées dans le temps. Ce « Self à long terme », composante sémantique de la mémoire autobiographique serait en interaction à la fois avec le système de mémoire épisodique et le « Self de travail ». Le système de mémoire épisodique, deuxième système constitutif de la mémoire autobiographique, représenterait la composante épisodique et serait associé à l'imagerie mentale. A ce titre, il permettrait de faire émerger des détails sensoriels, perceptifs, cognitifs et affectifs liés à un événement précis situé dans un cadre spatio-temporel particulier. Enfin le dernier système impliqué, le « Self de travail », serait constitué par un ensemble complexe de processus de contrôle exécutif dirigés par les buts actuels du sujet. De cette manière, le « Self de travail » influencerait la récupération des connaissances autobiographiques en modulant l'accessibilité de certaines représentations selon les objectifs de l'individu au moment présent.

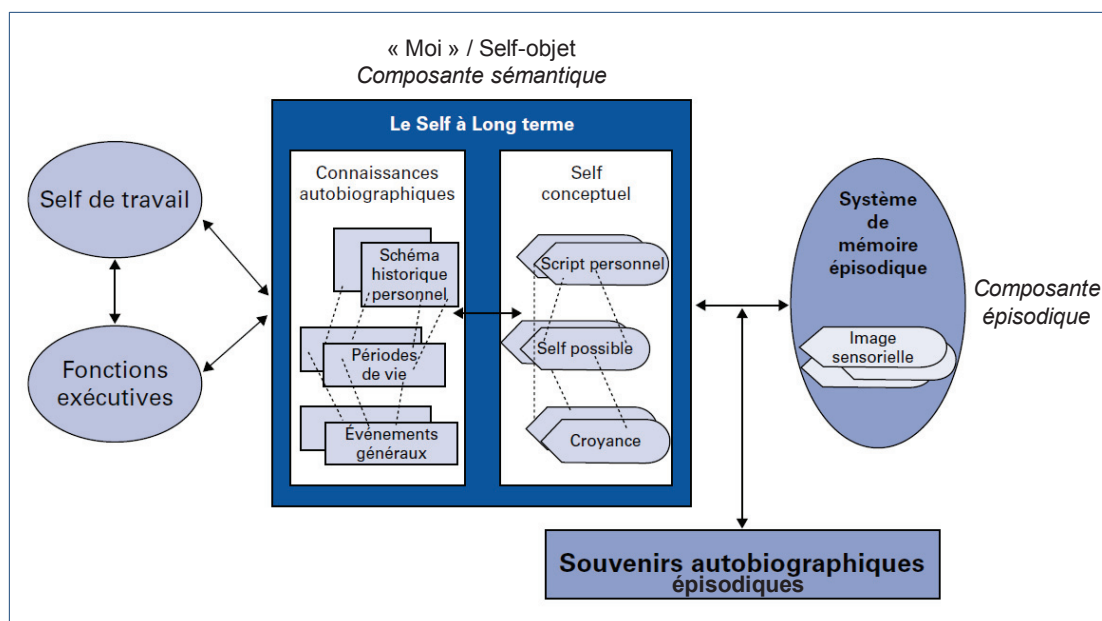


Figure 10 : Modèle cognitif de la mémoire autobiographique de Conway : le « Self memory system ». Adaptée d'après Duval et al 2007.

D'après ce modèle proposé par Conway et collaborateurs la reconstruction d'un souvenir autobiographique épisodique serait liée à l'association temporaire entre des connaissances sémantiques personnelles et des éléments perceptivo-sensoriels sous-tendus par le système de mémoire épisodique (Conway 2005). Contrairement à la

conception de Tulving, la remémoration consciente d'un évènement et le sentiment de reviviscence qui lui est associé n'implique pas uniquement la mémoire autobiographique épisodique (Tulving 2002). L'accès à un souvenir autobiographique épisodique serait sous l'influence de fonctions exécutives et dépendrait à la fois des composantes épisodique et sémantique de la mémoire autobiographique.

2. Corrélats neuronaux

La complexité de la mémoire autobiographique, notamment par son lien avec le soi, et la multiplicité des composantes qui la définissent en font un phénomène particulièrement compliqué à étudier de manière écologique en laboratoire. Toutefois, de nombreuses études en neuroimagerie ont cherché à mettre en évidence les corrélats neuronaux de cette mémoire si caractéristique (pour une revue voir Cabeza et St Jacques 2007). L'ensemble de ces études expérimentales a permis de distinguer des réseaux cérébraux distincts sous-tendant, entre autres, les mécanismes de recherche et de récupération des informations autobiographiques.

Svoboda et collaborateurs ont repris les données issues de 24 études de neuroimagerie portant sur la mémoire autobiographique épisodique afin de réaliser une méta-analyse de ces dernières (Svoboda, McKinnon, et Levine 2006a). Cette méta-analyse répertorie pour chacune des études incluses les différentes régions rapportées pour être activées lors du rappel de souvenirs personnels. Les auteurs ont ainsi pu confronter les différents résultats obtenus et de ce fait, isoler les réseaux neuronaux spécifiques liés à la remémoration d'un épisode autobiographique particulier. Un premier réseau cérébral fondamental à l'expression de la mémoire autobiographique a pu être déterminé grâce à cette méta-analyse et comprendrait les cortex préfrontaux médian et ventrolatéral, les cortex temporaux médian et latéral, la jonction temporopariétale, le cortex cingulaire postérieur, le cortex rétrosplénial et le cervelet (*Figure 11*). Ces régions étant les plus fréquemment activées lors de la récupération d'un évènement personnel représenteraient le réseau clé de la mémoire autobiographique. A ce réseau principal de la mémoire autobiographique, Svoboda et collaborateurs y adjoignent deux autres réseaux : les réseaux secondaire et tertiaire. Le réseau autobiographique secondaire serait recruté de façon moins courante et serait composé du cortex préfrontal dorso-latéral, des cortex frontaux supérieurs médian et latéral, du cortex cingulaire antérieur, des cortex orbitofrontal médian, temporopolaire et occipital, du thalamus et de l'amygdale (*Figure 11*). Enfin, le réseau autobiographique tertiaire serait, selon les auteurs, rarement engagé et rassemblerait des structures variées telles que le cortex moteur, le précuneus, l'insula

ou encore les ganglions de la base (*Figure 11*). Néanmoins, il est important de souligner que la participation des réseaux secondaire et tertiaire dans l'organisation de la mémoire autobiographique dépendrait de plusieurs facteurs et varierait notamment en fonction des processus mnésiques impliqués, du type de modalité sensorielle mise en jeu ou encore de l'impact émotionnel du souvenir.

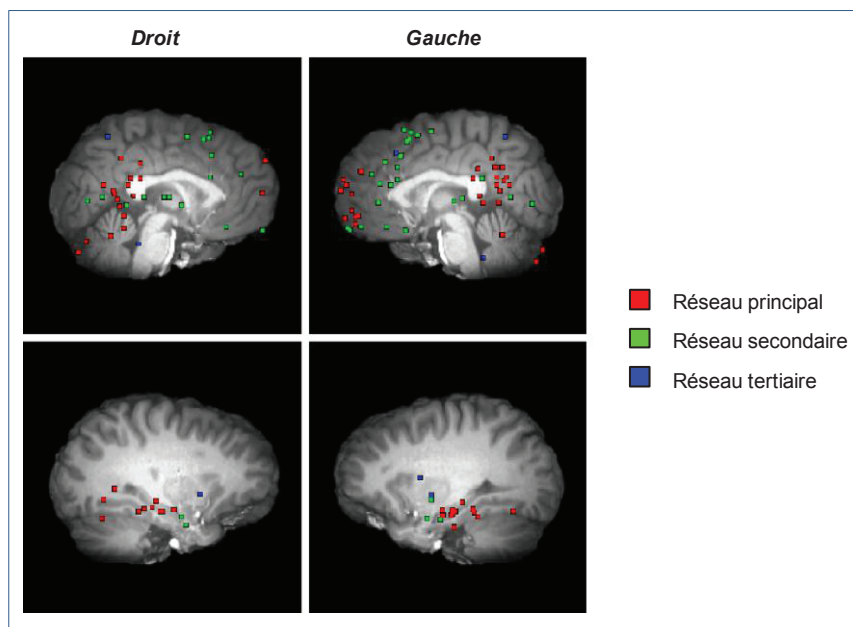


Figure 11 : Activations obtenues lors de rappel de souvenirs autobiographiques. Ces pics d'activation sont rapportés d'après les 24 études de la méta-analyse et permettent de distinguer trois réseaux impliqués dans la mémoire autobiographique. D'après Svoboda et al 2006.

Les multiples études de neuroimagerie ainsi que la méta-analyse associée ont permis d'esquisser un vaste réseau neuronal mobilisé par la mémoire autobiographique épisodique. Toutefois, le rôle de chacune des régions cérébrales impliquées reste encore à déterminer. En effet, la mémoire autobiographique met en oeuvre des processus cognitifs complexes et variés. Il a notamment été montré que la récupération d'éléments autobiographiques impliquait des procédés généraux de recherche et de contrôle des informations mais était également en lien avec des mécanismes de référence à soi. Cabeza et St Jacques ont donc cherché, dans leur revue de la littérature, à organiser les principales structures cérébrales citées dans les études selon les tâches cognitives qu'elles assuraient au sein de la mémoire autobiographique (Cabeza et St Jacques 2007a). En premier lieu, il semble que l'activité du cortex préfrontal possède une importance particulière pour la mémoire autobiographique. Ainsi, la recherche et le contrôle des données seraient liés au cortex préfrontal latéral tandis que le processus de référence à soi impliquerait l'activité du cortex préfrontal médian (*Figure 12*). D'autres zones cérébrales joueraient également un rôle crucial dans la mémoire autobiographique : à l'exemple, de l'hippocampe et du cortex rétrosplénial en lien avec la remémoration de souvenirs autobiographiques. Quant à la composante émotionnelle de la mémoire

autobiographique elle serait représentée par l'amygdale tandis que l'imagerie visuelle accompagnant l'évocation d'un souvenir personnel serait, entre autres, sous-tendue par le précuneus et le cuneus (*Figure 12*).

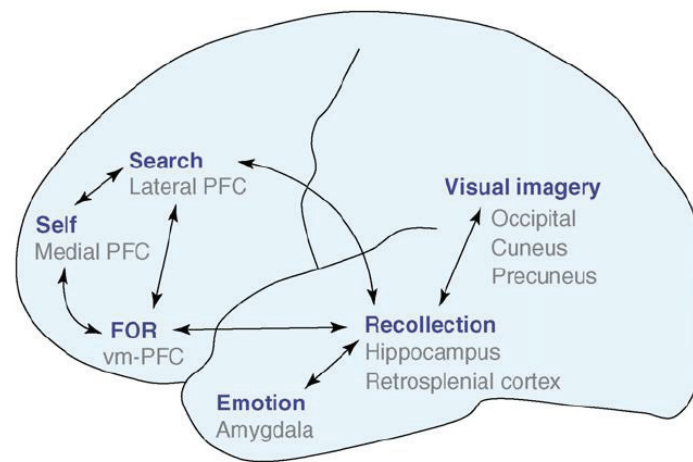


Figure 12 : Les différentes composantes de la mémoire autobiographique et les structures cérébrales associées : (a) les processus de recherche et de contrôle des informations seraient supervisés par le cortex préfrontal latéral, (b) les mécanismes de référence à soi seraient sous-tendus par le cortex préfrontal médian, (c) la remémoration du souvenir autobiographique mettrait en jeu l'hippocampe et le cortex rétrosplénial, (d) la composante émotionnelle serait assurée par l'activité de l'amygdale, (e) l'imagerie visuelle prendrait forme au sein de régions occipitales, le précuneus et le cuneus, (f) le sentiment d'exactitude du souvenir évoqué (FOR : « *Feeling of Rightness* ») impliquerait le cortex préfrontal ventro-médian. *D'après Cabeza et St Jacques 2007.*

Abbréviations et traductions : FOR : « *Feeling of Rightness* », sentiment d'exactitude ; PFC : cortex préfrontal ; vm-PFC : cortex préfrontal ventro-médian.

II. Un trouble de la conscience : le coma et l'éveil de coma

Grâce aux avancées de la médecine et aux progrès techniques, notamment dans la pratique de la réanimation et des soins intensifs, le nombre de personnes qui survivent à des dommages cérébraux importants ne cesse d'augmenter. Suite à une atteinte cérébrale sévère, les patients peuvent traverser différents états cliniques avant de reprendre ou non conscience. Ces états de conscience altérée sont constitués d'une phase aigüe, le coma, à laquelle font suite des stades supérieurs de conscience regroupés sous le terme d'éveil de coma.

Les étiologies d'apparition d'un coma sont nombreuses et très variées. Dans le cadre clinique, deux types de coma sont principalement décrits, le coma traumatique et le coma non traumatique. Le coma traumatique fait suite à un choc céphalique sévère ou traumatisme crânien. Ce dernier provoque des lésions cérébrales importantes pouvant être focalisées ou diffuses et constitue une des causes les plus répandues de coma. Les comas non traumatiques regroupent l'ensemble des comas dus à une cause autre que traumatique, notamment les comas toxique, métabolique ou encore méningé. Le coma toxique est un des comas non traumatiques le plus fréquent et est secondaire à une intoxication à des substances diverses, telles que l'alcool, des psychotropes ou des toxiques industriels puissants. Parmi les comas non traumatiques, le coma post-anoxique représente la troisième cause de coma après les traumatismes et les intoxications. En effet, environ 80 % des patients qui survivent à un arrêt cardiaque avec une réanimation cardio-pulmonaire présenteront un coma (Püttgen et Geocadin 2007). De manière générale, le coma peut être la conséquence d'une altération directe du système d'éveil mais peut également être dû à un processus plus diffus affectant l'ensemble du cerveau (cortex et/ou substance blanche). La sortie du coma est le plus souvent rapide, en particulier après un traumatisme crânien. Néanmoins, dans certains cas, l'évolution est plus lente et les patients s'engagent alors dans une phase d'éveil.

Dans une première partie, seront décrites les caractéristiques des différents états de conscience altérée puis dans une seconde seront exposés les outils d'évaluations du niveau de conscience employés en routine clinique. Enfin, dans une dernière partie, seront abordées les multiples études neurophysiologiques réalisées chez des patients avec un trouble de la conscience et menées dans le cadre de la recherche.

A. Caractérisation des différents états de conscience altérée

1. Le coma

Le coma a été défini par Plum et Posner en 1982 comme étant un « état pathologique lié à une perturbation grave et prolongée de la vigilance et de la conscience » (Plum et Posner 1982). Cet état qualifié d'« état de non réponse » représente l'état d'altération de la conscience le plus sévère après la mort cérébrale. D'un point de vue clinique, cet état est caractérisé par une absence complète d'éveil qu'il soit spontané ou consécutif à des sollicitations extérieures. Ce défaut d'éveil, dû à l'inactivité de la formation réticulée activatrice ascendante, se traduit comportementalement par une fermeture permanente des yeux et par une absence de réponses motrices ou verbales suite à une commande ou à des stimulations sensorielles. Le patient en état de coma n'ouvre pas les yeux ni spontanément ni après une stimulation. Il n'émet aucun son et n'obéit à aucun ordre verbal. Enfin, aucune réponse volontaire et consciente n'est observée chez ces patients, seule persiste une activité réflexe (American Congress of Rehabilitation Medicine 1995).

Cet état de coma, pouvant durer de quelques jours à plusieurs semaines, correspond à la phase aigüe du trouble de la conscience et ne représente par conséquent qu'un état transitionnel. Ce stade transitoire de coma peut, dans un premier temps, aboutir au décès ou à l'éveil complet du patient. Toutefois, dans certains cas, la progression vers l'éveil est plus lente et les patients transitent alors par une phase dite d'éveil (*Figure 13*). Ainsi, suite à cette période de coma, qui généralement n'excède pas 4 semaines, le patient va alors pouvoir évoluer vers des états de conscience supérieurs ; l'évolution vers la chronicité du coma restant exceptionnelle.

Dans certaines rares occasions, l'accident cérébral, à l'origine du coma, provoque une atteinte bilatérale spécifique d'une zone limitée du tronc cérébral, le pont. A la sortie de l'état de coma, les patients présentent une paralysie complète, exception faite de la motricité oculaire pour la plupart d'entre eux. En revanche, l'état de conscience et les fonctions cognitives du patient sont intacts bien que partiellement altérés chez certains. Cet état neurologique singulier dans lequel le patient est éveillé et conscient a pris le nom de « syndrome d'enfermement » ou « syndrome de verrouillage » et est connu en anglais sous le terme de « *Locked-in syndrome* » (LIS). La classification de Bauer et collaborateurs déterminent trois niveaux de LIS distincts selon l'étendue du handicap

moteur : le LIS dit classique est caractérisé par une immobilité complète à l'exception des mouvements verticaux du regard et les mouvements des paupières ; le LIS incomplet s'accompagne d'une motricité volontaire plus large (mouvements de la tête, des membres supérieurs ou inférieurs) ; et enfin le LIS complet implique une immobilité totale y compris de la motricité oculaire (Bauer, Gerstenbrand, et Rumpl 1979).

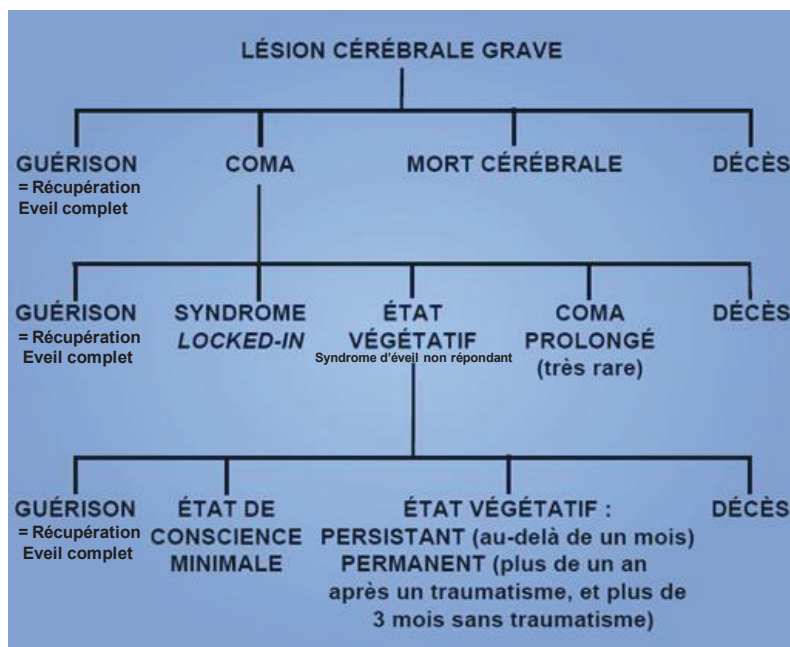


Figure 13 : Les différents états de conscience altérée. D'après Laureys et al. 2004.

2. Les éveils de coma

2.1. Etat Végétatif

L'état végétatif (EV) survient en moyenne 2 à 4 semaines après l'apparition de l'état de coma et constitue le repère habituel du début de la phase d'éveil (Figure 13). Cet état se distingue du coma par la présence d'épisodes dits d'éveil comportemental pendant lesquels le patient garde les yeux ouverts alors même qu'aucun signe de conscience n'est observé, ce qui a valu à cet état la dénomination d' « état de veille sans conscience ». Si le rétablissement d'un certain niveau de vigilance est effectivement caractéristique de cet état, le niveau de conscience demeure quant à lui indéterminé et aucun indice d'émergence de la conscience n'est présent. En effet, le patient ne répond pas à la commande verbale et, s'il peut émettre des grognements, il ne produit aucun mot. Dans certains cas, des comportements involontaires et inadaptés, tels que des rires ou des pleurs peuvent être observés. Ces comportements ne reflèteraient pas des signes de conscience mais traduiraient plutôt une activité réflexe (Working Party of the Royal

College of Physicians of London 2003). Un patient en EV ne démontre donc aucun signe de conscience, ni de lui-même, ni de son environnement.

En revanche, les patients en EV présentent des périodes de veille comportementale avec ouverture des yeux, alternées à de longues phases de fermeture des yeux associées à une absence d'activité musculaire. Ces cycles d'ouvertures et de fermetures des yeux ont été apparentés à la reprise d'un cycle veille/sommeil, a minima d'un point de vue comportemental. Toutefois, même si la majorité des études font état d'une préservation comportementale du cycle veille/sommeil chez la plupart des patients en EV, la correspondance entre ces cycles d'ouvertures et fermetures des yeux et des changements dans l'activité cérébrale n'est pas évidente (de Biase et al. 2014; Cologan et al. 2013; Malinowska et al. 2013; Landsness et al. 2011). La transition de l'état de veille à celui de sommeil, déterminée cliniquement par la fermeture des yeux, ne semble pas être accompagnée de fluctuations au sein de l'activité cérébrale ni des signes électrophysiologiques caractéristiques. Le rétablissement d'un cycle veille/sommeil n'est donc pas clairement affirmé et reste un sujet encore débattu au sein de la communauté scientifique.

L'ouverture spontanée des yeux, reflet comportemental de la récupération d'un certain niveau de vigilance, témoigne de la restauration des mécanismes d'éveil dépendants du tronc cérébral et en particulier de la formation réticulée activatrice ascendante. L'EV implique souvent une altération globale du cortex ou, dans certains cas, une lésion thalamique bilatérale avec préservation de la substance réticulée (The Multi-Society Task Force on PVS 1994). La conservation fonctionnelle du tronc cérébral permet également le maintien des fonctions autonomes telles que la régulation cardiovasculaire, la thermorégulation et les fonctions respiratoires.

Cette préservation du système nerveux végétatif a d'ailleurs directement inspiré le qualificatif de « végétatif » utilisé pour définir cet état de conscience. Cependant, ce terme de végétatif possède une connotation péjorative qui fait écho à une notion de chronicité et de fatalité quant à l'état du patient. C'est pourquoi, afin de réduire le sentiment négatif associé à cette terminologie mais également dans le but de donner une définition se rapprochant davantage de la réalité clinique et comportementale, il a récemment été renommé « syndrome d'éveil non répondant » (ou « *Unresponsive Wakefulness Syndrome* ») (Laureys et al. 2010).

Ce syndrome d'éveil non répondant peut représenter un état transitoire vers une récupération progressive du patient et mener à un état de conscience minimale. A l'inverse, la situation clinique du patient peut stagner, ce syndrome peut alors se

pérenniser et conduire à la chronicité. Jennett définit en 1975 le terme d'état végétatif persistant pour désigner la persistance d'un état végétatif à partir du premier mois qui suit la phase de coma (Jennett, Teasdale, et Knill-Jones 1975). Actuellement, l'appellation d'« état végétatif persistant » qui dérive directement de la traduction princeps de Jennett tend à être abandonnée en raison de son caractère anticipé de pronostic défavorable. Dorénavant, les praticiens utilisent plus volontiers le terme d'« état végétatif permanent » pour qualifier l'installation d'un état végétatif lorsque que celui-ci persiste au-delà de 3 mois si la lésion cérébrale est d'origine non traumatique et au-delà de 12 mois en cas d'étiologie traumatique. Il est important de souligner le fait que l'adjectif « permanent » comporte un caractère pronostique négatif réfutable et identifie le moment où la récupération d'un état de conscience est hautement improbable mais pas impossible.

2.2. Etat de conscience minimale

L'état de conscience minimale (ECM), correspondant à l'état dit pauci-relationnel dans les pays francophones, a été décrit pour la première fois par Giacino et collaborateurs en 2002 (Giacino et al. 2002). Comme indiqué par l'appellation même de cet état de conscience, ce dernier se caractérise par la réapparition d'un certain degré de conscience que ce soit de soi-même ou de l'environnement. Cette reprise partielle de la conscience se manifeste cliniquement par des comportements, parfois incohérents, mais néanmoins reproductibles et soutenus qui se distinguent des mouvements réflexes (Giacino et al. 2002). Les comportements réalisés par le patient peuvent être une localisation des stimulations nociceptives, une fixation ou une poursuite visuelle ou encore une réponse à des commandes simples telles que « fermer les yeux » ou « serrer la main ». Le patient peut également communiquer de manière élémentaire, et ceci verbalement ou gestuellement, même si ses réponses ne sont pas toujours adaptées. Enfin, contrairement aux patients en EV, un patient en ECM peut manifester des comportements émotionnels adaptés. La présence d'un seul de ces critères suffit à établir le diagnostic d'état de conscience minimale. Il est néanmoins important de souligner que ces réponses sont souvent fluctuantes d'un jour à l'autre ou même selon le moment de la journée. De plus, une sollicitation importante et répétée est parfois indispensable avant d'obtenir une réponse claire.

Devant la large gamme d'états cliniques regroupés sous l'appellation d'état de conscience minimale, ce dernier a récemment été scindé en deux sous-catégories, nommées ECM- et ECM+ (Bruno et al. 2011). L'ECM- est caractérisé par des réponses

comportementales de bas niveau telles que la fixation ou la poursuite visuelle, la localisation de stimuli nociceptives ou encore des comportements émotionnels appropriés. L'ECM+ se définit par des réponses comportementales de haut niveau comme un suivi correct des consignes, une verbalisation intelligible ou la mise en place d'un code de communication oui/non basé sur des réponses verbales ou gestuelles.

Cet état de conscience minimale constitue un état transitoire dans le contexte d'une dynamique d'éveil favorable et la sortie de cet état signe le point de départ du recouvrement de la conscience (*Figure 13*). Il est considéré en pratique clinique qu'il y a émergence de l'ECM, lorsque le patient est capable d'utiliser un système de communication de façon cohérente et/ou plusieurs objets de manière adéquate (Giacino et al. 2002; Taylor et al. 2007). Toutefois, cette sortie de l'ECM est un indice purement clinique. En effet, la récupération de la conscience suit un continuum et sa limite supérieure n'est donc pas fixe.

B. Les outils d'évaluation clinique

Chez les patients en état de conscience altérée, la précision et la fiabilité du diagnostic clinique sont primordiales. En effet, de ce diagnostic dépendra des décisions thérapeutiques importantes, qu'elles soient chirurgicales ou médicales. En outre, déterminer avec précision la sévérité de l'altération de conscience permet non seulement d'établir un pronostic vital et fonctionnel mais également de suivre plus efficacement l'évolution clinique des patients présentant des lésions cérébrales et ainsi d'optimiser l'utilisation des ressources disponibles. L'établissement du diagnostic constitue donc chez cette population de patients un élément critique à la base de la prise en charge.

Pour autant, l'évaluation clinique chez les patients présentant un trouble sévère de la conscience est particulièrement délicate, du fait même de leur état de conscience altérée qui limite considérablement la portée de l'examen neurologique. En outre, la situation clinique de ces patients est sujette à d'importantes variations selon le moment de la journée, la fatigabilité ou l'état physique général. Elaborer un diagnostic solide dans ces conditions particulièrement complexes et instables semble donc être un véritable défi présentant, en outre, de profondes conséquences sur le devenir du patient.

L'évaluation du niveau de conscience du patient repose essentiellement sur des critères cliniques. Pour certains centres hospitaliers, les critères pris en compte se limitent à l'étiologie du coma, à un bilan des dommages cérébraux établi sur la base d'examens structurels anatomiques et à une évaluation comportementale subjective réalisée de façon régulière (comportements spontanés, réactivité aux stimulations sensorielles, réponses comportementales à la commande verbale).

En revanche, dans de nombreux services hospitaliers, l'utilisation d'outils standardisés élaborés est intégrée dans la pratique clinique et permet d'augmenter la reproductibilité et la finesse des observations cliniques et permettrait ainsi de construire un diagnostic plus robuste. Deux grandes catégories d'outils cliniques sont couramment employées chez les patients en état de conscience altérée : les échelles comportementales et les outils neurophysiologiques.

1. Les échelles comportementales

Les échelles comportementales constituent la méthode principale pour détecter la conscience au chevet du patient (Majerus et al. 2005). Leur mode opératoire partage un principe commun, l'étude des manifestations comportementales après une stimulation sensorielle. En effet, il est admis que les signes d'émergence de conscience en phase

d'éveil sont essentiellement observés en réponse à des modifications de l'environnement. Certaines de ces échelles sont utilisées préférentiellement en réanimation pendant le stade de coma alors que d'autres, orientées vers l'évaluation de l'état végétatif et de l'état de conscience minimale, sont plus volontiers employées au sein des unités de rééducation post-réanimation.

1.1. La Glasgow Coma Scale (GCS)

L'échelle comportementale appelée la « *Glasgow Coma Scale* » (GCS) a été créée dans les années 70 et représente une des plus anciennes échelles encore utilisées aujourd'hui (Teasdale et Jennett 1974; Teasdale 1975). L'élaboration de cette échelle se fonde sur l'idée, partagée par ses concepteurs, que puisqu'il semble difficile voire impossible de délimiter exactement les états conscients de l'état de coma, il serait donc plus pertinent de s'attacher à évaluer les états de conscience pris dans leur ensemble. L'emploi de cette échelle constitue une étape majeure dans l'évaluation clinique des patients en état de conscience altérée, évaluation jusqu'à alors réalisée sur la base d'une classification graduelle descriptive et assez imprécise des différents troubles de la conscience. Les objectifs de la mise en place d'une telle échelle étaient donc de proposer un moyen d'évaluation fiable et précis, reposant sur des items simples aux définitions claires, non ambiguës et aisément traduisibles, et pouvant être appliqué facilement par tout médecin mais également par l'ensemble du personnel paramédical. La GCS a initialement été construite pour l'évaluation des états de conscience altérée faisant suite à un traumatisme crânien mais fut ensuite validée pour les patients souffrant d'une altération de la conscience d'origine non traumatique.

Actuellement, la GCS représente l'échelle de référence pour estimer les troubles de la conscience durant le stade de coma et s'utilise donc le plus souvent dans la phase aiguë de la prise en charge du patient. La GCS repose sur l'évaluation distincte de trois aspects de la réaction comportementale en réponse à la stimulation ou effectuée de manière spontanée : la réponse motrice, la réponse verbale et l'ouverture des yeux (*Figure 14*). Chacune de ces trois réactions est notée d'après la meilleure réponse comportementale observée. Les scores obtenus pour les trois sous-échelles sont additionnés et constituent le résultat final de la GCS. Ainsi, le score global sera représenté par une valeur allant de 3 (coma profond) à 15 (état de conscience normal). Malgré l'absence de consensus à propos de la frontière séparant le coma des autres états de conscience altérée, il est généralement

admis qu'un patient est considéré dans le coma lorsque son score à la GCS est inférieur à 8 (pour une revue voir Tasseau et al. 2002).














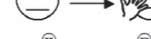



E: Ouverture des yeux	Non évaluable	C	
	Spontanée	4	
	Au bruit	3	
	A la douleur	2	
	Jamais	1	
V: Réponse verbale	Non évaluable	T	
	Orientée	5	
	Confuse	4	
	Inappropriée	3	
	Incompréhensible	2	
	Rien	1	
M: Réponse motrice	Obéit	6	
	Orientée	5	
	Evitement	4	
	Flexion stéréotypée	3	
	Extension stéréotypée	2	
	Rien	1	

Figure 14 : La « Glasgow Coma Scale ». D'après Ledoux et al 2008.

Si la GSC reste à ce jour l'échelle d'évaluation la plus couramment utilisée en pratique clinique, elle est néanmoins l'objet de nombreuses critiques. La première concerne l'utilisation de la sommation des sous-échelles (Jagger, Jane, et Rimel 1983). En effet, l'adoption du score global comme principal paramètre de détermination de l'état de conscience entraîne une perte d'information lors de l'évaluation individuelle (Teoh et al. 2000). L'addition des différentes sous-échelles masque souvent l'hétérogénéité observée au niveau de ces dernières et un seul score global peut refléter des comportements et des états de conscience très variés. Le score sommé est davantage influencé par la réponse motrice que par les deux autres composantes (Bhatty et Kapoor 1993). En effet, la somme des composantes motrice, verbale et visuelle est liée à une pondération accordant plus d'importance à la réponse motrice (six points) par rapport à l'ouverture des yeux (quatre points) et la réponse verbale (cinq points) (Ledoux et al. 2008). Il apparaît dès lors essentiel, sur le plan clinique, de communiquer l'échelle de Glasgow en donnant ses trois composantes plutôt qu'en utilisant uniquement leur

somme. Aussi, son utilisation pose problème chez les patients ventilés, situation courante chez les patients en état de conscience altérée. En effet, dans cette circonstance, il n'est pas possible d'évaluer la composante verbale de l'échelle et dès lors l'information fournie s'en trouve tronquée (Moskopp, Stähle, et Wassmann 1995). De plus, l'échelle de Glasgow manque de finesse pour détecter des changements plus subtils de l'état de conscience. Les mouvements oculaires n'étant pas pris en compte comme activité volontaire, un patient en ECM ne sera pas détecté si les premiers signes de conscience sont des mouvements de suivi du regard. Un autre aspect qui fait défaut dans l'échelle de Glasgow est le fait qu'elle n'envisage pas l'évaluation du tronc cérébral. Cette limitation entraîne une perte d'information non négligeable dans le pronostic des patients cérébro-lésés. Pour pallier à ce défaut, une adaptation de l'échelle de Glasgow appelée l' « échelle de Glasgow-Liège » a été mise au point et ajoute l'évaluation en cinq niveaux des réflexes du tronc cérébral (Born et al. 1982).

Les différentes faiblesses de cette échelle et notamment son manque de sensibilité pour discerner des modifications fines du niveau de conscience en font une échelle peu adaptée à la phase d'éveil. En effet, il apparaît difficile, sur la base du score à la GCS, de distinguer l'état végétatif de l'état de conscience minimale étant donné qu'un seul des critères marquant l'évolution d'un état à l'autre est évalué (la réponse à la commande verbale). Néanmoins, la GCS demeure un outil d'évaluation incontournable grâce en particulier à sa grande facilité d'utilisation et à une bonne fiabilité (taux de concordance entre observateurs et fidélité test-retest pour un même observateur élevés). En outre, son intérêt clinique n'est plus à démontrer au cours de la phase initiale du coma.

1.2. La Full Outline of UnResponsiveness scale (FOUR)

La « *Full Outline of UnResponsiveness* » (FOUR) a été développée pour remplacer la GCS lors de l'évaluation aux soins intensifs de patients sévèrement cérébro-lésés (Wijdicks et al. 2005). Une version française a été élaborée et validée en 2009 par Weiss et collaborateurs (Weiss et al. 2009). Cette échelle vise à remédier à certaines limites de la GCS en offrant, à la fois, une évaluation des réponses visuelle et motrice à une stimulation, mais également un examen de la respiration et du fonctionnement du tronc cérébral.

L'acronyme FOUR se réfère aux diverses composantes de l'échelle, au nombre de quatre (la réponse visuelle, la réponse motrice, les réflexes du tronc cérébral et la

respiration) mais fait également référence au nombre maximum de points attribués à chaque composante (*Figure 15*). Le score total, somme des scores les plus élevés obtenus pour chacune des quatre composantes, peut donc varier de 0 à 16. Lorsque celui-ci est de 0, le diagnostic de mort cérébrale est évoqué.

Comparativement à la GCS et au-delà du gain d'informations cliniques apporté par les deux composantes supplémentaires que sont les réflexes du tronc cérébral et l'appréciation de la respiration, des changements ont également été amenés en ce qui concerne l'évaluation des réponses visuelle et motrice. En effet, à la différence de la GCS, la FOUR évalue les mouvements de suivi de regard qui ont été décrits comme étant le signe le plus courant du passage de l'état végétatif à l'état de conscience minimale. Pour ce qui est de la réponse motrice, la FOUR incorpore des changements mineurs en proposant de nouvelles commandes verbales (fermer le poing, lever le pouce en l'air ou encore faire le signe « V » de la paix) et en ajoutant la notion de mal épileptique connu pour être un indice robuste de mauvais pronostic. La dernière modification majeure de la FOUR par rapport à la GCS est l'élimination de la composante verbale, difficilement évaluable chez des patients parfois incapables de parler en raison, par exemple, de l'intubation.

E	Réponse visuelle
4	Fermeture des yeux sur commande (au moins deux fois sur trois) ou poursuite visuelle d'un doigt ou objet (au moins trois fois). Si les yeux sont fermés, ils sont ouverts par l'examineur. Les mouvements d'un œil suffisent. Si la poursuite visuelle est absente horizontalement elle doit être évaluée verticalement (<i>locked-in syndrome</i>)
3	Yeux ouverts sans poursuite visuelle volontaire
2	Ouverture des yeux au bruit
1	Ouverture des yeux à la douleur
0	Pas d'ouverture des yeux à la douleur
M	Réponse motrice
4	Lève le pouce en l'air, ferme le poing ou fait le signe « V » de la paix sur commande (au moins un des trois avec la meilleure main)
3	Localisation de la douleur (touche la main après compression de l'articulation temporomandibulaire ou du nerf supraorbitaire)
2	Réponse en flexion (normale ou stéréotypée) à la douleur (compression du lit de l'ongle)
1	Réponse en extension stéréotypée
0	Pas de réponse motrice ou myoclonies si état de mal épileptique
B	Réflexes du tronc cérébral
4	Réflexes pupillaires et cornéens présents (laisser tomber deux à trois gouttes de liquide physiologique sur la cornée d'une hauteur de plus ou moins 15 cm)
3	Mydriase fixe unilatérale
2	Réflexes pupillaires ou cornéens absents
1	Réflexes pupillaires et cornéens absents
0	Réflexes pupillaires et cornéens et de toux absents (utiliser le système d'aspiration trachéale)
R	Respiration
4	Respiration spontanée régulière
3	Respiration spontanée Cheyne-Stokes
2	Respiration spontanée irrégulière
1	Respiration assistée (déclenche le respirateur)
0	Respiration contrôlée ou apnée (envisager d'effectuer le test d'apnée standard)

Figure 15 : La « Full Outline of UnResponsiveness ».
D'après Ledoux et al 2008.

L'échelle FOUR constitue une alternative intéressante à la GCS dans la mesure où elle permet une évaluation simple mais plus fine des états de conscience altérée (Ledoux et al. 2008). Ainsi cette échelle permet de détecter un patient en état de conscience minimale sur la base de deux indices distincts : la réponse à la commande et le suivi du regard. Cette échelle permettrait donc de distinguer plus facilement l'état végétatif de l'état de conscience minimale. Cependant, cette échelle ne couvre pas la totalité des critères associés à l'état de conscience minimale, c'est pourquoi son usage spécifique pour le diagnostic différentiel entre état végétatif et état de conscience minimale n'est pas recommandé. Enfin, la FOUR constitue une échelle fiable avec une bonne variabilité inter-examineur (Weiss et al. 2009). Malgré ses nombreux avantages cette échelle ne parvient pas s'imposer face à la GCS et demeure peu utilisée. Ceci pourrait notamment s'expliquer par le fait qu'elle soit plus complexe et donc utilisable moins aisément par l'ensemble du personnel médical et également par une durée de passation relativement longue.

1.3. La Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R)

La « *Coma Recovery Scale-Revised* » (CRS-R) (Giacino, Kalmar, et Whyte 2004) a été élaborée spécifiquement pour distinguer les patients en EV de ceux en ECM et également pour identifier les patients émergeant de cet état de conscience minimale. Cette échelle, validée en langue anglaise et française, constitue la version révisée d'une première échelle créée en 1991 (Giacino et al. 1991).

La CRS-R, reconnue internationalement, est aujourd'hui couramment employée en pratique clinique durant la phase d'éveil que ce soit pour des patients en stade subaigu ou chronique. De la même façon que la GCS, mais de manière plus détaillée et précise, la CRS-R évalue les modalités visuelle, auditive et motrice. A l'évaluation de ces trois modalités, s'ajoutent les aspects oro-moteurs et verbaux, la communication et l'éveil (*Figure 16*). Cette échelle est composée de 29 items répartis en six sous-échelles (visuelle, auditive, motrice, oro-motrice/verbale, communication et éveil). Pour chacune de ces six-échelles, les items respectent un ordre décroissant, c'est-à-dire que le plus haut score se rapporte aux activités comportementales les plus complexes. A l'opposé, un score de 0 représente une absence de réponse. Chaque item d'évaluation est défini par une méthode générale et des consignes de cotations claires. Lors de l'évaluation, le score comportemental le plus haut obtenu est attribué pour chacune des six sous-échelles afin de déterminer un score global compris entre 0 et 23.

A l'issue de la passation, il est nécessaire de se reporter aux comportements observés pour chacune des sous-échelles indépendamment, dans le but de déterminer à quel état de conscience altérée appartient le patient : état végétatif, état de conscience minimale ou émergence de l'état de conscience minimale. En effet, l'apparition de certaines activités comportementales, correspondant à des items particuliers, atteste d'un état de conscience minimale alors que d'autres témoignent de l'émergence de l'ECM. Néanmoins, certains auteurs prennent en compte essentiellement le score global et l'associe à un état de conscience altérée spécifique, ainsi un score de 9/23 marquerait la lisière entre l'EV et l'ECM tandis que la limite entre ECM et émergence de l'ECM se situerait à 21/23 (Oujamaa et al. 2012). Il est toutefois important de souligner qu'il est recommandé de retenir le score de chaque sous-échelle plutôt que le score global pour distinguer l'état végétatif de l'état de conscience minimale et de l'émergence de l'état de conscience minimale. De plus, tout comme pour la GCS, la sommation des sous-échelles entraîne une perte d'information au niveau individuel et un même score général peut rassembler des états de conscience très divers.

Fonction auditive

- 4 – Mouvements systématiques sur demande^b
- 3 – Mouvements reproductibles sur demande^b
- 2 – Localisation des sons
- 1 – Réflexe de sursaut au bruit
- 0 – Néant

Fonction visuelle

- 5 – Reconnaissance des objets^b
- 4 – Localisation des objets : atteinte^b
- 3 – Poursuite visuelle^b
- 2 – Fixation^b
- 1 – Réflexe de clignement à la menace
- 0 – Néant

Fonction motrice

- 6 – Utilisation fonctionnelle des objets^a
- 5 – Réaction motrice automatique^b
- 4 – Manipulation d'objets^b
- 3 – Localisation des stimulations nociceptives^b
- 2 – Flexion en retrait
- 1 – Posture anormale stéréotypée
- 0 – Néant/Paralysie flasque

Fonction oromotrice/verbale

- 3 – Verbalisation intelligible^b
- 2 – Vocalisation/Mouvements oraux
- 1 – Réflexes oraux
- 0 – Néant

Communication

- 2 – Fonctionnelle : précise^a
- 1 – Non fonctionnelle : intentionnelle^b
- 0 – Néant

Éveil

- 3 – Attention
- 2 – Ouverture des yeux sans stimulation
- 1 – Ouverture des yeux avec stimulation
- 0 – Aucun éveil

^a Indique la sortie progressive de l'état de conscience minimale.

^b Indique un état de conscience minimale.

Figure 16 : La « Coma Recovery Scale-Revised ».
D'après Schnakers et al 2004.

Cette échelle ordinale organisée hiérarchiquement permet de détecter un large panel de réactions comportementales s'étendant des activités purement réflexes à des comportements manifestement conscients. De par cette complète évaluation, la CRS-R constitue l'échelle la plus sensible pour diagnostiquer les patients en état de conscience minimale et les différencier ainsi des patients en état végétatif (Caroline Schnakers et al. 2008). De plus, cette échelle dispose d'un protocole standardisé et de procédures de notations précises, ce qui contribue considérablement à la fiabilité de cette dernière. Enfin, la CRS-R possède une bonne fidélité test-retest et également une bonne fidélité inter-examineurs et ce quelle que soit la profession des observateurs.

Ces nombreuses qualités font de la CRS-R, d'après les récentes recommandations du congrès américain de réhabilitation médicale, l'échelle de référence pour l'évaluation de la phase d'éveil des patients présentant des troubles de la conscience (Seel et al. 2010). Deux points importants concernant l'utilisation de la CRS-R sont tout de même à signaler. Le premier est que la passation d'une telle échelle nécessite 30 à 45 minutes et suppose une bonne maîtrise de l'outil. De plus, l'intérêt de la CRS-R réside surtout dans le suivi de l'évolution du score à travers le temps. En effet, les comportements de haut niveau tels que ceux observés chez les patients en état de conscience minimale étant davantage sensibles aux fluctuations, une évaluation isolée ne devrait pas donner lieu à des conclusions fermes quant à l'état de conscience général du patient.

1.4. La Wessex Head Injury Matrix (WHIM)

La « *Wessex Head Injury Matrix* » (WHIM) a été validée en 2000 et repose sur l'évaluation de comportements hiérarchisés du patient en phase d'éveil depuis l'état végétatif jusqu'à la phase de sortie de l'amnésie post-traumatique (Shiel et al. 2000; Majerus, Linden, et Shiel 2000). L'amnésie post-traumatique est une période de longueur variable faisant suite à des troubles sévères de la conscience. Pendant cette période le patient est confus, désorienté et souffre d'amnésies antérograde et rétrograde ; cette phase prend fin avec le retour de la mémoire continue.

L'objectif principal des concepteurs était de créer une échelle fondée sur des comportements élémentaires observés quotidiennement dans la routine clinique. Afin d'ajuster les items utilisés, lors de l'évaluation, au plus près de la réalité comportementale des patients, les auteurs de la WHIM ont mené une première étude préliminaire (Shiel et al. 2000). Cette étude menée chez 88 patients depuis leur admission en soins intensifs et durant toute la phase de récupération a permis en

premier lieu de constituer une liste de 145 comportements types (spontanés ou en réponse à des contextes écologiques courants ou encore en réponse à des stimuli standardisés). De ces 145 comportements, les auteurs ont retenu 58 items qui ont été ordonnés hiérarchiquement selon une séquence de récupération du coma : l'item 1 apparaît avant l'item 2 qui lui-même se manifeste avant l'item 3, etc. Cette séquence de récupération a été déterminée a posteriori à partir de l'évolution de l'échantillon initial de patients. Les items, ainsi agencés et associés à une définition opérationnelle claire, constituent cette échelle graduelle et unidirectionnelle de comportements qu'est la WHIM. Bien qu'élaborer à partir d'une cohorte de patients post-traumatiques, cette échelle a ensuite pu être utilisée chez des patients dont l'étiologie était non traumatique (Majerus, Linden, et Shiel 2000).

Une adaptation de la WHIM a été réalisée par Majerus et collaborateurs et comporte dans sa version actuelle française 62 items (Majerus, Linden, et Shiel 2000). Les items 1 à 15 évaluent les comportements dits primaires, l'item 15 correspondant à une réponse aux ordres simples et marquant donc le passage à l'état de conscience minimale. Les items 16 à 29 quant à elles rendent compte de l'émergence d'une conscience de l'environnement. Enfin, les items 30 à 46 estiment les capacités cognitives et les items 47 à 62 représentent la phase de récupération de la conscience et correspondent à l'émergence du stade d'amnésie post-traumatique, jusqu'à l'item 62 qui signe la sortie de ce stade. Le rang du comportement observé le plus avancé constitue le score à la WHIM.

L'originalité de cette échelle réside dans le fait d'employer des comportements observés à l'état naturel dans la pratique clinique plutôt que des comportements standardisés spécifiques de la phase de test. Cette démarche semble pertinente pour évaluer des patients dont les comportements ne sont pas toujours systématiques et difficilement distinguables et permettrait ainsi d'augmenter les chances de réponses positives. De plus, cette échelle est sensible aux fines variations du niveau de conscience et est adaptée à la phase de récupération pour laquelle les tests cognitifs classiques ne semblent pas appropriés. Enfin, la fidélité au niveau test-retest et entre examinateurs est satisfaisante (Majerus, Linden, et Shiel 2000). La WHIM, complémentaire aux autres échelles, représente un bon outil d'évaluation au quotidien et ce, jusqu'aux différentes étapes de rémission. Il faut néanmoins noter que pour les stades de récupération supérieurs, la durée de passation de l'échelle sera considérablement prolongée.

1.5. Les limites des échelles comportementales

L'ensemble des échelles comportementales est indispensable pour un bon suivi et une intervention adéquate auprès du patient en état de conscience altérée. Cependant, cette méthode d'évaluation de la conscience, qui possède l'avantage d'être simple à mettre en œuvre dans un milieu hospitalier classique, comporte bon nombre de limites.

La limite majeure réside dans la difficulté de différencier un comportement volontaire d'un comportement réflexe. Cette difficulté dans la détermination d'une action volontaire de la part du patient engendre un certain flou dans les interprétations de ces différentes échelles et contribue donc largement aux erreurs de diagnostic. D'autres facteurs, comme des troubles moteurs ou langagiers, la présence d'une trachéotomie, la fluctuation du niveau d'éveil et de vigilance ou encore des réponses comportementales ambiguës rendent les observations cliniques compliquées (Gill-Thwaites 2006). Actuellement, 40% des patients seraient erronément diagnostiqués comme étant en EV alors qu'ils présentent des signes de conscience (Schnakers et al. 2009). Enfin, de nombreuses atteintes cérébrales restreignant drastiquement la capacité de produire des actions motrices, l'utilisation unique des réponses motrices pour mesurer la cognition résiduelle peut non seulement sous-estimer les réponses cérébrales résiduelles de certains patients mais également conduire à une évaluation erronée de leur état de conscience. Il apparaît donc clairement que se baser sur le comportement moteur comme index de l'état de conscience du patient peut induire des erreurs de diagnostic.

2. Les outils neurophysiologiques

Les outils neurophysiologiques sont complémentaires à l'évaluation comportementale. En effet, contrairement aux échelles comportementales, ces outils peuvent apporter des éléments objectifs et indépendants de la capacité motrice résiduelle du patient. En outre, ils vont permettre d'évaluer l'intégrité structurelle et fonctionnelle du cortex et des structures sous-corticales. Toutefois, ces outils sont plus compliqués à mettre en place et requièrent pour certains une réelle expertise.

2.1. L'électroencéphalographie

Cette technique consiste à mesurer l'activité électrique du cortex cérébral, à l'aide d'électrodes placées à la surface du crâne. Elle reflète directement l'activité neuronale avec une grande précision temporelle. Les électrodes sont placées sur la surface du crâne, en suivant la nomenclature internationale (systèmes 10-20 et 10-10) qui couvre de

manière homogène l'ensemble de la surface du crâne (American Electroencephalographic Society 1994). En outre, cette technique est non invasive, peu coûteuse et peut être réalisée au lit du patient.

2.1.1. L'électroencéphalogramme clinique standard

L'enregistrement électroencéphalographique chez les patients en état de conscience altérée est implanté dans la majorité des services et fait partie intégrante de la routine clinique. L'interprétation visuelle d'un tracé électroencéphalographique ou électroencéphalogramme (EEG) donne des informations pertinentes sur l'état de l'activité cérébrale du patient. Suite à un accident cérébral, qu'il soit d'origine traumatique ou anoxique, l'activité cérébrale peut être considérablement altérée et présenter des anomalies importantes. Couplé à l'étiologie et combiné à l'examen clinique classique, l'EEG peut donner une indication sur le pronostic du patient.

L'un des premiers critères pris en compte par les cliniciens lors de l'analyse visuelle d'un EEG est le rythme prédominant au sein de l'activité cérébrale (voir Chapitre 1, partie A. 1.1.1, pour les rythmes cérébraux chez le sujet sain). Chez les patients souffrant de troubles de la conscience, le principal effet observable est un ralentissement général de l'EEG, proportionnel à la sévérité de la lésion cérébrale. Ainsi, en cas d'atteinte cérébrale, le rythme alpha postérieur normalement prépondérant pendant l'éveil est remplacé par un rythme basal généralement plus lent. En outre, la complexité et la variété des rythmes cérébraux sont sensiblement réduits et témoignent de l'importance du dysfonctionnement cérébral. Les différents rythmes prédominants décrits chez les patients en état de conscience altérée pourront donc être plus ou moins entremêlés d'un ou plusieurs autres rythmes cérébraux. Néanmoins, par souci de simplicité, la classification clinique fait référence au rythme cérébral principal retrouvé au sein de l'activité cérébrale du patient et ne fait pas mention des divers rythmes qui la composent.

Le rythme prédominant peut être dans de rares situations, par exemple lors d'un coma induit par une intoxication médicamenteuse, un rythme bêta avec une activité comprise entre 12 et 16 Hz maximale au niveau des régions frontales. Chez certains patients cérébro-lésés, des activités thêta ou alpha peuvent subsister et représenter le rythme majoritaire, on parle alors de coma-thêta (8-13 Hz) ou coma-alpha (4-7 Hz) (*Figure 17*). Dans le cas d'un coma-alpha, ce rythme n'est pas comparable à une activité alpha classiquement observée chez les sujets sains éveillés. En effet, lors d'un coma-alpha, le

rythme alpha possède une topographie frontale et n'est pas modifié suite à une stimulation telle que l'ouverture et la fermeture des yeux. Le rythme delta peut également être prédominant et se développer à des amplitudes élevées pouvant atteindre jusqu'à 100 μV (coma-delta de haute amplitude) (Figure 17). Dans le cas de lésions supratentorielles (l'étage supra-tentoriel contenant le cerveau), ce rythme delta de haute amplitude peut être limité à certaines zones et traduire alors l'activité des régions cérébrales les plus endommagées. Enfin, il existe un deuxième type de coma-delta caractérisé cette fois par de faibles amplitudes ne dépassant pas les 20 μV (coma-delta de basse amplitude) (Figure 17). D'autre part, chez certains patients, une inactivité électro-cérébrale peut être notée. Ce silence électrophysiologique est déterminé lors d'un EEG isoélectrique dont l'activité est inférieure à 2 μV . Cette absence notoire d'activité est l'expression d'un dysfonctionnement cérébral intense et étendu.

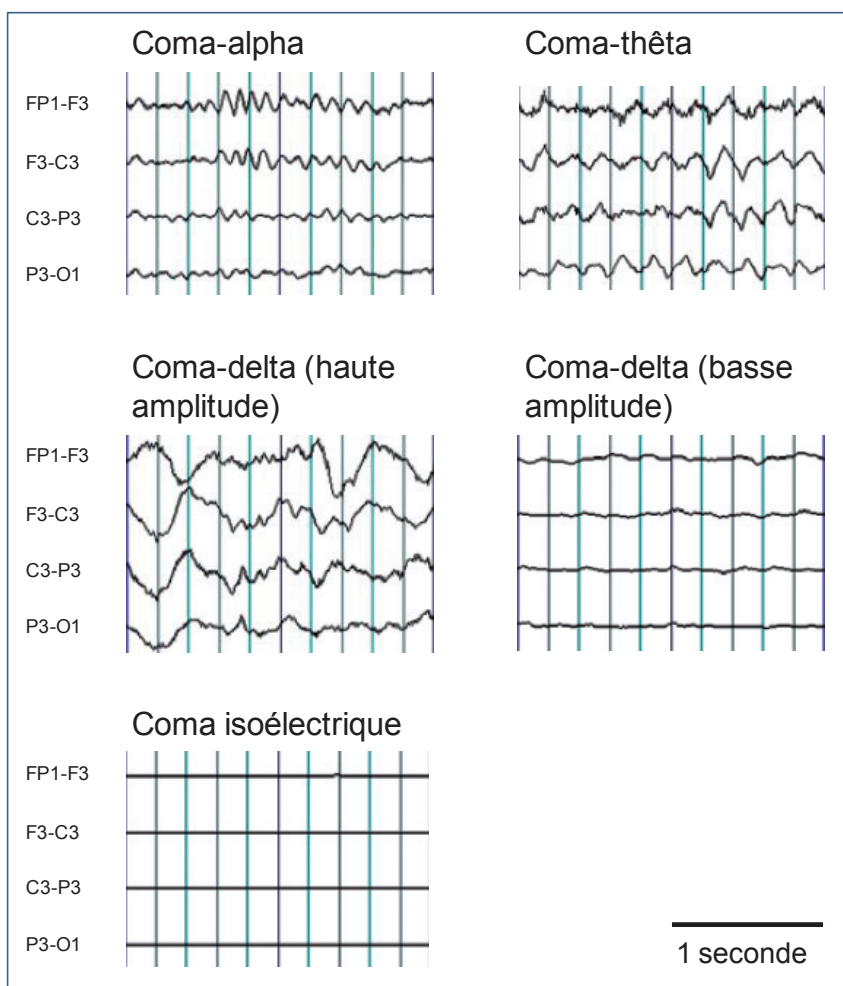


Figure 17 : Principaux rythmes cérébraux présents chez les patients avec un trouble de la conscience. Adaptée d'après Sutter et Kaplan 2012.

L'activité cérébrale des patients présentant des troubles de la conscience peut également être déterminée selon l'apparition de patterns électrophysiologiques caractéristiques.

Un des patterns rencontrés chez cette population de patient correspond à des fuseaux de sommeil apparaissant de manière fréquente et paroxystique (*Figure 18*). Chez le sujet sain, ces fuseaux de sommeil sont associés à une activité rapide comprise entre 12 et 14 Hz et sont des éléments classiques constituant certains stades de sommeil (majoritairement le stade N2 du sommeil lent léger). Un autre pattern assez fréquent chez les patients en état de conscience altérée se caractérise par l'alternance de bouffées d'ondes thêta et/ou delta (parfois mêlées à des ondes plus rapides) et de périodes de dépression majeure de l'activité cérébrale (moins de 20 μV) (*Figure 18*). Ces bouffées d'ondes lentes synchronisées et d'amplitude élevée interrompent des phases de suppression et prennent le nom de bouffées suppressives. L'intervalle entre les bouffées est irrégulier et variable : d'une seconde à quelques dizaines de secondes. Les ondes triphasiques constituent un autre pattern distinctif mais non spécifique lié à une altération modérée de la conscience. Ces ondes sont des grapho-éléments définis par une succession de trois ondes : une onde initiale de faible amplitude négative, suivie d'une onde de grande amplitude positive puis enfin d'une onde négative plus lente. Parmi ces différents patterns pathologiques, l'EEG est également très efficace pour détecter les activités dites épileptiformes c'est-à-dire des activités initialement décrites en cas d'épilepsie. Ces activités peuvent prendre des formes distinctes et être généralisées à l'ensemble de l'activité cérébrale ou se développer localement. Elles peuvent également apparaître sous la forme d'activité continue ou au contraire être représentées par des bouffées périodiques ou irrégulières comme des pointes épileptiques focales qui marquent la présence de lésions cérébrales localisées.

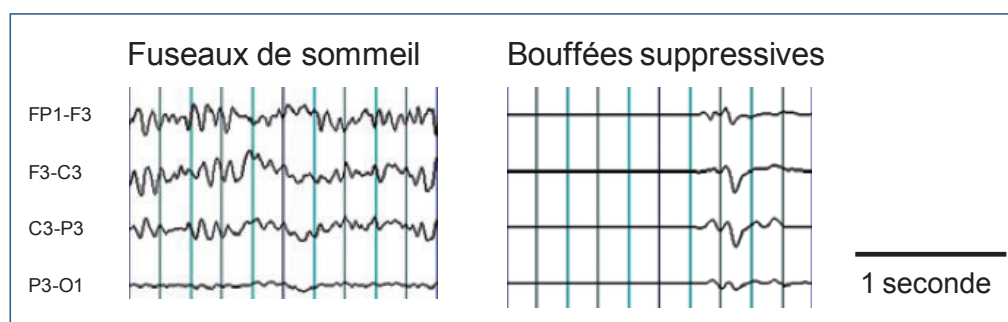


Figure 18 : Deux patterns d'activité électrophysiologique caractéristiques des patients en état de conscience altérée. Adaptée d'après Sutter et Kaplan 2012.

Le deuxième critère électrophysiologique évalué par les cliniciens est la réactivité corticale. Il s'agit d'estimer l'apparition de changements au sein de l'activité cérébrale en réponse à une stimulation sensorielle.

Différentes modalités sensorielles peuvent être testées lors de l'examen de réactivité : la réactivité auditive, somatosensorielle ou encore visuelle. Sachant que les patients peuvent avoir des réponses distinctes selon la modalité choisie, il convient de tester chacune d'entre elles. La réactivité auditive est estimée par des battements de mains ou de fortes paroles, alors que la réactivité somatosensorielle sera jugée en réponse à des stimulations douloureuses (par exemple, une pression assez importante exercée sur le bord de l'ongle). L'appréciation de la réactivité visuelle, quant à elle, sera effectuée sur la base d'une ouverture passive et forcée des yeux du patient. L'EEG sera qualifié de réactif lorsque l'application du stimulus sensoriel sera suivie, dans un délai de quelques secondes, d'une modification d'amplitude ou de fréquence de l'activité cérébrale. La réactivité corticale peut exister sous différentes formes : ainsi, le changement d'amplitude peut correspondre à une augmentation ou à une diminution de celle-ci et de la même manière la modification fréquentielle peut se traduire par une accélération ou un ralentissement du rythme global.

Lors d'un bilan clinique, ces différentes données électrophysiologiques (rythme cérébral, pattern caractéristique et réactivité corticale) sont à intégrer à l'histoire générale du patient et à mettre en perspective avec les informations standards tels que l'âge du patient, l'évaluation comportementale, l'étiologie du coma ou encore le délai post-ictus. L'apport clinique de ces observations électrophysiologiques sera d'autant plus grand si elles sont combinées entre elles et non pas considérées indépendamment les unes des autres. De manière générale, la caractérisation globale du tracé électrophysiologique ne possède pas une forte valeur prédictive de récupération. En revanche, la présence d'une réactivité corticale a une valeur positive prédictive élevée. Associer ces deux critères permettrait donc d'améliorer le pronostic clinique. Il faut également souligner l'importance de l'étiologie du coma qui doit impérativement être pris en compte pour établir un pronostic.

La caractérisation globale de l'EEG (rythme prédominant et présence de patterns pathologiques spécifiques) combinée à la réactivité corticale a donné naissance à des classifications fondées sur la présence de ces signes électrophysiologiques. La classification la plus ancienne mais également la plus répandue est celle proposée par Synek (Synek 1988; Young et al. 1997). Cette échelle permet de prendre en compte, dans

l'évaluation du niveau d'altération de la conscience, à la fois le ralentissement général de l'activité cérébrale mais également l'existence de grapho-éléments typiques ainsi que la réactivité corticale. Cette échelle est composée de 5 grades reflétant la sévérité de l'état du patient en état de conscience altérée ; le grade le plus haut étant associé au stade le plus sévère. Le grade 1 est caractérisé par une activité alpha dominante et régulière entrecoupée par quelques périodes éparées d'activité thêta tandis que le grade 2 présente une dominance d'activité thêta. Le grade 3 inclut une activité cérébrale d'amplitude élevée à dominance delta ou le développement de fuseaux de sommeil. Le grade 4 est atteint soit en cas de coma-alpha, de coma-thêta ou de coma delta de basse amplitude mais aussi en présence de bouffées suppressives ou d'activités épileptiformes. Le dernier grade correspond à un silence électro-cérébral. Même s'il est difficile d'assigner un pronostic précis et fiable à chacune des classes décrites par l'échelle de Synek, des tendances générales d'évolution ont été associées à chacun des grades. Les grades 1 et 2 sont en lien avec un bon pronostic alors que le grade 3 témoigne d'un pronostic incertain. Enfin, les grades 4 et 5 indiquent un pronostic plutôt défavorable.

2.1.2. Les Potentiels Evoqués : des réponses sensorielles et cognitives

La méthode des Potentiels Evoqués (PE) découle directement de l'EEG. Sur un tracé électroencéphalographique, les changements dus aux activités sensorielles, motrices ou cognitives sont invisibles car ils sont « noyés » dans l'ensemble de l'activité cérébrale enregistrée. La technique des PE consiste à moyenniser l'activité cérébrale qui a lieu dans un laps de temps défini précisément autour d'une stimulation. Par cette procédure, l'activité qui survient systématiquement à un même intervalle de temps suivant le stimulus va être révélée alors que les autres activités cérébrales non spécifiques et qui ne sont pas liées au stimulus vont être écartées. Cette technique permet d'obtenir des successions de déflexions appelées composantes qui peuvent être positives ou négatives et d'amplitudes variables. Ces déflexions correspondent à des changements, dans l'activité électrique cérébrale, déclenchés de manière sélective par une stimulation (Guérit et Laterre 1993). Ces PE reflètent l'activation neuronale électrique des différentes structures depuis la périphérie jusqu'au cortex.

Deux types de réponse sont normalement différenciables au sein d'un PE : la réponse exogène ou « sensorielle » et la réponse endogène ou « cognitive ». Les composantes sensorielles reflètent l'activation des voies afférentes périphériques sous-corticales ainsi que celle des aires corticales sensorielles primaires. Ce type de réponse a

lieu dans un délai relativement court suite à la stimulation et dépend principalement des caractéristiques physiques du stimulus (intensité, localisation, modalité sensorielle). Elles peuvent toutefois révéler des processus attentionnels ou des mécanismes liés aux attentes. Les composantes cognitives, quant à elles, résultent de réponses corticales liées au traitement de l'information en lui-même et met donc en jeu des processus cognitifs tels que l'attention, la prise de conscience ou la mémorisation du stimulus (Picton 1992; Verleger 1988).

Afin d'éviter toute confusion, certains auteurs désignent ces deux types de composantes sous deux noms distincts : les composantes exogènes sont qualifiées d'« *Evoked Potentials* » tandis que leurs homologues endogènes sont nommés « *Event-Related Potentials* ». Ces deux termes soulignent bien la différence fondamentale entre ces deux composantes. La notion d'« évoquée » associée à la composante endogène sensorielle suppose une forte relation causale entre le stimulus et la réponse. En revanche, les composantes cognitives ne sont pas évoquées mais suscitées : la stimulation ou l'évènement correspondant ne sont pas considérés comme des causes directes de ces déflexions. En outre, il est couramment admis que la latence des composantes sensorielles n'excède pas 100 ms à partir du début du stimulus alors que les composantes cognitives sont caractérisées par des latences supérieures à 200 ms ; les deux termes pouvant être employés pour des composantes avec une latence comprise entre 100 et 200 ms.

2.1.2.1. Analyse des potentiels évoqués sensoriels

En clinique, la majorité des services intègre l'analyse des PE de courtes et moyennes latences compris entre 0 et 100 ms (c'est-à-dire les réponses dites sensorielles ou endogènes) dans l'évaluation des capacités sensorielles résiduelles des patients. Ces PE de courtes latences sont généralement obtenus suite à des stimulations auditives ou somatosensorielles. Les stimulations visuelles sont difficilement utilisables chez ces patients qui présentent une ouverture spontanée des yeux instable et irrégulière. Les PE auditifs sont la plupart du temps provoqués par des sons brefs (clics) ; les PE somesthésiques sont pour leur part obtenus par stimulation électrique transcutanée des nerfs médians au niveau du poignet.

Les PE auditifs du tronc cérébral (0-10 ms) qualifiés de précoces permettent d'étudier la conduction du signal auditif via le nerf auditif et la protubérance (Picton et al. 1974). L'absence des PE auditifs, qui apparaissent dans un délai de 10 ms, est liée à une

pauvre récupération chez des patients cérébro-lésés sans lésion auditive périphérique (de Sousa et al. 2007; Haupt, Pawlik, et Thiel 2006). En revanche, la présence d'un tel PE n'est pas systématiquement associée à une bonne récupération ; les PE précoces auraient en effet une faible valeur positive prédictive d'un devenir favorable. Cette valeur prédictive peu élevée peut s'expliquer par le fait que ces PE auditifs précoces renseignent seulement sur l'intégrité du tronc cérébral et apparaissent comme étant peu informatifs sur les capacités cognitives résiduelles. Enfin, les résultats de ces PE auditifs du tronc cérébral sont interprétables seulement en cas d'absence de lésions des voies auditives. Néanmoins, lors de l'évaluation clinique cet examen n'est pas à écarter et apporte des informations pertinentes sur les probabilités de survie du patient.

Concernant les PE de moyenne latence, qu'ils soient auditifs ou somesthésiques, la même observation est faite : leur absence chez le patient est un prédicteur de mauvaise évolution. Une méta-analyse montre par exemple qu'une absence bilatérale de la composante somesthésique précoce, appelée N20, est associée à un pronostic de « non réveil » (Carter et Butt 2005). Dans 99 à 100% des cas, un patient comateux ne présentant pas cette réponse sensorielle N20 suite à une stimulation somesthésique n'évoluera pas vers un état de conscience supérieure mais vers une mort cérébrale ou un EV permanent (Lew et al. 2003; Logi et al. 2003; Robinson et al. 2003). Les PE de latence moyenne, auditifs et somesthésiques, possèdent donc une forte valeur prédictive positive de devenir défavorable, valeur prédictive supérieure aux réponses précoces du tronc cérébral (Fischer et al. 2006). En revanche, la présence de ces PE n'est pas forcément concomitante d'une évolution positive du patient (Amantini et al. 2005). Ces PE estiment la conservation des voies sensorielles du tronc cérébral jusqu'au cortex : ils témoignent de la transmission de l'information considérée au niveau des aires corticales primaires (auditive et somesthésique). Malgré leur évaluation limitée, ces PE jouent un rôle important dans le pronostic de récupération.

2.1.2.2. Analyse des potentiels évoqués cognitifs

Bien que les PE cognitifs ne soient pas réalisés systématiquement, de nombreux services de réanimation et de réadaptation post-réanimation les ont intégrés dans leur pratique clinique courante. Contrairement aux PE sensoriels, ces PE sont le reflet de processus cérébraux cognitifs allant de la simple détection d'un stimulus auditif à la discrimination de stimuli plus complexes. Ces PE cognitifs dépendent davantage des conditions expérimentales et des ressources attentionnelles et conscientes du participant

que les PE sensoriels. Pour les mêmes raisons que celles invoquées pour les PE sensoriels (ouverture des yeux aléatoire et contrôle du regard difficile), les PE cognitifs utilisés chez les patients en état de conscience sont essentiellement de type auditif.

La N100 est une composante négative apparaissant en moyenne 100 ms après le stimulus pour un son simple et court et plus tardivement quand il s'agit d'un son de langage (*Figure 19*). Cette composante est obtenue en réponse à tous types de stimuli auditifs et correspond à l'activation du cortex auditif (Liégeois-Chauvel et al. 1994; Näätänen et Picton 1987). La présence de cette composante chez les patients présentant un trouble de la conscience témoigne d'une préservation fonctionnelle du cortex auditif primaire mais ne semble pas, au vu des multiples controverses à ce sujet, être un bon marqueur pronostic de l'évolution du patient (Fischer et al. 2004; Glass, Sazbon, et Groswasser 1998; Guérit et al. 1999). Bien qu'elle ne soit pas explorée chez les patients avec un trouble de la conscience, notons que certains auteurs suggèrent qu'une composante appelée « *negative difference* » (Nd) ou « *processing negativity* » (PN) peut se superposer à la composante N100 lorsque la stimulation est attendue par le participant (Hillyard et al. 1973).

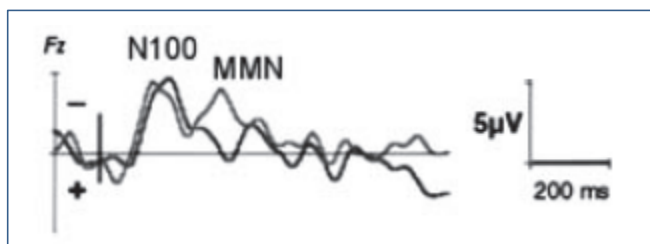


Figure 19 : Potentiels évoqués auditifs cognitifs. Le stimulus déviant évoque la composante N100. Cette composante N100 est suivie par la MMN qui correspond à la différence entre la réponse évoquée par le stimulus standard et celle évoquée par le stimulus déviant. D'après Vanhauzenhuyse et al. 2008.

La « *Mismatch negativity* » (MMN) est une déflexion négative qui survient 100 à 200 ms après le début d'un son déviant dans un paradigme « *oddball* », c'est-à-dire après un son simple déviant et rare au sein d'une série de sons monotones (*Figure 20*). Cette composante correspond à une réponse automatique engendrée par la différence entre le son discordant et les sons précédents enregistrés en mémoire. La genèse de cette composante impliquerait à la fois le cortex auditif primaire, le gyrus supérieur temporal et le cortex frontal (Celsis et al. 1999; Alho 1995).

Chez les patients en état de coma, la MMN serait un très bon indice d'évolution future, notamment pour les comas anoxiques (Kane et al. 1993; Kane et al. 1996). Dans une étude menée sur 346 patients dans le coma, Fisher et collaborateurs ont montré qu'une grande proportion des patients chez qui une MMN pouvait être évoquée présentaient une

récupération favorable (Fischer et al. 2006; Fischer et al. 2004) (*Figure 20* pour un exemple de MMN obtenu chez un patient en état de coma). Mais, à l'inverse, l'absence d'une MMN ne déterminerait pas systématiquement un devenir négatif.

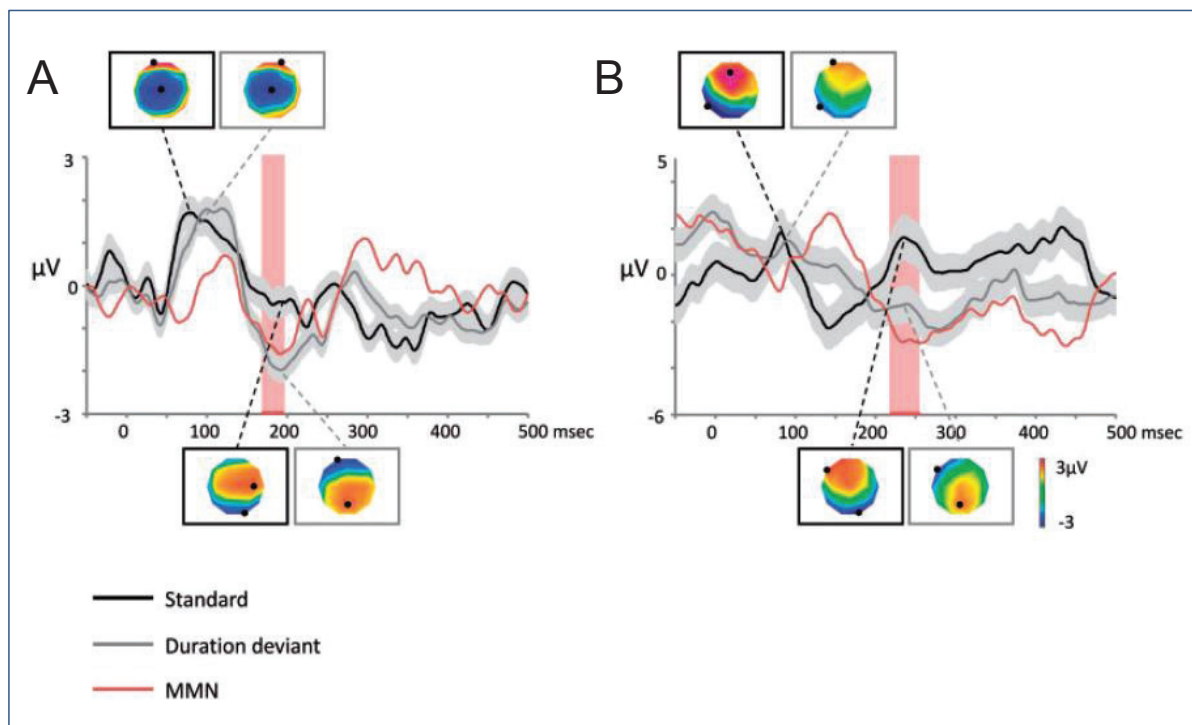


Figure 20 : Potentiels évoqués auditifs cognitifs et les topographies associées aux différentes composantes. A) Exemple chez un sujet sain et B) exemple chez un patient en état de coma. PE auditifs moyens obtenus en réponse au stimulus standard (ligne noire) et au stimulus déviant (ligne grise). La différence entre les deux réponses évoquées représente la MMN (ligne rouge). D'après Tzovara et al. 2013.

En outre, une étude récente s'est proposée d'analyser l'évolution de cette composante discriminative au cours du temps, et ce, dès les premières heures du stade de coma (Tzovara et al. 2013). Ainsi, dans cette étude, réalisée chez 18 patients plongés en état de coma suite à un accident cérébral d'origine anoxique, deux enregistrements EEG consécutifs ont été effectués. Le premier avait lieu environ 15 heures après le début de la phase de coma et le second en moyenne 44 heures après. Tzovara et collaborateurs ont pu montrer que la progression du processus de discrimination auditive entre le premier et le second enregistrement électroencéphalographique constituait un élément informateur des chances de survie du patient (Tzovara et al. 2013). En effet, une détérioration du traitement discriminatif était observée chez tous les patients présentant un devenir défavorable à 3 mois, alors même que ce traitement était intact lors du premier EEG (Tzovara et al. 2013). Ces résultats suggèrent que le maintien des processus cognitifs à travers le temps est à prendre en compte dans l'élaboration d'un pronostic de récupération. L'étude de Tzovara et collaborateurs met donc l'accent sur l'intérêt des

mesures longitudinales dans l'évaluation des capacités cognitives des patients avec un trouble de la conscience, en particulier pendant la phase aigüe du stade de coma.

La composante MMN a également pu être mise en évidence chez une petite proportion de patients en EV ou en ECM, sans différence entre les deux groupes (Fischer, Luauté, et Morlet 2010). L'application de la MMN à la détermination précise de l'état de conscience est donc limitée car elle ne permet pas de différencier de manière systématique l'EV de l'ECM. Toutefois, la présence d'une MMN reste un très bon marqueur d'un pronostic favorable (Luauté et al. 2005; Naccache et al. 2005) et est étroitement liée à la récupération de la conscience. En effet, Wijnen et collaborateurs ont rapporté que chez 10 patients en EV, l'amplitude de la MMN augmentait significativement lorsque les patients évoluaient vers un ECM (Wijnen et al. 2007).

La composante P300 succède à la MMN et est caractérisée par une positivité générée environ 300 ms après le stimulus rare et inattendu détecté par le sujet (Picton 1992; Sutton et al. 1965). La composante P300 est composée de deux sous-composantes nommées P3a et P3b ; la P3a présente une topographie frontale et est reliée à la détection involontaire du stimulus alors que la P3b a une topographie avec une amplitude maximale en position pariétale et renvoie plutôt à la discrimination de la stimulation cible (Squires, Squires, et Hillyard 1975). La composante P300 correspond à l'activation d'un réseau étendu d'aires cérébrales incluant des régions temporales, pariétales et préfrontales (Baudena et al. 1995; Halgren et al. 1995). L'analyse de la composante P300 est moins répandue au sein du milieu clinique et seuls certains services hospitaliers la proposent de manière systématique. Dans la plupart des études qui ont étudié la composante P300 chez les patients dans le coma, sa présence corrélait avec une évolution favorable (pour une revue Vanhauzenhuysse, Laureys, et Perrin 2008). Toutefois, les résultats ne sont pas systématiquement convergents, certaines études ne montrant pas ce type de corrélation (Harris et Hall 1990). Pour les patients en EV ou en ECM, deux études rapportent un nombre restreint de patients évoquant une composante P300 et suggèrent que l'absence de cette onde cérébrale est un indicateur fiable d'une évolution négative (Glass, Sazbon, et Groswasser 1998; Rappaport et al. 1991). Cependant, le nombre peu important de patients étudiés oblige à interpréter ces résultats avec prudence.

2.2. La neuroimagerie

2.2.1. Examen structurel

L'imagerie par résonance magnétique (IRM) constitue l'outil de choix pour localiser précisément les zones cérébrales atteintes et ainsi estimer l'étendue des dommages cérébraux subis par les patients présentant un trouble de la conscience. Toutefois, l'utilisation du scanner est à privilégier durant la phase aiguë, en raison de sa vitesse d'acquisition et de sa sensibilité accrue pour distinguer les régions hémorragiques et lésionnelles nécessitant une chirurgie d'urgence. Excepté pour le stade critique, le scanner a été remplacé par l'IRM qui possède une meilleure résolution spatiale et qui n'exige pas d'exposer le patient à des radiations nocives. L'analyse standard de l'IRM permet ainsi d'obtenir une image structurelle du système cérébral du patient décrivant les différentes régions cérébrales endommagées. Bien que l'IRM soit un examen clinique indispensable afin de quantifier et de déterminer la localisation des dommages cérébraux, il ne donne aucune indication directe sur le niveau de conscience du patient. De plus, l'IRM structurelle classique ne permet pas de différencier les patients en état végétatif de ceux en état de conscience minimale. Néanmoins, certains types d'atteintes cérébrales peuvent être associés à un pronostic de récupération (Weiss et al. 2008; Kampfl et al. 1998). En effet, plusieurs études ont montré que des lésions importantes au sein des ganglions de la base ou encore du tronc cérébral, en particulier au niveau du pont et du mésencéphale, étaient liées à une absence de récupération chez les patients en état de conscience altérée (Weiss et al. 2008; Kampfl et al. 1998). Même si l'apport de l'IRM dans l'évaluation du niveau de conscience est limité, elle permet néanmoins d'estimer l'intégrité cérébrale physique résiduelle de ces patients.

Grâce aux avancées technologiques dans le domaine de l'IRM, une technique nommée imagerie par tenseur de diffusion ou « *Diffusion tensor imaging* » (DTI) a pu être développée. Cette technique repose sur le principe de la diffusion moléculaire. En effet, la mobilité des molécules d'eau dans les tissus biologiques étant influencée par la microstructure des tissus, la modélisation du mouvement de diffusion de ces molécules d'eau à l'intérieur du système cérébral pourra reproduire l'organisation structurelle des principaux tractus de fibres blanches. Cette méthodologie, relativement récente, est en pleine expansion et est donc disponible dans un nombre restreint de services cliniques. La technique de DTI a néanmoins été appliquée chez des patients avec un trouble de la conscience afin de déterminer les potentiels dommages de la matière blanche présents chez cette population de patients (Cavaliere et al. 2014). Ainsi, il a été montré dans

plusieurs études, incluant des patients traumatiques et anoxiques, des perturbations importantes et globales des fibres de matière blanche chez les patients avec un trouble de la conscience, en particulier au niveau de la capsule interne (faisceau de fibre situé entre le noyau caudé et le thalamus) ainsi qu'au niveau du genou et du splenium du corps calleux (Arfanakis et al. 2002; Rutgers et al. 2008; Wang et al. 2008). De plus, une étude de DTI a rapporté une différence significative entre les patients en état végétatif et les patients en état de conscience minimale. Cette différence concernait la matière blanche sous-corticale et les liaisons axonales des régions thalamiques (Fernández-Espejo et al. 2011). Enfin, il semble que l'intégrité structurelle des fibres blanches soit intimement liée au devenir des patients en état de conscience altérée (Newcombe et al. 2011; Luyt et al. 2012; Galanaud et al. 2012).

2.2.2. Mesure métabolique au repos

La tomographie par émission de positons utilisant le fluorodésoxyglucose comme traceur (TEP-FDG) fournit une mesure cérébrale locale de la consommation de glucose, témoignant ainsi de l'intégrité fonctionnelle des tissus cérébraux. Bien que cette mesure métabolique ne soit pas accessible dans tous les services cliniques, elle constitue une analyse complémentaire aux examens structurels et apporte des éléments pertinents dans l'évaluation des patients avec un trouble de la conscience. En effet, plusieurs études en TEP-FDG ont montré une diminution globale et massive du métabolisme atteignant 50 à 70% chez les patients comateux et 40 à 50% chez les patients en EV (Laureys, Owen, et Schiff 2004). Comparativement à des sujets sains, les patients en éveil de coma présentent une forte réduction du métabolisme au niveau des réseaux fronto-pariétales moyen (cortex cingulaire antérieur et cortex cingulaire postérieur/précuneus) et latéral (cortex préfrontales et pariétales postérieurs), mais également au niveau du thalamus (Nakayama et al. 2006).

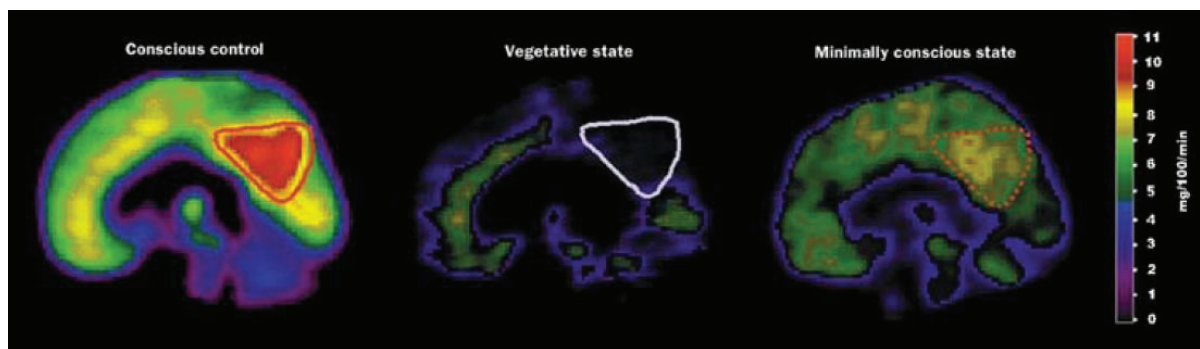


Figure 21 : Activité métabolique au repos chez des participants sains (« *conscious controls* »), des patients en état végétatif (« *vegetative state* ») et des patients en état de conscience minimale (« *minimally conscious state* »). Mesure de glucose métabolisé (en mg pour 100 g de tissu cérébral par minute). Chez les participants sains, la région la plus active est le cortex postérieur médian et comprend le précuneus et le cortex postérieur cingulaire (entourée en rouge). Cette activité est préservée chez les patients en état de conscience minimale alors qu'elle est absente chez les patients en état végétatif. D'après Laureys et al 2004.

En outre, des patterns métaboliques régionaux ont été isolés en fonction du degré de conscience du patient : des patients présentant un état de conscience altérée différent posséderont des altérations métaboliques distinctes (*Figure 21*). Ces distinctions dans le dysfonctionnement métabolique cérébral pourront servir d'indicateurs dans l'élaboration d'un diagnostic différentiel. Ainsi, chez les patients en EV une atteinte systématique du métabolisme au sein des cortex associatifs polymodaux (régions préfrontales, aire de Broca, précuneus et aires pariétales postérieures) a été observée (Laureys et al. 1999). En revanche, chez les patients en ECM, et en dépit d'une dépression métabolique totale de 20 à 40%, l'activité du précuneus et du cortex cingulaire postérieur est supérieure à celle observée chez des patients en EV (Laureys et al 2001).

3. Les limites des évaluations cliniques

Les évaluations cliniques exposées dans cette section aident les cliniciens à poser un diagnostic et donc à adapter les soins à apporter aux patients.

Toutefois, une certaine hétérogénéité de cas cliniques est observée au sein d'une même catégorie diagnostique. Cette hétérogénéité s'expliquerait par la diversité des causes, c'est-à-dire à la multiplicité des lésions qui peuvent entraîner la perte de conscience, mais aussi par le fait que la conscience n'est pas un phénomène dichotomique simple mais se situe plutôt sur un continuum.

Cette disparité serait également due aux limites des tests cliniques qui n'évaluent que les comportements moteurs ou l'intégrité des voies sensorielles mais pas les fonctions cognitives qui ne donnent pas lieu à une manifestation motrice (par exemple la compréhension du langage, l'attention). Afin de pouvoir fournir diagnostic et traitement

adéquats, il est pourtant particulièrement important pour le personnel médical d'évaluer un maximum de fonctions cérébrales et dans les conditions les plus favorables aux patients.

C. Le développement des recherches neurophysiologiques

De nombreuses recherches en neurophysiologie ont été menées chez les patients en état de conscience altérée. D'un point de vue fondamental, ces différentes études amènent des éléments de réponse quant aux corrélats neuronaux de la conscience humaine. En effet, des hypothèses théoriques peuvent être énoncées sur la base des observations et résultats obtenus chez cette population de patients qui représente un modèle d'altération de la conscience. En outre, l'ensemble de ces recherches présente des apports cliniques indéniables. Ainsi, ces dernières fournissent des informations complémentaires aux évaluations cliniques couramment réalisées. De cette manière, les études neurophysiologiques contribuent à améliorer l'établissement des diagnostic et pronostic mais permettent également une meilleure compréhension générale des différents stades de récupération de la conscience.

De plus, alors que les évaluations cliniques mesurent préférentiellement l'intégrité des réflexes moteurs et des voies sensorielles ascendantes, les recherches neurophysiologiques ont mis en place des méthodologies sophistiquées permettant de mettre en évidence la possible préservation des fonctions cognitives et conscientes chez ces patients présentant un trouble sévère de la conscience. Les études réalisées en recherche pourraient donc permettre d'évaluer des activités cognitives subtiles au plus près de la réalité clinique des patients en état de conscience altérée. Ces études constitueraient ainsi des outils d'évaluation objectifs et fiables. Toutefois, de par la complexité des paradigmes proposés et la sophistication des méthodologies impliquées, l'utilisation clinique de certains protocoles est considérablement limitée.

Les études neurophysiologiques peuvent être scindées en trois grandes catégories différentes. La première est constituée des études portant sur l'activité cérébrale au repos en absence de toute sollicitation perceptive ou cognitive. La deuxième catégorie, quant à elle, regroupe les études cherchant à déterminer les capacités cognitives et conscientes résiduelles des patients en état de conscience altérée en réponse à des stimulations sensorielles ou des consignes plus ou moins complexes. Enfin, la troisième catégorie rassemble les études utilisant des stimulations particulières possédant une forte valeur personnelle.

1. L'activité cérébrale de repos

1.1. Organisation générale des stades de vigilance

Contrairement au sujet sain dont le comportement même permet de déceler aisément un état de veille avéré, l'activité comportementale réduite et limitée des patients en état de conscience altérée ne permet pas de discerner réellement l'état d'éveil de celui du sommeil. Il semble donc nécessaire de se baser sur des critères objectifs indépendants de la capacité du patient à interagir de manière cohérente avec son environnement. De plus, mettre en évidence chez ces patients un certain niveau de conscience pouvant être qualifié d'état d'éveil revient à distinguer ce dernier d'un autre état général comparable à un état de sommeil. Autrement dit, un état de veille est reconnu comparativement aux caractéristiques d'un autre état considéré comme l'état de sommeil. De ce fait, l'étude des états de veille et de sommeil peut donc être exprimée par l'intermédiaire d'une analyse des cycles veille/sommeil c'est-à-dire l'existence d'une alternance entre deux états avérés. Enfin, la présence des stades de sommeil ainsi que les différents éléments qui les composent témoignent de l'intégrité globale du système cérébral. Ainsi, une altération des phases de sommeil est le reflet d'une dégradation du fonctionnement cérébral et est retrouvée dans diverses pathologies, par exemple après un accident vasculaire cérébral (Bassetti et Aldrich 2001; Gottselig, Bassetti, et Achermann 2002) ou encore chez des patients atteints de la maladie d'Alzheimer (Crowley et al. 2005).

1.1.1. Chez les patients en stade de coma

Le coma étant défini cliniquement par une absence totale d'éveil comportemental, il a naturellement été écarté de la plupart des études menées sur l'alternance des activités de veille et de sommeil chez les patients en état de conscience altérée. Avant d'aborder les rares études réalisées chez les patients en état de coma, il convient de revenir rapidement sur l'activité cérébrale mise en évidence chez ces derniers. L'activité cérébrale de ces patients est portée par un ralentissement global important qui prend la forme en électroencéphalographie d'une prédominance des rythmes delta et thêta. Actuellement, aucune distinction n'a été faite entre les rythmes lents observés pendant le sommeil d'un sujet sain et ceux retrouvés de manière pathologique chez ces patients en état de coma. Néanmoins, cette activité lente, continue et de grande amplitude, caractéristique du coma, ne doit pas être confondue avec celle développée pendant le sommeil lent. En effet, l'état de coma est associé à une dérégulation importante du système cérébral d'éveil et l'apparition de ces rythmes lents est à considérer comme une anomalie dans le

fonctionnement de ce système et non pas comme un indice de la mise en place d'un sommeil lent classique.

Les quelques études portant sur le sommeil dans la phase de coma se rapportent à l'analyse d'un pattern particulier décrit sous le terme de « *spindle coma* » (voir Chapitre 2, partie B. 2.1.1.). Pour rappel, ce pattern se caractérise par la présence sur l'électroencéphalogramme de grapho-éléments, similaires à des fuseaux de sommeil ou « *spindles* », qui apparaissent superposés à l'activité basale lente et ample typique au stade de coma. L'apparition d'un tel pattern, proche d'une activité physiologique appartenant au sommeil lent, a tout d'abord été étudiée chez les patients traumatiques (Chatrian, White, et Daly 1963) puis l'observation a ensuite été étendue à diverses étiologies non-traumatiques (Lopez, Freeman, et Schomer 2002; Nogueira de Melo, Krauss, et Niedermeyer 1990). En outre, ces fuseaux de sommeil sont principalement présents dans les phases aigües du coma (1 ou 2 jours après l'accident) (Rumpl et al. 1983; Hansotia et al. 1981). Concernant les caractéristiques électrophysiologiques de ce pattern, aucune étude n'a été menée quant à leur topographie et leur dynamique temporelle. Le « *spindle coma* » demeure donc peu étudié et ces différentes formes restent à établir. Toutefois, d'un point de vue fonctionnel et malgré le cruel manque de données, il est couramment admis que ce pattern représente une combinaison entre un état de sommeil physiologique et celui du coma. En tenant compte des différentes limitations soulevées, certains auteurs ont émis l'hypothèse que le « *spindle coma* » serait une forme de coma moins sévère que le coma classique et que la présence de ce pattern, associée à une bonne réactivité corticale, pourrait être un indice d'une récupération favorable (Chéliout-Heraut et al. 2001; Kaplan et al. 2000; Hulihan et Syna 1994).

Etant donné l'absence apparente de changements d'activité chez les patients en état de coma, qui par définition ne peuvent être éveillés, rares sont les études qui ont cherché à mettre en évidence des modifications à moyen terme au sein de l'activité cérébrale de ces patients. Quelques équipes ont tout de même réalisé des études polysomnographiques chez ces patients et ont cherché à établir des échelles d'observations mettant en lien des changements dans l'activité cérébrale ou l'apparition d'éléments électrophysiologiques particuliers avec un pronostic de récupération. Une première étude a été menée en 1995 sur 138 patients dans le but de déterminer des profils d'activité sur la base d'une analyse purement qualitative de l'EEG, enregistré sur une période allant de 30 à 60 minutes (Evans et Bartlett 1995). Les moyens techniques

limités ainsi que le temps d'enregistrement restreint ont amené ces auteurs à décrire des modifications assez élémentaires de l'activité cérébrale à l'état d'éveil et n'ont pas permis de relever de potentiels changements marquant le passage de l'état d'éveil à l'état de sommeil. Sur le même principe, une étude plus récente a été réalisée chez 24 patients en état de coma afin de déterminer la valeur prédictive associée à des profils électrophysiologiques spécifiques (Valente et al. 2002). A la différence de l'étude précédente, les patterns pris en compte dans la détermination des différents profils étaient des éléments physiologiques représentatifs des stades de sommeil. Les patients, soumis à un enregistrement polysomnographique de 24h, étaient classés en 5 groupes distincts selon la complexité et la variété des activités observées propres aux phases de sommeil. Après des analyses de corrélation entre la présence de patterns spécifiques aux stades de sommeil et le devenir à long terme du patient évalué par la « *Glasgow Outcome Scale* », il apparaît que plus le profil électrophysiologique de sommeil est riche et structuré, meilleure sera la récupération. En effet, les devenirs les plus favorables sont associés aux groupes qui se distinguent des autres par la présence de stades de sommeil bien définis (sommeil lent et/ou sommeil paradoxal). Les auteurs de cette étude en ont donc conclu que l'apparition d'une activité de sommeil organisée était un marqueur prédictif fort d'une bonne récupération.

De manière générale, plus l'activité cérébrale du patient se rapproche de celle développée lors du sommeil chez le sujet sain, plus le pronostic sera positif. En dépit du peu d'études réalisées, il semble qu'il existe, au sein de l'activité électrophysiologique des patients en état de coma, plusieurs marqueurs indicateurs d'un pronostic favorable tels qu'une activité phasique d'éveil, la présence de fuseaux de sommeil ou encore la préservation de certains stades de sommeil. Malgré les résultats encourageants et l'éventuel intérêt pronostique que représente l'étude de l'organisation du sommeil dans la phase de coma, cette dernière reste très peu développée. Par ailleurs, les enregistrements polysomnographiques ne font actuellement pas partie de la routine clinique des services de soins intensifs.

1.1.2. Chez les patients en éveil de coma

1.1.2.1. Les patients en état végétatif

Comme il a été indiqué dans le chapitre 2 lors de la description clinique de l'état végétatif (voir Chapitre 2, partie A. 2.1.), cet état se distingue du stade de coma par des périodes d'ouverture spontanée des yeux venant interrompre de longues phases de fermeture des yeux. Cette reprise comportementale de l'alternance entre veille et sommeil a été interprétée, de manière primesautière, comme étant le signe d'un rétablissement physiologique du cycle veille/sommeil. Quelques groupes de recherche se sont alors intéressés à l'étude des stades de sommeil chez le patient en état végétatif. Les études, ainsi menées, se sont intéressées plus particulièrement à la présence des fuseaux de sommeil et à l'organisation du sommeil paradoxal dans son ensemble (pour une revue voir Cologan et al. 2010). Les résultats de ces rares études restent assez contestés par la communauté scientifique qui met en cause des descriptions cliniques incomplètes, des méthodes non standardisées ainsi que des évaluations comportementales du niveau de conscience imprécises. Ces recherches demeurent les prémisses de l'étude du cycle veille/sommeil et du potentiel maintien des différents stades de sommeil chez les patients en EV.

L'existence d'un cycle veille/sommeil fonctionnel, attestée sur la simple succession de phases d'ouverture et de fermeture des yeux, est actuellement au cœur du débat que mènent les neuroscientifiques spécialisés dans l'étude du sommeil chez cette population de patients. Récemment, plusieurs études contrôlées ont été réalisées dans le but de confirmer ou d'infirmer cette hypothèse empirique fondée sur l'observation comportementale. Une première étude de Landsness et collaborateurs a montré que la plupart des patients en état végétatif ne présentait aucun signe électrophysiologique caractéristique de la transition de l'état de veille à l'état de sommeil (Landsness et al. 2011). En effet, chez 4 des 5 patients inclus dans cette étude, la préservation d'un sommeil comportemental n'allait pas de pair avec un changement au niveau de l'activité cérébrale du patient. Une conclusion similaire peut être tirée d'une étude polysomnographique menée chez 10 patients en état végétatif dont seulement 3 présentaient un cycle électrophysiologique distinctif de veille/sommeil (Cologan et al. 2013). En revanche, une étude récente comprenant un enregistrement polysomnographique de 24 h a permis de mettre en évidence, sur la base de l'activité cérébrale de 27 patients en état végétatif, la présence d'un cycle veille/sommeil pour 81,5 % de ces patients (de Biase et al. 2014). Ces résultats contradictoires pourraient être

expliqués par une différence notable quant au délai post-ictus des patients impliqués dans les différentes études. En effet, les 27 patients inclus dans l'étude de de Biase et collaborateurs ont été enregistrés entre 3 mois et 12 ans après leur accident cérébral (délai moyen de 2,5 années \pm 3,5 ans) tandis que ce délai était compris entre 1 mois et 1 an et demi pour les deux autres études citées (délai moyen de 2,7 mois \pm 6,6 mois pour l'étude de Landsness et al. 2011 ; données indisponibles pour l'étude de Cologan et al. 2013). Ce délai post-ictus est à mettre en relation directe avec la durée de la période de récupération dont la variation influence de façon importante l'état clinique et comportementale des patients. Etant donné que le cycle veille/sommeil semble organisé et stable chez la majorité des patients dont l'accident cérébral est relativement ancien, à la différence des patients chez qui les dommages cérébraux sont survenus il y a peu de temps, il semble que le retour du cycle veille/sommeil soit étroitement lié à la phase de récupération. D'autres facteurs pourraient toutefois rentrer en jeu : plusieurs études ont ainsi pu noter que des lésions importantes du tronc cérébral avaient un impact négatif sur la présence du cycle veille/sommeil (de Biase et al. 2014; Isono et al. 2002). En conclusion, le rétablissement systématique du cycle veille/sommeil chez les patients en état végétatif n'est pas confirmé et pourrait dépendre de la période de récupération. De plus, la correspondance entre l'alternance d'ouvertures et fermetures des yeux et la mise en place d'un cycle veille/sommeil bien déterminé n'est pas complètement avérée et reste à être démontrée dans le futur.

Les études mentionnées précédemment se sont également attachées à décrire, chez ces patients en état végétatif, différents patterns électrophysiologiques typiques des stades de sommeil. Alors que l'étude de Landsness et collaborateurs ne référence aucun élément électrophysiologique caractéristique des phases de sommeil chez les 5 patients inclus, l'étude réalisée par de Biase chez 27 patients en état végétatif rapporte la présence de complexes K chez 81,5%, celle de fuseaux de sommeil pour 55,6 % des patients et même la survenance d'une phase de sommeil paradoxal dans 14,8 % des cas (Landsness et al. 2011; de Biase et al. 2014). Au-delà de la différence évoquée précédemment concernant le délai post-ictus, cette diversité de résultats peut être due au faible effectif de l'étude de Landsness et collaborateurs qui ne permet pas une comparaison directe entre les deux études. De plus, l'étude menée par Cologan amène un argument supplémentaire pouvant expliquer cette absence de résultats (Cologan et al. 2013). En effet, les auteurs de cette étude évoquent le fait que les descriptions classiques des stades de sommeil et des grapho-éléments qui les composent, issues de la littérature chez le sujet sain, ne sont pas adaptées aux activités comportementale et électrophysiologique, fortement altérées, des

patients avec des troubles de la conscience. Même si quelques patients développent par exemple des fuseaux de sommeil ou encore des ondes lentes standards comparables à ceux observés chez le sujet sain, certaines modifications de patterns ont été retrouvées (Cologan et al. 2013). Ainsi, sont présents chez certains patients en état végétatif des fuseaux de sommeil d'une fréquence comprise entre 6 et 9 Hz qualifiés de fuseaux de sommeil lents ou encore des ondes lentes d'une amplitude de moins de 75 μ V appelées ondes lentes atténuées (Cologan et al. 2013). En prenant en compte ces altérations de pattern électrophysiologiques, Cologan et collaborateurs ont pu montrer, sur les 10 patients inclus, l'existence de fuseaux de sommeil chez 7 d'entre eux et la présence d'ondes lentes chez tous ; enfin, le sommeil paradoxal était maintenu chez 3 patients. Dans l'ensemble, les résultats concernant les fuseaux de sommeil semblent indiquer que leur présence chez des patients en état végétatif est associée à un devenir favorable : les fuseaux de sommeil posséderaient donc une potentielle valeur pronostique (Cologan et al. 2010). Même si la préservation de l'architecture du sommeil n'a actuellement pas été associée de manière catégorique à un pronostic de récupération, il semble évident qu'elle traduit directement l'état du fonctionnement cérébral général et est donc en lien avec les chances de survie du patient.

1.1.2.2. Les patients en état de conscience minimale

A la différence des patients en état de coma et en état végétatif, les patients en état de conscience minimale présentent, pour la majorité d'entre eux, l'ensemble des stades de sommeil.

Ainsi, chez ces patients, l'architecture globale du sommeil se rapproche de celle des sujets sains : les phases de sommeil sont structurées et bien délimitées et s'accompagnent des différents éléments électrophysiologiques qui les caractérisent. Que ce soit dans l'étude de Landsness et collaborateurs ou celle de de Biase et collaborateurs, tous les pattern électrophysiologiques étudiés ont été retrouvés chez 100% des patients en état de conscience minimale (de Biase et al. 2014; Landsness et al. 2011). En premier lieu, des changements électrophysiologiques clairs de l'activité cérébrale coïncidaient avec l'apparition du sommeil comportemental (fermeture des yeux et absence d'activité musculaire) (Landsness et al. 2011). De plus, des périodes de sommeil lent, caractérisées par la présence de fuseaux de sommeil et de complexes K, se distinguaient des phases de sommeil paradoxal (de Biase et al. 2014; Cologan et al. 2013; Landsness et al. 2011). Le sommeil des patients en état de conscience minimale est donc comparable à celle d'un sujet sain avec une alternance bien définie de sommeil lent et de sommeil paradoxal.

1.2. Intégrité fonctionnelle corticale

L'étude de l'activité cérébrale au repos des patients présentant un trouble de la conscience permet d'analyser le fonctionnement cérébral général de cette population particulière de patients. Par l'exploration et l'observation de l'activité corticale spontanée, il est alors possible d'évaluer, et ce de manière quantitative et qualitative, le maintien d'une certaine intégrité fonctionnelle. De plus, de telles études permettent de mettre en évidence de possibles différences au sein de l'activité cérébrale des patients en état de conscience altérée.

L'intégrité fonctionnelle cérébrale globale des patients en état de conscience altérée a pu être questionnée à l'aide de la technique de la stimulation magnétique transcrânienne (« *Transcranial Magnetic Stimulation* ») (TMS) couplée à un enregistrement électroencéphalographique à haute densité. Cette technique consiste à relever les modifications de l'activité électro-corticale induites par une stimulation magnétique appliquée sur le cortex cérébral. Les patterns d'activation observés seront analysés et comparés à ceux obtenus chez les sujets sains. De cette manière, le fonctionnement cortical dans son ensemble pourra être évalué. Les différentes études de TMS réalisées chez les patients en état de conscience altéré ont révélé que la complexité des activations électro-corticales enregistrées suite à la stimulation magnétique était corrélée au niveau de conscience (Casali et al. 2013; Rosanova et al. 2012). Ainsi, les patients en état de conscience minimale présentaient des patterns d'activation plus riches que les patients en état végétatif. Ces résultats démontrent donc une certaine préservation, bien que limitée, dans la transmission de l'activité corticale chez les patients en état de conscience altérée.

En outre, plusieurs études ont été menées chez des patients en état de conscience altérée afin d'identifier spécifiquement de potentielles anomalies d'activité au sein des réseaux du système externe et interne, respectivement liés à la conscience de l'environnement et à la conscience de soi (voir Chapitre 1, partie C. 1.). Une première étude réalisée en TEP sur une cohorte variée de patients a démontré certaines dérégulations associées à ces deux systèmes. Ainsi, comparativement à des sujets contrôles, les patients en état végétatif présentaient des dysfonctionnements importants à la fois au niveau des systèmes externe et interne alors que les patients en état de conscience minimale montraient principalement une altération de ce dernier (Thibaut et al. 2012). De plus, la reprise de la conscience s'accompagnait d'un rétablissement progressif de l'activité du système interne (Thibaut et al. 2012). Une deuxième étude, effectuée cette fois en IRMf, décrivait des perturbations importantes de l'activité au niveau des deux systèmes, interne et externe, chez des patients avec des troubles de la

conscience (He et al. 2014). Les variations relevées par les auteurs, chez 9 patients en état végétatif et 3 patients en état de conscience minimale, conduisaient à une hyperactivité du système externe et une hypoactivité du système interne, relativement aux activations obtenues chez des participants contrôles (He et al. 2014). De cette étude préliminaire comportant un nombre réduit de patients, il est important de retenir qu'un dérèglement global semble toucher les deux systèmes cérébraux chez ces patients en état de conscience altérée. En outre, cette étude suggère l'idée d'un déséquilibre entre l'activité du système externe et celui du système interne. Le profil d'activité de ces deux systèmes pourrait donc constituer un bon marqueur du niveau de conscience.

1.2.1. Activité du système interne

Grâce en particulier à la méthodologie du « *resting state* », le fonctionnement du système cérébral interne, qui pour rappel est confondu avec celui du « mode par défaut », a été largement étudié en neuroimagerie. En effet, par le lien étroit que le système interne entretient avec une certaine forme de conscience de soi, l'étude de l'activité de ce système chez des patients présentant des troubles majeurs de la conscience paraît particulièrement pertinente. Les résultats obtenus chez des patients en état de conscience altérée démontrent que ces derniers sont caractérisés par une préservation partielle de la connectivité fonctionnelle du réseau du « mode par défaut » (Vanhaudenhuyse et al. 2010; Boly et al. 2009; Cauda et al. 2009). Ce maintien fonctionnel du « mode par défaut » s'appuierait sur une certaine sauvegarde de la connectivité structurelle au sein de ce même réseau (Demertzi, Soddu, et Laureys 2013; Fernández-Espejo et al. 2012). En outre, d'après une étude de « *resting state* » en IRMf réalisée chez 14 patients en état de conscience altérée, une correspondance entre le niveau de connectivité au sein de ce réseau et le degré de conscience des patients peut être admise : en effet, la connectivité était d'autant plus dysfonctionnelle que le degré de conscience du patient était bas.

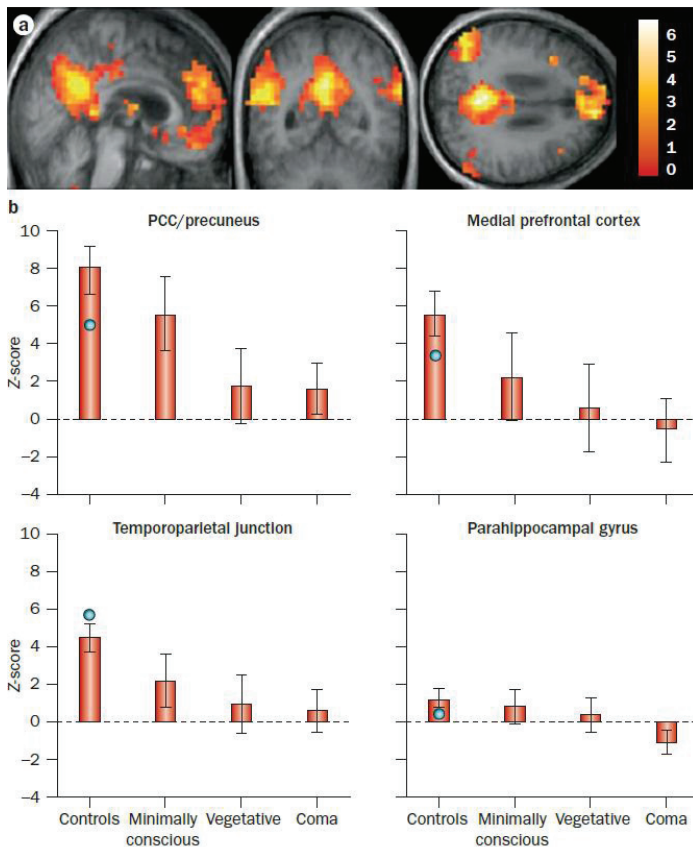


Figure 22 : La connectivité fonctionnelle du réseau du « mode par défaut » est associée au niveau de conscience. a) aires cérébrales pour lesquelles la connectivité fonctionnelle avec le réseau du « mode par défaut » est corrélée avec le niveau de conscience, b) Scores de corrélation normalisés pour les régions cérébrales présentant une corrélation significative. Plus le niveau de conscience est bas, plus la connectivité fonctionnelle au sein du réseau du « mode par défaut » sera altérée. D'après Vanhaudenhuyse et al. 2010.

Abbréviation et traduction : PCC : cortex cingulaire postérieur.

Ainsi, la corrélation d'activité entre les régions du « mode par défaut » était la plus haute chez les témoins, puis chez les patients en ECM, puis les patients en EV et enfin les patients en état de coma (Vanhaudenhuyse et al. 2010) (Figure 22). Cette relation entre intégrité fonctionnelle du « mode par défaut » et niveau de conscience a été confirmée dans de nombreuses études qui rapportent une conservation de ce réseau davantage marquée chez les patients en ECM comparativement aux patients en EV (Kotchoubey et al. 2013; Fernández-Espejo et al. 2010). Notamment, à la différence des patients en EV ou dans le coma, les patients en ECM présentaient une relative préservation de la connectivité du précuneus avec l'ensemble du réseau par défaut (Vanhaudenhuyse et al. 2010). Enfin, une étude très récente a mené, pour la première fois chez des patients en état de conscience altérée, une analyse de connectivité effective au sein du réseau du « mode par défaut » afin de déterminer les interactions causales existant entre différentes régions de ce réseau (Crone et al. 2015). Cette étude réalisée chez 12 volontaires sains, 12 patients en état de conscience minimale et 13 patients en état végétatif a permis de mettre en évidence des distinctions importantes, selon le degré de conscience, au niveau de l'architecture fonctionnelle du « mode par défaut ». En effet, l'organisation interne du réseau était significativement perturbée chez les patients en état de conscience altérée et ce, de manière plus soutenue, chez les patients en état végétatif

par rapport aux patients en état de conscience minimale (Crone et al. 2015). Ces perturbations touchaient principalement l'activité du cortex cingulaire postérieur qui, sur la base des résultats obtenus chez les participants sains, paraît constituer un véritable centre exécutif du réseau du « mode par défaut ». Néanmoins, bien que le fonctionnement de ce « mode par défaut » semble intimement lié au niveau de conscience, l'estimation de ce dernier ne permet pas de différencier à l'échelle individuelle l'état de conscience minimale de l'état végétatif (Soddu et al. 2012).

En revanche, plusieurs études portant sur la relation entre la connectivité au sein du réseau du « mode par défaut » et le devenir à long terme de patients en état de coma soulignent l'importance de l'analyse de ce réseau chez cette population de patients. En effet, il a été montré qu'une connectivité fonctionnelle conservée au niveau de ce réseau était associée à un pronostic positif (Koenig et al. 2014; Norton et al. 2012). Norton et collaborateurs ont démontré plus spécifiquement que la connectivité du précuneus et du cortex cingulaire postérieur était directement liée à un devenir favorable (Norton et al. 2012).

Au regard de ces différentes études, il apparaît que l'activité du « mode par défaut », et plus particulièrement encore celle de la région précuneus/cortex cingulaire postérieur, se doit d'être prise en compte dans l'évaluation des patients présentant une altération de la conscience.

1.2.2. Activité du système externe

Le système externe, dont l'activité pour rappel est anti-corrélée à celle du système interne, est pour sa part le support de processus cognitifs impliquant des stimuli extérieurs. De ce fait, il est classiquement associé à des tâches cognitives actives. Cependant, il a été montré que ce système cérébral pouvait également être engagé, lors d'une phase de repos, de manière spontanée et en absence de toute tâche ou consigne expérimentale (Fox et al. 2006). En plus de son rôle évident dans l'exécution de tâches cognitives dirigées, le système externe serait possiblement mis en jeu dans une forme de cognition passive tournée vers l'environnement extérieur (Fox et al. 2006).

L'étude de ce système externe et en particulier de sa préservation chez les patients en état de conscience altérée s'est récemment développée. Demertzi et collaborateurs ont ainsi démontré que parmi les 10 réseaux neuronaux indépendants extraits de l'activité cérébrale au repos, 4 d'entre eux étaient particulièrement atteints chez les patients en état de conscience altérée (Demertzi et al. 2014). Il s'agissait du réseau du « mode par défaut » mais également de plusieurs réseaux appartenant au système externe. Ainsi, les

composantes neuronales issues des réseaux du contrôle exécutif droit et gauche et du réseau auditif étaient présentes chez un nombre de patients limité par rapport aux sujets sains (Demertzi et al. 2014). De plus, le réseau du contrôle exécutif appartenant à l'hémisphère gauche était identifié chez seulement 37% des patients en état végétatif contre 67% des patients en état de conscience minimale (Demertzi et al. 2014). En outre, une étude encore plus récente rapporte que le degré de connectivité fonctionnelle associé au réseau auditif serait particulièrement efficace pour distinguer les patients en état de conscience minimale de ceux en état végétatif (Demertzi et al. 2015). En effet, la valeur de connectivité du réseau auditif était significativement plus importante chez les patients en état de conscience minimale comparativement à celle des patients en état végétatif (Demertzi et al. 2015).

Le système externe fronto-pariétal, représenté ici par le réseau du contrôle exécutif, mais également un des sous-systèmes sensoriels, le réseau auditif, semblent donc être altérés chez les patients en état de conscience altérée. De surcroît, cette perturbation de l'ensemble du système externe est davantage marquée chez les patients en état végétatif par rapport aux patients en état de conscience minimale. Ces résultats fonctionnels sont concordants avec les observations comportementales qui rapportent une certaine forme de conservation des capacités perceptives et cognitives chez les patients en état de conscience minimale. En effet, ces derniers peuvent produire des réactions comportementales en réponse à des stimulations extérieures, réactions comportementales rendues possible par la préservation du système externe à l'origine d'une cognition dirigée vers l'environnement. Bien que ces résultats demandent à être confirmées, il semble donc que l'intégrité fonctionnelle du système externe soit un bon indicateur du niveau de conscience.

2. L'activité cérébrale en réponse à des stimulations

2.1. La perception de stimuli simples

Afin d'étudier les fonctions perceptives résiduelles chez les patients en état de conscience altérée, des protocoles basés sur la présentation de stimuli sensoriels simples (non linguistiques et non émotionnels) ont été réalisés en neuroimagerie. Il a été montré dans plusieurs études menées en TEP que les régions sensorielles primaires pouvaient être activées aussi bien chez des patients en état de conscience minimale que chez des patients en état végétatif. Ce résultat a été retrouvé à la fois lors de la présentation de stimuli auditifs et également durant l'application de stimulations nociceptives (Boly et al.

2008; Boly et al. 2004; Laureys et al. 2002; Laureys et al. 2000). Dans les différentes études mentionnées, des clics auditifs et des stimulations électriques douloureuses appliquées au niveau du nerf médian étaient à l'origine d'une activation des régions primaires, correspondant à la modalité sensorielle mise en jeu, chez tous les patients en état de conscience altérée, indépendamment de leur niveau de conscience. En outre, que ce soit pour la modalité auditive ou somatosensorielle, des différences similaires ont été mises en évidence entre les patients en état de conscience minimale et ceux en état végétatif.

D'une part, les activations cérébrales des patients en état de conscience minimale étaient comparables à celle des sujets contrôles, contrairement à celles des patients en état végétatif (*Figure 23*). Ainsi, de la même façon que chez les participants sains, les aires secondaires et les régions associatives supérieures étaient recrutées pendant le traitement sensoriel chez les patients en état de conscience minimale. Les patients en état végétatif présentaient, quant à eux, un profil d'activation se limitant principalement aux aires corticales primaires.

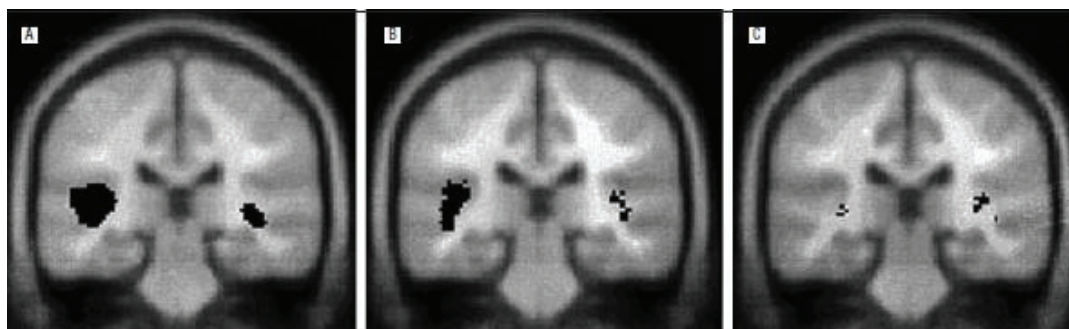


Figure 23 : Activations cérébrales durant une stimulation auditive chez des participants sains (A), chez des patients en état de conscience minimale (B), et chez des patients en état végétatif (C). Les structures cérébrales engagées durant l'exposition à un son sont comparables chez les participants sains et les patients en état de conscience minimale. En revanche, chez les patients en état végétatif les activations cérébrales sont limitées et correspondent uniquement aux régions sensorielles primaires. D'après Boly et al. 2004.

D'autre part, les auteurs de ces études ont pu montrer que les patients en état végétatif présentaient une connectivité fonctionnelle dégradée entre le cortex sensoriel concerné et les régions fronto-pariétales impliquées dans les traitements cognitifs de haut niveau. En outre, la connectivité fonctionnelle serait également dégradée entre le précuneus et la formation réticulée activatrice ascendante chez les patients en état végétatif persistant, ce qui pourrait expliquer la réduction des capacités perceptives de ces patients (Silva et al. 2010). En revanche, chez les patients en état de conscience minimale la connexion fonctionnelle entre les cortex sensoriels et les cortex associatifs préfrontaux et temporaux

serait préservée, signe probable d'une certaine intégration du stimulus à un niveau plus cognitif.

En électrophysiologie, l'analyse du traitement sensoriel chez les patients en état de conscience altérée s'est principalement développée à partir de l'étude des potentiels évoqués (PE). Ces PE étant couramment inclus dans la routine clinique, ils ont été décrits précédemment dans la partie traitant des évaluations cliniques (voir Chapitre 2, partie B. 2.1.2.3). De manière générale, ces PE sensoriels qu'ils soient auditifs ou somesthésiques permettent d'étudier l'intégrité fonctionnelle des structures cérébrales recrutées dans la transmission de l'information sensorielle, du tronc cérébral jusqu'aux cortex primaires. Historiquement, ces études menées en PE ont permis de démontrer et ce, bien avant l'avènement de la neuroimagerie chez cette population de patients, que les voies ascendantes et les cortex primaires pouvaient être préservés chez les patients en coma ou en éveil de coma (pour une revue voir Vanhauzenhuysse, Laureys, et Perrin 2008).

En outre, cette technique des PE, associée à des modèles probabilistes, permet d'étudier la connectivité fonctionnelle des structures corticales. Par exemple, une étude de connectivité effective réalisée sur la base d'un paradigme MMN classique a rapporté une différence significative entre les patients en EV et ceux en ECM (Boly et al. 2011). Cette étude, incluant 8 patients en état végétatif et 13 patients en état de conscience minimale, a cherché à caractériser, par la méthode dite de « *Dynamic Causal Modeling* » (DCM), le réseau neuronal à l'origine de cette réponse discriminative. Pour cela, les auteurs de cette étude ont sélectionné 11 modèles distincts mettant en jeu différentes aires cérébrales et présentant des connexions variées. Ces 11 modèles, susceptibles d'être la source de la MMN, ont été soumis à des tests statistiques complexes afin de déterminer lequel d'entre eux expliquait le plus précisément possible les activités électroencéphalographiques enregistrées. Le modèle retenu est un modèle fortement intra-connecté comprenant les deux structures sous-corticales auditives, les deux aires auditives primaires et le gyrus frontal inférieur (Boly et al. 2011). De plus, ce modèle est caractérisé par une relation d'influence réciproque entre la source frontale et les régions auditives primaires. Ainsi, il se compose d'une connexion ascendante engagée dans la transmission de l'information sensorielle depuis les régions auditives vers le gyrus frontal ; gyrus frontal, qui réciproquement, développe le rapport inverse avec les aires sensorielles (*Figure 24*). Enfin, les auteurs de cette étude ont démontré que les différences de réponses évoquées entre les deux groupes de patients résultaient d'une altération de la connexion retour entre la structure frontale et le cortex temporal auditif

chez les patients en état végétatif. En effet, la connectivité descendante entre la région frontale et le gyrus temporal auditif est fortement perturbée chez les patients en état végétatif alors qu'elle est relativement préservée chez les patients en état de conscience minimale et les participants sains (Boly et al. 2011) (*Figure 19*).

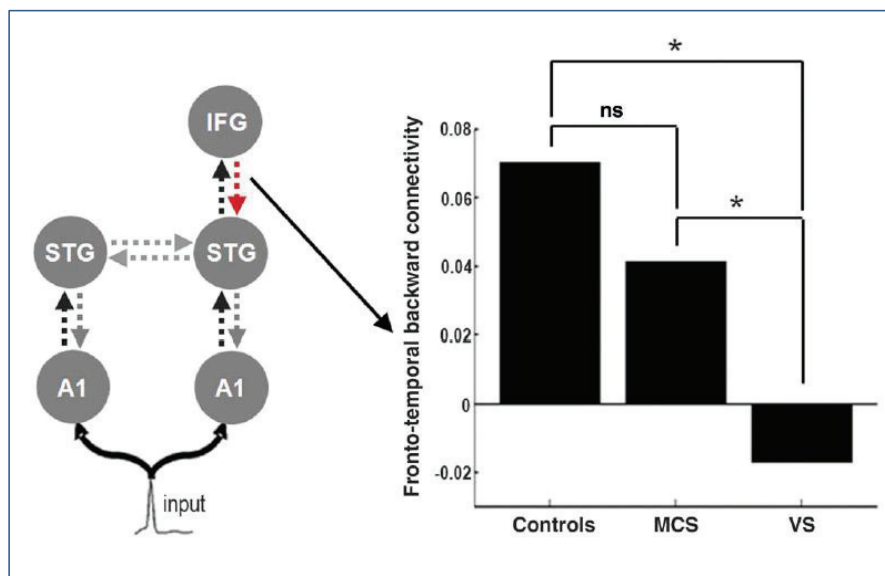


Figure 24 : Analyse de connectivité effective (partie droite) au sein d'un modèle neuronal à l'origine de la réponse discriminative MMN (partie gauche). La différence des réponses évoquées entre les deux groupes de patients résulte d'une perturbation, chez les patients en état végétatif (VS), de la connexion retour (flèche rouge) du gyrus frontal inférieur (IFG) vers les aires sensorielles primaires (STG), cette connexion étant relativement préservée chez les patients en état de conscience minimale (MCS). D'après Boly et al. 2011.

Cette étude fait donc mention, chez les patients en état végétatif, d'un dysfonctionnement de connectivité entre les régions supérieures frontales et le cortex sensoriel primaire, dysfonctionnement à l'origine d'une réponse discriminative profondément altérée. Toutefois, cette distinction entre patients en EV et patients en ECM sur la base d'une réponse discriminative différentielle est à considérer avec prudence, le nombre restreint de patients inclus dans cette étude ne permettant pas de conclure quant à la valeur diagnostique de la MMN. De plus, la complexité des analyses mises en œuvre ne semble pas adaptée à une utilisation clinique.

Au regard de ces résultats, il apparaît donc qu'un traitement purement sensoriel est conservé chez la majorité des patients en état de conscience altérée. Les cortex sensoriels semblent effectivement fonctionnels, ce qui reflète un maintien global des capacités perceptives des patients. Cependant, chez les patients en état végétatif une altération importante des cortex associatifs supérieurs a pu être observée. Ainsi, l'activité au sein de ces régions fronto-pariétales semble limitée et leurs connexions avec les cortex sensoriels

primaires fortement perturbées. Ces dysfonctionnements des régions corticales de haut niveau sont à mettre en parallèle avec le niveau de conscience diminué de ces patients. À l'inverse, les résultats obtenus chez les patients en état de conscience minimale témoignent d'une préservation partielle de ce réseau fronto-pariétal ainsi que de ses interactions avec les cortex sensoriels, nécessaires à une interprétation plus élaborée des stimulations extérieures. Ce maintien du système externe en lien direct avec les sous-systèmes sensoriels rendrait ainsi possible une certaine forme de conscience de l'environnement chez les patients en état de conscience minimale.

2.2. La perception de stimuli linguistiques

Afin d'évaluer des capacités cognitives supérieures, certains auteurs ont cherché à déterminer si un traitement cognitif complexe, celui du langage, pouvait être maintenu chez ces patients.

Plusieurs études de neuroimagerie ont été menées dans ce sens et ont proposé différents niveaux d'analyse du langage allant de la simple reconnaissance à des processus sémantiques plus sophistiqués. La plupart des études ont rapporté une préservation possible du traitement des stimuli langagiers aussi bien chez des patients en état de conscience minimale que chez des patients en état végétatif (Coleman et al. 2007; Owen et al. 2005; Schiff et al. 2005) (*Figure 25*). En effet, l'exposition à des stimuli verbaux, relativement à la présentation de stimulations auditives non verbales (par exemple un son), est à l'origine d'un pattern d'activation similaire à celui des participants sains et impliquant les cortex supérieurs temporaux droit et gauche (Coleman et al. 2007; Owen et al. 2005).

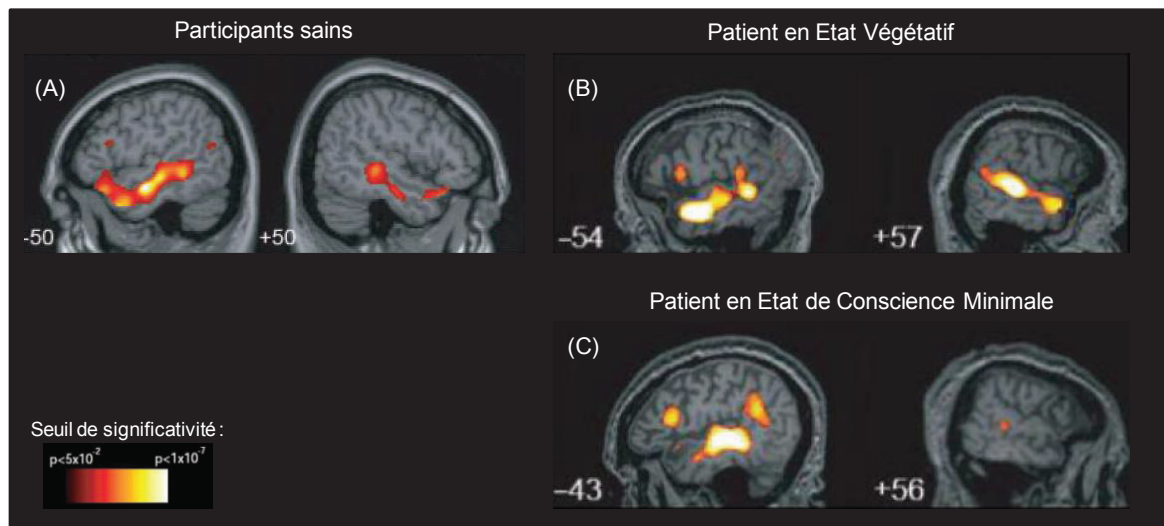


Figure 25 : Activations cérébrales obtenues en réponse à des stimulations verbales chez (A) des participants sains, (B) un patient en état végétatif et (C) un patient en état de conscience minimale. Ces résultats d'IRMf correspondent à un contraste d'activité entre la présentation de stimulations verbales et celle de stimuli inintelligibles (bruit). Le pattern d'activation des patients en éveil de coma est similaire à celui des participants sains. *D'après Coleman et al 2007.*

L'étude de Coleman et collaborateurs, réalisée sur une cohorte de 41 patients, révèle que 46% des patients en éveil de coma présentent, en réponse à des stimuli verbaux, une activation localisée au niveau des cortex supérieurs temporaux bien que l'étendue de cette activation soit variable selon les patients (Coleman et al. 2009). Il apparaît donc que les patients en éveil de coma sont, pour certains, capables de détecter, de manière spécifique, les stimuli langagiers.

En outre, les auteurs de ces études ont cherché à mettre en évidence chez cette population de patients particulière la présence de distinctions plus fine entre différents éléments langagiers. Ainsi, Owen et collaborateurs ont utilisé dans leur protocole des phrases déclaratives associées à différents niveaux d'intelligibilité (Owen et al. 2005). Ces degrés d'intelligibilité, au nombre de trois (haut, moyen et bas), ont été obtenus par l'ajout d'un bruit rose en guise de fond sonore, fond sonore qui vient perturber la bonne compréhension des stimulations verbales. Les trois niveaux d'intelligibilité sont caractérisés par un ratio signal sur bruit distinct, reflétant de cette manière une dégradation plus ou moins importante du signal cible représenté par les stimulations verbales. A partir de ces trois niveaux d'intelligibilité, plusieurs contrastes d'activité ont pu être effectués. Les auteurs de cette étude ont alors pu montrer que le contraste entre un niveau d'intelligibilité bas et un niveau d'intelligibilité haut était lié à une activité du gyrus temporal supérieur et moyen gauche (Owen et al. 2005). Toutefois, le contraste entre le niveau moyen d'intelligibilité et le niveau haut d'intelligibilité ne donne aucune activation qui soit statistiquement significative. Les résultats de cette étude menée chez

un unique patient en état végétatif sont à considérer avec précaution mais permettent d'aborder la possibilité d'un maintien d'une reconnaissance fine du langage chez ces patients en état de conscience altérée.

D'autre part, Coleman et collaborateurs ont étudié l'existence d'un traitement sémantique, chez des patients en éveil de coma, en les exposant à des structures langagières sémantiquement ambiguës (Coleman et al. 2009). Deux sortes de phrases ont été construites pour ce paradigme : certaines possédaient un haut niveau d'ambiguïté sémantique (i.e. il s'agissait de phrases comprenant au moins deux mots sémantiquement ambiguës telles que « *There were **dates** and **pears** in the fruit bowl.* ») alors que d'autres étaient composées de mots présentant une ambiguïté minimale (i.e. « *There was **beer** and **cider** on the kitchen self.* »). Il a été rapporté dans cette étude que, sur les 41 patients inclus, seulement deux patients en ECM ainsi que deux patients en EV ont montré une différence d'activité cérébrale entre les deux niveaux sémantiques (Coleman et al. 2009). Cette différence, comparable à celle rapportée chez des participants contrôles, se situait au niveau du cortex frontal inférieur gauche et du cortex temporal postérieur gauche. Ce traitement différentiel entre deux types de stimuli langagiers sémantiquement distincts témoigne d'une relative préservation des fonctions linguistiques supérieures chez un nombre très restreint de patients en éveil de coma. Toutefois, l'ensemble de ces résultats suggère qu'un certain nombre de patients en ECM mais également en EV sont à même de percevoir et de reconnaître le langage parlé bien que les processus sémantiques élaborés ne semblent pas assurés chez la majorité des patients.

La discrimination de stimuli langagiers chez les patients en état de conscience altérée a également été étudiée à l'aide des techniques d'électrophysiologie et a donné des résultats assez discordants selon les études considérées (Rohaut et al. 2015; Balconi, Arangio, et Guarnerio 2013; Steppacher et al. 2013; Rämä et al. 2010; Kotchoubey et al. 2005; Schoenle et Witzke 2004). La grande majorité de ces études se fonde sur l'observation d'une composante cognitive négative appelée la N400 qui apparaît environ 400 ms après la présentation d'un mot discordant, phonologiquement ou sémantiquement (Kutas et Hillyard 1980).

Plusieurs études se sont attachées à décrire, chez des patients en éveil de coma, l'existence de la composante N400 suite à des incongruences sémantiques au sein d'une paire de mots ou en fin d'une phrase. De manière générale, ces études ont révélé la présence d'une N400 à la fois chez des patients en ECM et également chez des patients en EV. Néanmoins, Schoenle et Witzke (2004) ont montré qu'une réponse N400 était

évoquée à des mots incongrus sémantiquement chez seulement 12% des patients en EV alors qu'elle était présente chez 77% des patients décrits comme étant « non végétatif » et se rapprochant d'un ECM (Schoenle et Witzke 2004). La proportion de patients en état végétatif développant cette réponse N400 semble donc plus faible que celle des patients en ECM et varie selon les études de 6% à 32% (Rohaut et al. 2015; Balconi, Arangio, et Guarnerio 2013; Steppacher et al. 2013; Kotchoubey et al. 2005; Schoenle et Witzke 2004). En outre, dans une étude menée chez des patients en état de coma, l'émergence de la N400 a été considérée parmi deux groupes distincts : l'un rassemblant les patients avec des lésions temporales (6 patients) et l'autre constitué de patients exempts d'atteintes au niveau temporal (7 patients). Les statistiques sur les potentiels évoqués ont été effectuées à l'échelle des groupes et ont ainsi révélé que le groupe composé des patients avec des dommages temporaux n'a pas développé de réponse N400, à l'inverse du groupe de patients dépourvus de lésions temporales qui est caractérisé par l'apparition d'une composante N400 suite à des écarts sémantiques (Rämä et al. 2010). Enfin, Steppacher et collaborateurs ont rapporté dans leur étude menée chez 92 patients en éveil de coma qu'il existait un lien étroit entre la présence de la composante N400 et la récupération du patient à long terme (de 2 à 14 ans après l'enregistrement EEG), qu'il soit en état de conscience minimale ou en état végétatif. Au vu des résultats de ces différentes études, il semble que la composante N400 puisse être évoquée en réponse à des incongruences sémantiques chez des patients en éveil de coma et également en stade de coma. De plus, il semble que de sévères lésions temporales perturbent fortement la production de cette composante, ce qui est cohérent avec l'origine temporale de cette dernière. En dernier lieu, une étude a démontré que la composante N400 était associée à une récupération favorable et constituerait donc un outil pronostique non négligeable. Néanmoins, ce résultat est à considérer avec prudence compte tenu du fait que cette composante a, globalement, une amplitude relativement faible et qu'il peut être parfois difficile de la mettre en évidence individuellement chez des patients dont l'EEG est contaminé par des ondes lentes très amples.

Ces études suggèrent que les patients en éveil de coma sont susceptibles de discerner et éventuellement, dans une moindre mesure, de comprendre le langage oral. Toutefois, ces résultats interrogent sur la capacité qu'ont ces patients à être conscients de ce qu'ils entendent. Les études citées précédemment ne peuvent répondre à cette question car il est envisageable que cette perception du langage se fasse de façon purement inconsciente, comme cela a pu être observé au cours du sommeil (Perrin,

Bastuji, et Garcia-Larrea 2002) ou encore lors de la perception subliminale (Daltrozzi et al. 2011).

2.3. La compréhension de consignes : les paradigmes actifs

La capacité de compréhension et d'exécution d'instructions données par l'expérimentateur peut être considérée comme un signe assez fort de traitement cognitif et de prise de conscience par un patient non-communicant. La neuroimagerie et l'EEG sont des techniques qui permettent de tester cette possibilité en mesurant les variations cérébrales qui font suite à ces consignes et rendent compte d'une potentielle préservation de la perception consciente chez des patients en état de conscience altérée.

Une étude réalisée en IRMf a révélé la possibilité de production d'une activité cérébrale volontaire via l'imagerie mentale chez une patiente diagnostiquée en EV (Owen et al. 2006). Dans cette étude, la patiente devait réaliser deux tâches d'imagerie mentale, préalablement validées chez une série de volontaires contrôles : dans l'une d'elle, il était demandé à la patiente de « s'imaginer jouer au tennis », dans l'autre de « s'imaginer visiter sa maison ». Chez la patiente, et de la même manière que chez les volontaires sains, une activation de l'aire motrice supplémentaire était observée lors de l'exécution de la première tâche et une activation des gyri parahippocampiques, du lobe pariétal postérieur et du cortex pré-moteur latéral était associée à la réalisation de la seconde tâche. Ainsi, la patiente était capable, tout comme les volontaires sains, de comprendre les instructions verbales et de les exécuter, c'est-à-dire d'imaginer des activités motrices et/ou spatiales. Toutefois, ce type de résultat semble exceptionnel car dans une étude regroupant 54 patients avec une altération de la conscience (EV ou ECM), seuls cinq d'entre eux ont pu générer ce genre d'activités mentales à la demande et un seul a pu les associer à des réponses de type oui-non et instaurer ainsi un code de communication avec les expérimentateurs (Monti et al. 2010).

Plus récemment, deux études EEG se sont proposées d'étudier chez des patients en EV et en ECM les variations de l'activité mu (qui correspond à une réponse oscillatoire entre 7 et 13 Hz) lorsque la consigne donnée par l'expérimentateur était celle d'exécuter une tâche d'imagerie motrice particulière (Cruse et al. 2012; Cruse et al. 2011). En effet, chez les participants contrôles, cette activité mu augmente dans les régions proches des aires motrices primaires durant la tâche d'imagerie motrice. Les études de Cruse et collaborateurs montrent que 19% des patients en EV et 22% des patients en ECM développent une activité mu lorsqu'il leur était demandé de « s'imaginer serrer la main droite » ou de « s'imaginer bouger les orteils ».

Ces études révèlent qu'un certain nombre de patients, même certains patients en EV, sont capable de comprendre et de suivre des instructions énoncées par les expérimentateurs. Ceci suggère donc une relative préservation de leur conscience perceptive et de leurs fonctions exécutives. Néanmoins, le nombre de patients chez qui une telle activité a pu être mise en évidence reste relativement restreint. Cette faible reproductibilité est probablement due au fait que le niveau de compréhension des instructions est relativement exigeant et qu'il est difficile de cadrer temporellement à quel moment exact le patient est en train de réaliser la tâche demandée, ce qui implique probablement un grand nombre de faux négatifs. Ainsi, une absence de réponse ne signifie pas nécessairement que les patients ne sont pas conscients et ne présage en rien de leur évolution future.

3. La présentation de stimulations à haute valeur personnelle

Les paradigmes complexes présentés précédemment sont très utiles pour mettre en évidence, de manière objective, la préservation de fonctions cognitives supérieures chez des patients qui ont bien récupéré mais ont l'inconvénient d'être peu sensibles. Ainsi, ces protocoles ne révèlent pas les patients qui ont des capacités cognitives et conscientes résiduelles non suffisantes pour des tâches aussi élaborées. De plus, la plupart des marqueurs proposés dans ces protocoles sont difficiles à mettre en évidence à l'échelle individuelle (par exemple, la N400 ne peut s'observer que sur un groupe de sujets). Il est donc essentiel de mettre en place des paradigmes qui vont favoriser l'expression de ces fonctions cognitives résiduelles et ainsi permettre de réaliser des évaluations individuelles.

Une voie de recherche semble se distinguer des précédentes par la robustesse des réponses cérébrales observées. Cette dernière repose sur l'utilisation de stimulations à haute valeur personnelle qui font directement écho aux processus du soi. En effet, la notion du soi ne se limite pas aux éléments renvoyant strictement et exclusivement à soi-même mais peut être étendue aux informations qui appartiennent à notre environnement proche et qui peuvent être qualifiées de familières personnelles. Ainsi, un soi élargi possédant une dimension plus globale peut être défini par l'ensemble des représentations détenant une valeur personnelle particulièrement importante et étant, de ce fait, associé à la mémoire autobiographique. A ce titre, la familiarité personnelle se distingue de la familiarité dite générale représentant, par exemple, le caractère familial que peut

posséder le visage d'un acteur connu. En effet, alors que la mémoire autobiographique et sa composante émotionnelle seront engagées dans le cas d'une stimulation familière personnelle, seule la mémoire sémantique sera impliquée dans le traitement d'une information familière générale (Gillihan et Farah 2005; Sugiura et al. 2006).

De par leurs dimensions autobiographique et émotionnelle, les stimuli familiers personnels constitueraient des stimulations de premier choix chez les patients présentant une altération de la conscience. La saillance de stimuli tels que le propre prénom ou encore la voix d'un proche contribuerait à instaurer un contexte favorable à l'expression de la cognition. Il a ainsi pu être montré, chez des patients avec un trouble de la conscience, que l'emploi de stimulations possédant une haute valeur personnelle étaient à l'origine de réponses cérébrales plus facilement distinguables que celles étudiées dans des paradigmes complexes mais également bien plus conséquentes que celles en réponse à des stimuli simples et neutres. Il semble donc fondamental d'utiliser les stimulations les plus pertinentes possibles pour le patient afin de réaliser une évaluation précise et rigoureuse de ses fonctions cognitives et conscientes résiduelles.

3.1. La perception de stimuli personnels familiers

Dans l'optique d'une utilisation de stimulations possédant une forte valeur personnelle, des stimulations personnelles familières ont été employées dans quelques études menées chez des patients en éveil de coma. Ainsi, Bekinschtein et collaborateurs ont montré chez un patient en ECM, que l'activation cérébrale suite à la présentation d'une voix très familière (celle de la mère du patient) s'étendait jusqu'au réseau associé aux émotions (Bekinschtein et al. 2004). Des résultats comparables ont été obtenus dans un protocole IRMf réalisé chez quatre patients en EV et durant lequel il leur était présenté soit des visages appartenant à leurs proches, soit des visages non familiers (Sharon et al. 2013). En effet, cette étude a mis en évidence chez les quatre patients inclus une activation cérébrale similaire à celle des participants contrôles, durant l'exposition aux visages familiers (Sharon et al. 2013). Cette activation incluait les aires cérébrales dédiées au traitement des visages mais également certaines structures limbiques et corticales associées à la perception de la familiarité. En outre, ces activations n'étaient pas retrouvées lors de la présentation des visages non familiers.

Il semble donc que l'utilisation de stimuli personnels familiers chez des patients avec un trouble de la conscience permette d'évoquer davantage de réponses cérébrales que des stimulations non personnelles et neutres. De plus, le réseau impliqué dans le

traitement des émotions était préférentiellement engagé durant l'exposition à des stimuli personnels.

3.2. La discrimination du propre prénom

Plusieurs études se sont intéressées à la réponse cérébrale obtenue après la présentation du prénom du patient, stimulation personnelle par excellence.

Des séquences de prénoms, contenant le propre prénom du patient, ont été présentées à des patients avec une altération de la conscience et ont montré que tous les patients en ECM et deux des trois patients en EV développaient un potentiel évoqué de type P300 en réponse à leur propre prénom (Perrin et al. 2006) (*Figure 26*).

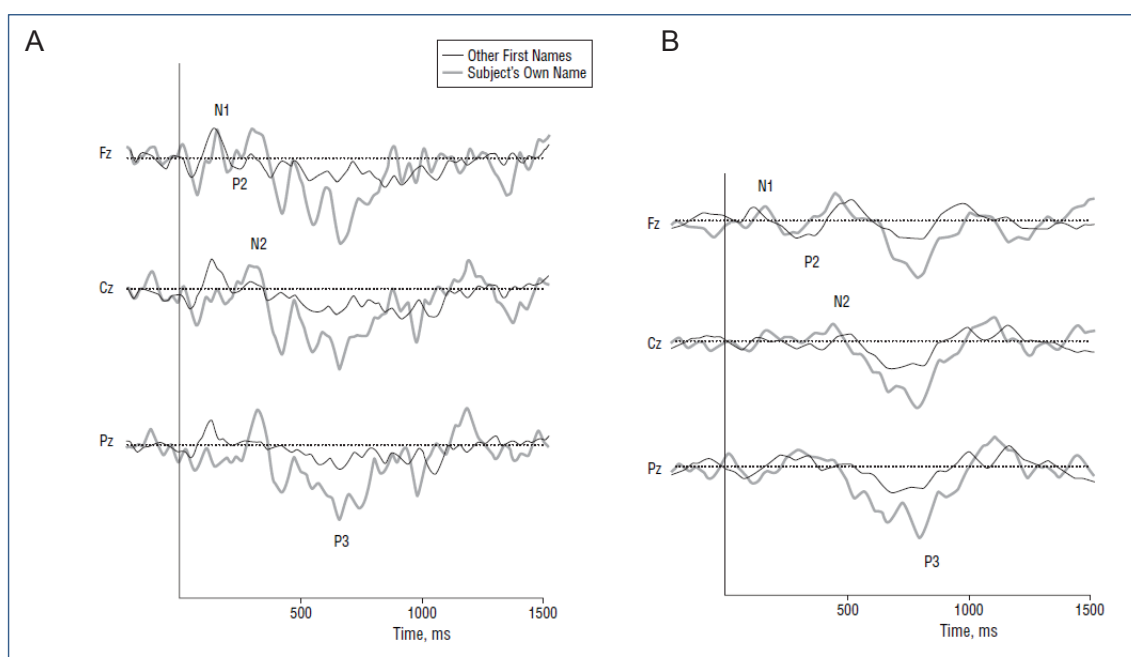


Figure 26 : Potentiels Evoqués auditifs en réponse au propre prénom et aux autres prénoms non familiers. Une réponse discriminative P300 (ou P3) au propre prénom (tracé gris) est obtenue, comparativement aux autres prénoms (tracé noir), chez les patients en état de conscience minimale (A), et chez les patients en état végétatif (B). *D'après Perrin et al. 2006.*

Des études en neuroimagerie ont montré que la présentation du propre prénom était associée à une activation des cortex auditifs (primaires et associatifs), avec extension aux régions médiales, chez les patients en ECM (Di et al. 2007; Laureys et al. 2004), mais également chez certains patients en EV qui, quelques mois plus tard, récupéraient une certaine forme de conscience (Di et al. 2007; Staffen et al. 2006). Il est intéressant de noter que l'activation obtenue suite à l'exposition au propre prénom était bien plus conséquente que celle observée avec des stimuli plus simples, tels que des cris de bébé ou des sons complexes (Laureys et al. 2004). Aussi, l'activation du cortex frontal

médian et du précuneus, observée chez les patients comme chez les témoins, est d'autant plus intéressante que ces structures font partie du système interne impliqué dans la conscience de soi (Perrin et al. 2005a) (*Figure 27*).

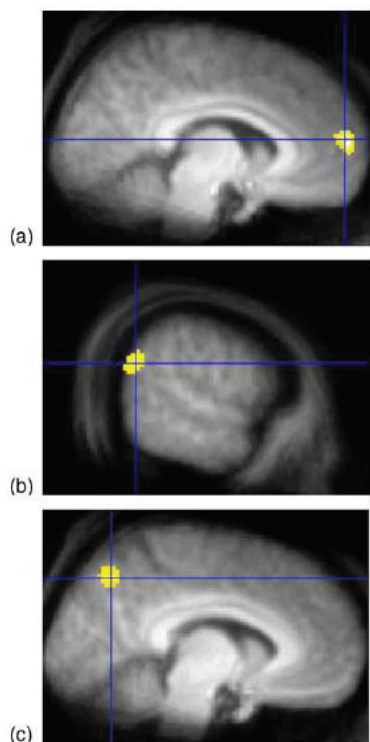


Figure 27 : Les structures cérébrales impliquées dans le traitement du propre prénom, le cortex préfrontal médian (a), le sillon temporal supérieur (b) et le précuneus (c). L'activité de ces régions corticales était corrélée à l'amplitude de la réponse discriminative P300 au propre prénom. *D'après Perrin et al. 2005a.*

Ces études suggéreraient que les patients qui développent une réponse discriminante à leur propre prénom sont à même d'avoir une conscience d'eux-mêmes. Si cette interprétation reste spéculative, l'intérêt de ce type de paradigme n'en demeure pas moins important puisqu'il permet, à la différence de nombreuses études utilisant des stimulations simples, d'obtenir plus facilement des réponses cérébrales à l'échelle individuelle (Cavinato et al. 2011; Signorino et al. 1995), ce qui est déterminant pour une prise en charge clinique adaptée.

Les paradigmes utilisant le propre prénom peuvent également servir à évaluer les capacités de compréhension d'instructions (i.e. paradigmes actifs). Dans une étude de Schnakers et collaborateurs, réalisée chez des patients en EV et en ECM, le paradigme des prénoms a été employé sous deux conditions actives distinctes : une condition dans laquelle il était demandé aux patients de compter leur propre prénom et une autre dans laquelle ils devaient compter un prénom différent du leur (Schnakers et al. 2008). Il a été rapporté dans cette étude que la réponse P300 au propre prénom était, chez les patients

en ECM comme chez les témoins, augmentée en amplitude dans la condition active comparativement à cette même réponse P300 obtenue dans la condition passive présentée sans consigne de comptage. De plus, la composante P300 était également évoquée lorsque les patients en ECM devaient compter un prénom autre que le leur. Ces résultats suggèrent donc que des patients en ECM sont capables de comprendre des instructions précises et de les exécuter de manière correcte. En outre, cette étude souligne le fait que des patients présentant un trouble sévère de la conscience pourraient porter une attention active et sélective à une cible auditive donnée et ce, en suivant des consignes particulières. Par ailleurs, les patients en ECM seraient à même d'établir une trace mnésique efficace pour la tâche, comme le suggère l'augmentation de l'activité oscillatoire thêta lors du comptage du propre prénom (Fellinger et al. 2011). En revanche, les patients en EV ne montraient aucune modulation d'amplitude de la composante P300 selon la condition considérée ni de variation thêta (Fellinger et al. 2011; Schnakers et al. 2008).

3.3. Les effets de la musique

Parmi les stimulations sensorielles possédant une dimension personnelle puissante, la musique semble représenter une stimulation privilégiée. A ce titre, une étude menée en IRMf chez des participants sains s'est proposée d'étudier spécifiquement les structures cérébrales impliquées dans la mémoire autobiographique évoquée par la musique (Janata 2009a). Pour cela, des extraits musicaux ont été sélectionnés à partir du classement des meilleures ventes d'albums par année. Pour chaque participant, les extraits musicaux étaient choisis au hasard dans cette collection musicale afin de correspondre aux titres les plus vendus dans la période allant de leur 7 ans à leur 19 ans. Les extraits musicaux ainsi désignés étaient exposés aux participants durant l'acquisition IRMf. En outre, après chaque extrait musical, les participants devaient indiquer si l'écoute de l'extrait musical présenté avait déclenché des associations autobiographiques. Les résultats de cette étude ont démontré que le caractère autobiographique de la musique était lié à l'activité du cortex préfrontal médial, structure cérébrale connue pour être un acteur clé de la mémoire autobiographique (*Figure 28*). Ainsi, la musique en tant que stimulation familière personnelle est capable de recruter de manière active le réseau impliqué dans la mémoire autobiographique.

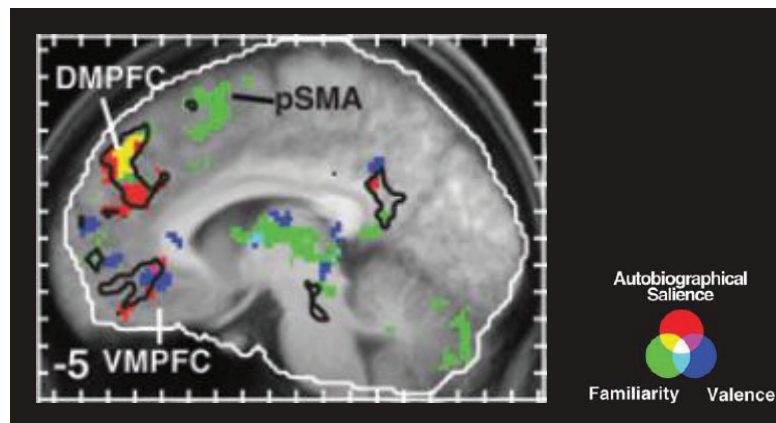


Figure 28 : Activations cérébrales liées au caractère autobiographique (en rouge), à la valence (en bleu) et à la familiarité (en vert) d'un extrait musical. La dimension autobiographique que possède l'extrait musical est responsable du recrutement du cortex préfrontal dorso-médial (DMPFC). D'après Janata 2009a.

Abbréviations et traductions : DMPFC : cortex préfrontal dorso-médial ; pSMA : aire motrice supplémentaire postérieure ; VMPCF : cortex préfrontal ventro-médial.

La musique en tant que stimulation possédant une saillance naturelle et une dimension autobiographique importante semble constituer une stimulation pertinente à laquelle les patients en état de conscience altérée pourraient être exposés. Curieusement, les effets de cette stimulation ont été peu étudiés chez les patients présentant un trouble sévère de la conscience, exceptés dans le cadre de la musicothérapie. Avant d'aborder les quelques études impliquant une exposition à la musique chez cette population de patients, il convient de rapporter brièvement les principales recherches menées dans le domaine de la perception de la musique et de ses effets généraux sur la cognition chez le sujet sain.

3.3.1. La musique et les fonctions cognitives

De nombreuses études se sont intéressées aux substrats neurophysiologiques de l'écoute de la musique chez le participant sain ainsi qu'à son interaction avec les différentes fonctions cognitives et à son incidence positive sur ces dernières. Il apparaît qu'un vaste réseau regroupant les régions dédiées à la fois au traitement sensoriel, à l'attention, à la mémoire et au traitement émotionnel mais également les aires impliquées dans le langage et la cognition sociale soit stimulé suite à l'écoute musicale (Moreno et al. 2011; Koelsch 2009; Peretz et Zatorre 2005). Ainsi, la musique est une fonction complexe présentant de multiples composantes cognitives, certaines étant spécifiques au traitement musical alors que d'autres sont communes à diverses activités mentales (Zatorre et McGill 2005). En outre, la musique présente, lorsqu'elle est

familière, un lien étroit avec le réseau cérébral qui sous-tend la mémoire autobiographique, notamment via l'activation du cortex préfrontal médial (Janata 2009a).

L'idée que la musique peut avoir un effet bénéfique sur les capacités cognitives a pris son essor à partir d'une étude de 1993 menée par Rauscher et collaborateurs. Cette étude originale décrivait une amélioration des performances lors d'une tâche visuo-spatiale suite à l'écoute d'une sonate composée par Mozart (Rauscher, Shaw, et Ky 1993). Toutefois, cet « effet Mozart » n'a pas pu être répliqué de manière systématique à travers les différentes études basées sur des protocoles identiques à celui de Rauscher et collaborateurs (pour des revues voir Hetland 2000; Chabris 1999). En outre, des effets positifs comparables sur la cognition ont pu être observés avec des extraits musicaux différents ou encore des stimulations non musicales. Par exemple, Nantais et Schellenberg ont montré une augmentation similaire des performances à un test spatial suite à l'écoute d'un extrait narré issu d'un livre de Stephen King ou après celle d'un morceau musical composé par Schubert (Nantais et Schellenberg 1999).

La première hypothèse formulée pour expliquer les effets bénéfiques de la musique sur la cognition, décrits dans de nombreuses études, est celle intitulée « *mood and arousal hypothesis* » selon laquelle l'impact de la musique s'expliquerait par l'influence positive qu'elle possède sur le niveau d'éveil et l'humeur (Thompson, Schellenberg, et Husain 2001). En outre, la musique possède une dimension émotionnelle non négligeable, des études récentes en IRMf ayant révélé une activation importante de structures limbiques et para-limbiques pendant l'écoute musicale (Pereira et al. 2011a) (*Figure 29*). En effet, l'exposition à une musique plaisante augmente l'activité dans des structures impliquées dans l'expérience d'une émotion de joie telles que l'hippocampe et dans des régions appartenant au système de récompense comme le noyau accumbens (pour une revue voir Koelsch 2010). Afin de rendre compte à la fois du caractère éveillant et émotionnel de la musique, le terme d'éveil émotionnel a été proposé par Salimpoor et collaborateurs pour expliquer les effets positifs de la musique sur la cognition (Salimpoor et al. 2009).

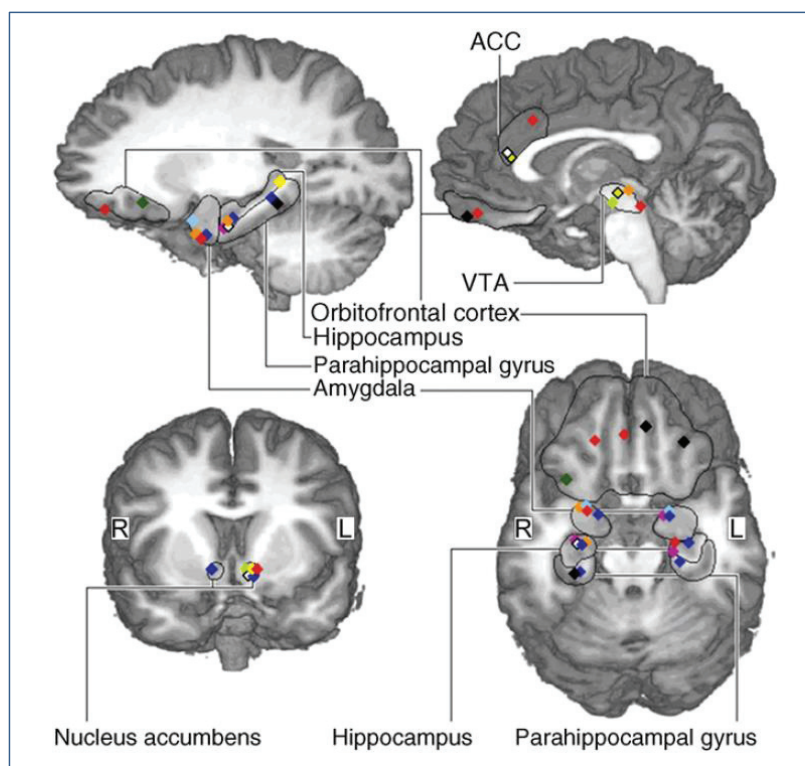


Figure 29 : Recrutement des systèmes limbique et paralimbique lors de l'écoute musicale. Cette figure rapporte les différentes activations observées dans plusieurs études de neuromagerie (à chaque type de point correspond une étude). L'activation répétée de l'amygdale, de l'hippocampe et également du noyau accumbens indique que la musique est capable de moduler le cœur même du système des émotions. *D'après Koelsh 2010.*

Abbréviations et traductions :
 ACC : cortex cingulaire antérieur ; VTA : aire ventrale tegmentale.

3.3.2. La musique et le fonctionnement cérébral pathologique

La musique de par ses composantes familières et émotionnelles pourrait, elle aussi, au même titre que l'utilisation de stimulations personnelles ou autoréférentielles, jouer un rôle important dans l'amélioration de l'évaluation des fonctions cognitives et conscientes des patients avec un trouble de la conscience.

De plus, des effets positifs de la musique sur le fonctionnement cérébral pathologique ont été démontrés chez différentes populations de patients (pour une revue voir Thaut 2010). Par exemple, une étude menée chez des patients présentant une hémiparésie visuelle a montré que la conscience visuelle chez ces patients pouvait être significativement améliorée suite à l'écoute d'un extrait musical préféré (Soto et al. 2009a). L'écoute musicale, en augmentant de manière positive le niveau d'éveil et l'état émotionnel chez ces patients, a entraîné une accentuation de l'attention permettant une meilleure prise de conscience de leur environnement visuel. D'autres études ont démontré qu'une courte exposition musicale permettait d'améliorer le traitement de la syntaxe linguistique chez des patients atteints de lésions des ganglions de la base (Kotz, von Cramon, et Friederici 2005). Enfin, il a été démontré que l'écoute musicale quotidienne chez des patients après un accident vasculaire cérébral, améliorait significativement leur récupération cognitive et leur humeur (Särkämö et al. 2008).

Plusieurs études de musicothérapie ont révélé un effet bénéfique de la musique chez les patients en éveil de coma. Ainsi, Formisano et collaborateurs ont rapporté une amélioration de 61 à 79% en matière d'initiative psychomotrice et d'interaction avec l'environnement chez des patients en ECM après des sessions de stimulations musicales (Formisano et al. 2001). D'autres études ont également pu mettre en évidence des modifications comportementales positives chez des patients en EV suite à un protocole de thérapie musicale (Magee 2007; Magee 2005). Si l'ensemble de ces résultats sont favorables à l'utilisation de stimulations musicales, il faut regretter l'absence de contrôle et de données statistiques (pour une revue voir Lancioni et al. 2010).

Seulement quelques études fondées sur des paramètres neurophysiologiques ont cherché à évaluer l'effet de la musique sur l'activité cérébrale chez des patients présentant un trouble de la conscience. A partir d'analyses de puissance spectrale, O'Kelly et collaborateurs ont démontré que les puissances spectrales des bandes thêta et alpha étaient augmentées, respectivement, chez six patients en EV et quatre patients en ECM, et chez trois patients en EV et quatre patients en ECM, durant l'exposition à une musique préférée (O'Kelly et al. 2013). Une autre étude, cette fois menée en IRMf, a montré que la présentation d'un extrait de Carmen de Bizet était associée à une activation bilatérale du gyrus temporal supérieur, comparativement à la présentation de sons simples (Okumura et al. 2014).

A la lumière de ces quelques résultats, il apparaît que la musique constituerait un outil intéressant à l'évaluation clinique des patients en état de conscience altérée. Il semble donc indispensable d'étudier les conséquences que pourraient avoir l'écoute musicale sur les capacités cognitives de ces patients qui pourraient bénéficier de l'augmentation du niveau d'éveil et de conscience perceptive induite par la musique.

OBJECTIFS DE LA THESE

La conscience est un phénomène complexe aux multiples facettes qui malgré, son caractère d'évidence, ne trouve aucun consensus à travers les différentes communautés qui l'étudient. Son étude théorique permet néanmoins de distinguer plusieurs aspects fondamentaux. Ainsi, à la lumière des nombreux modèles élaborés, la conscience pourrait être appréhendée comme étant un état mental concomitant à l'éveil et permettant l'accession à des représentations dirigées dans une perspective centrée sur l'agent actif. En effet, ce dernier est étroitement associé à tout procédé conscient, il est le fondement même de cette activité consciente. Cette place centrale qu'occupe l'agent présuppose une présence permanente et spontanée d'un processus du soi à mettre en lien avec les représentations conscientes établies. Ce processus du soi pourrait également émerger par l'intermédiaire de mécanismes dynamiques supérieurs tels que l'introspection. Enfin, il pourrait être évoqué par des stimulations personnelles faisant directement référence à soi ou en lien avec la mémoire autobiographique. Cette forme de conscience de soi s'appuierait sur un vaste réseau cérébral médian confondu avec celui du « mode par défaut » et a été qualifié de système interne. Par opposition, le système externe serait tourné vers le monde extérieur et serait, entre autres, à l'origine des représentations mentales issues de l'environnement.

Cette thèse est ancrée dans un cadre clinique, portant sur l'évaluation des patients présentant une altération de la conscience, et pourrait apparaître, en conséquence, bien éloignée de ces préoccupations théoriques sur le phénomène de la conscience. Toutefois, le véritable défi que constitue l'évaluation du niveau de conscience chez cette population de patients amène des éléments intéressants faisant écho aux théories fondamentales. D'une part, il a été démontré que l'activité des systèmes interne et externe était particulièrement perturbée chez cette population de patients. En outre, de nombreuses études ont montré que l'utilisation de stimuli possédant une forte valeur personnelle permettait d'obtenir, de la part de ces patients, davantage de réponses, qu'elles soient comportementales ou cérébrales. Ainsi, les capacités cognitives et conscientes résiduelles de ces patients en état de conscience altérée bénéficieraient d'un processus du soi suggéré par la dimension personnelle des stimulations employées.

Le but premier de ce travail de thèse consiste à déterminer si la musique, en tant que stimulation personnelle en relation avec un processus du soi, pourrait avoir un effet bénéfique sur l'activité cérébrale des patients atteints d'un trouble sévère de la conscience.

Dans un premier temps, la question de l'impact de la musique préférée sur le fonctionnement cérébral des patients en éveil de coma est abordée par l'exploration de la connectivité fonctionnelle durant l'écoute musicale (**Etude 1**). Plus précisément, la

connectivité fonctionnelle au sein de trois réseaux clés est analysée : le réseau auditif, le réseau externe impliqué dans la conscience de l'environnement et le réseau interne associé, de manière générale, à la conscience de soi.

Dans un deuxième temps, l'effet potentiel de la musique préférée sur les fonctions cognitives résiduelles des patients en éveil de coma est questionné par l'intermédiaire d'un protocole de discrimination du propre prénom (**Etude 2**). Le traitement cognitif du propre prénom est considéré selon la présentation préalable ou non d'un extrait musical. Enfin, il est question dans la dernière étude de caractériser, chez des participants sains, les réseaux cérébraux spécifiques associés au traitement des stimulations à forte valeur personnelle (**Etude 3**).

ETUDE 1

*QUELS SONT LES EFFETS DE L'ÉCOUTE MUSICALE SUR LA CONNECTIVITE
FONCTIONNELLE DES RESEAUX AUDITIF, EXTERNE ET INTERNE ?*

I. Contexte et objectif de l'étude

La sensibilité des évaluations cliniques est une véritable problématique chez les patients en éveil de coma. En effet, le diagnostic clinique mais également le pronostic fonctionnel sont fondés sur des tests cliniques qui se doivent donc d'être particulièrement robustes et précis. Or, de nombreux facteurs inhérents à la nature même de ces patients en état de conscience altérée peuvent perturber, de manière considérable, l'élaboration du diagnostic clinique. Ainsi, les importantes altérations physiques et cognitives ou encore les complications médicales associées à cette population de patients peuvent affecter la fiabilité des observations cliniques. Agir sur la sensibilité des évaluations cliniques constituent une des approches possibles afin d'améliorer la précision et la finesse du diagnostic clinique.

Plusieurs études ont montré que l'intégration de stimuli à haute valeur personnelle, tel que le propre prénom, au sein des protocoles employés chez les patients avec un trouble sévère de la conscience, permettait d'augmenter le nombre de réponses cérébrales observées (Cavinato et al. 2011; Perrin et al. 2006; Signorino et al. 1995). L'utilisation de ces stimulations détenant une valeur personnelle pourrait constituer une réponse pertinente à la question de la sensibilité des évaluations cliniques. En effet, ces stimuli personnels caractérisés naturellement par une saillance et une dimension émotionnelle particulières, pourraient permettre d'impliquer davantage le patient dans la tâche à laquelle il est soumis et ainsi d'obtenir, par la même, davantage de réponses pertinentes.

Parmi la gamme de stimulations sensorielles possédant une valeur personnelle importante, la musique constitue un candidat de premier choix. En effet, la musique représente une stimulation auditive riche dont le caractère émotionnel et autobiographique n'est plus à démontrer (Pereira et al. 2011a; Janata 2009a).

L'objectif de cette étude, menée en IRMf, était de déterminer si la musique pouvait avoir un effet sur l'activité cérébrale de patients en éveil de coma. Ce potentiel effet de la musique sur l'activité cérébrale a été étudié par une analyse de connectivité fonctionnelle chez sept patients en état de conscience altérée. Pour cela, l'exploration de la connectivité fonctionnelle a été réalisée dans deux conditions : une condition contrôle dite de « *resting state* » (en absence de toute sollicitation cognitive et perceptive, exceptée celle due au bruit engendré par l'acquisition IRM) et une condition correspondant à l'écoute passive de musiques préférées. L'étude de la connectivité fonctionnelle durant ces deux conditions a été réalisée au sein de trois réseaux différents susceptibles d'être stimulés par la présentation d'une musique préférée : soit, le réseau auditif, le réseau externe

impliqué dans la conscience de l'environnement et le réseau interne connu pour être associé au traitement des stimulations autobiographiques et/ou relatives à soi et plus généralement lié à la conscience de soi (Vanhaudenhuyse et al. 2011; Fox et al. 2005; Raichle et al. 2001).

Cette étude a été rendue possible grâce à un programme d'échange financé par le labex CeLyA (« Centre Lyonnais d'Acoustique »). Elle a été mise en place et menée en collaboration avec l'équipe du « *Coma Science Group* » de Liège et plus particulièrement avec la doctorante Lizette Heine.

II. Publication



Exploration of Functional Connectivity During Preferred Music Stimulation in Patients with Disorders of Consciousness

Lizette Heine^{1,2*†}, Maïté Castro^{2†}, Charlotte Martial¹, Barbara Tillmann², Steven Laureys^{1†} and Fabien Perrin^{2†}

¹ Coma Science Group, GIGA & Cyclotron Research Center and Neurology Department, University and University Hospital of Liège, Liège, Belgium, ² Auditory Cognition and Psychoacoustics Team – Lyon Neuroscience Research Center (UCBL, CNRS, UMR 5292, INSERM U1028), Lyon, France

OPEN ACCESS

Edited by:

Heather Berlin,
Mount Sinai School of Medicine, USA

Reviewed by:

Julien Dubois,
California Institute of Technology, USA
Luis Lemus,
Universidad Nacional Autónoma
de México, Mexico

*Correspondence:

Lizette Heine
lheine@ulg.ac.be

[†]These authors have contributed
equally to this work.

Specialty section:

This article was submitted to
Consciousness Research,
a section of the journal
Frontiers in Psychology

Received: 03 June 2015

Accepted: 22 October 2015

Published: 09 November 2015

Citation:

Heine L, Castro M, Martial C,
Tillmann B, Laureys S and Perrin F
(2015) Exploration of Functional
Connectivity During Preferred Music
Stimulation in Patients with Disorders
of Consciousness.
Front. Psychol. 6:1704.
doi: 10.3389/fpsyg.2015.01704

Preferred music is a highly emotional and salient stimulus, which has previously been shown to increase the probability of auditory cognitive event-related responses in patients with disorders of consciousness (DOC). To further investigate whether and how music modifies the functional connectivity of the brain in DOC, five patients were assessed with both a classical functional connectivity scan (control condition), and a scan while they were exposed to their preferred music (music condition). Seed-based functional connectivity (left or right primary auditory cortex), and mean network connectivity of three networks linked to conscious sound perception were assessed. The auditory network showed stronger functional connectivity with the left precentral gyrus and the left dorsolateral prefrontal cortex during music as compared to the control condition. Furthermore, functional connectivity of the external network was enhanced during the music condition in the temporo-parietal junction. Although caution should be taken due to small sample size, these results suggest that preferred music exposure might have effects on patients auditory network (implied in rhythm and music perception) and on cerebral regions linked to autobiographical memory.

Keywords: music, disorders of consciousness, fMRI, functional connectivity, auditory network, external network

INTRODUCTION

Patients with disorders of consciousness (DOC) are a patient population that is very difficult to assess. Following coma, these patients can be in an unresponsive wakefulness syndrome (UWS) where behavior is reflexive, and awareness of the self and surrounding is absent (The Multi-Society Task Force of Pvs, 1994; Laureys et al., 2010), or in a minimally conscious state (MCS) where behaviors indicating awareness are limited, fluctuating but reproducible (Giacino et al., 2002). Various interferences, both physical and cognitive impairments, or medical complications can affect the diagnosis based on clinical assessments of consciousness (Schnakers et al., 2009). This is one of the issues underlying the current misdiagnosis rate of 40% (Schnakers et al., 2009; van Erp et al., 2015). Consequently, numerous research is investigating the neural and cerebral responses of these patients, with the aim to provide unbiased and objective measures complementing bedside evaluation and helping diagnosis (Laureys and Schiff, 2011; Stender et al., 2014).

Previous research has also proposed to increase the sensitivity of clinical tests by using personally relevant stimuli (Perrin et al., 2015). For example, several behavioral studies have shown that a higher number of responses could be observed following self-referential stimuli, like the use of a mirror or the patient's own name, as compared to neutral stimuli (Vanhaudenhuyse et al., 2008; Cheng et al., 2013; Di et al., 2014). Neurophysiological studies have indicated that salient and emotional stimuli increase the probability of observing a cerebral response in patients with DOC. For example, the probability to observe a P300 event-related response (i.e., a brain response reflecting stimulus processing) is enhanced when the deviant stimulus is not a tone stimulus but the patient's own name (Perrin et al., 2006; Cavinato et al., 2011). Very recently, it has also been shown that preferred music (i.e., an autobiographical and emotional stimulus) has an effect on cognitive processes of patients with DOC. Indeed, observing a P300 to one's own name was increased in patients with DOC after having been exposed to their preferred music compared to a control condition (i.e., acoustically similar noise; Castro et al., 2015). This result is in agreement with a study showing increased behavioral responses after preferred music (Verger et al., 2014), and several single-case studies with DOC patients suggesting effects of music on a behavioral level (Magee, 2005; Magee et al., 2014).

Resting state functional MRI allows investigation of several distinct, reproducible and dynamic brain networks (Beckmann et al., 2005; Damoiseaux et al., 2006; De Luca et al., 2006; Laird et al., 2011), without the need for patients' cooperation (Soddu et al., 2011). The auditory network is one of the reliably observed networks, even though not yet extensively studied. This network encompasses primary auditory cortices including Heschl's gyri, superior temporal gyri, insula, cingulate, post- and pre-central gyri, and supramarginal gyrus (Beckmann et al., 2005; Smith et al., 2009; Laird et al., 2011). The auditory network can be observed in 81% of healthy subjects, 46% in MCS, and is limited to 21% of UWS patients (Demertzi et al., 2014). In fact, it has strong power to discriminate MCS and UWS patients, making automatic classification possible (Demertzi et al., 2015). Another network that is also related to auditory processing (Brunetti et al., 2008) is the external network. This network is also related to external orientation, goal-directed behaviors, and cognitive processing of somatosensory (Boly et al., 2007), and visual (Dehaene and Changeux, 2005) input. The external network is often named the 'dorsal attention network,' or 'task positive' network (Greicius et al., 2003; Vanhaudenhuyse et al., 2010a). It has been shown to be anticorrelated with an internal/default mode network (Greicius et al., 2003; Vanhaudenhuyse et al., 2010a), implicated in self-awareness and stimulus-independent thoughts in healthy controls (Raichle et al., 2001; Greicius et al., 2009). Interestingly, auditory, external and internal/default mode networks include cortical regions that have been shown to be modulated by emotional sounds. Indeed, as compared to noise, meaningful sounds (infant cries or the patient's own name) are associated to a widespread activation of the auditory cortex and medial cortical structures in DOC patients (Laureys et al., 2004). Thus, the effect of music as

reported in Castro et al. (2015) is probably also associated to functional connectivity changes of these regions.

We here aim to explore whether the effect of music in severely brain-damaged patients with DOC is related to functional connectivity changes. Functional MRI scans were acquired while participants were exposed to their preferred music as well as a control condition when they were exposed to the repetitive noise from the scanner (also present in the music condition). Using a functional connectivity parcellation (Gordon et al., 2014), we assessed functional connectivity using seed regions in both primary auditory cortices. We also analyzed network connectivity of the auditory network, the external network, and default mode network. We expect to observe changes, and more specifically increases, in functional connectivity in the auditory and attentional systems in patients with DOC during the music stimulation (vs. the control condition).

MATERIALS AND METHODS

Participants

Eight healthy participants (four female; mean age = 26 years, $SD = 3$), and seven patients (four MCS; three UWS) were scanned between March 2014 and April 2015 for this study. Patients were excluded for this study when any contraindication for MRI was present (e.g., presence of ferromagnetic aneurysm clips, pacemakers), or when patients needed sedation. Chronic patients with DOC were hospitalized for 1 week of assessment at the coma science group, University hospital of Liege, Belgium. Multiple behavioral assessments in the form of the CRS-R were completed, including one the morning before the (f)MRI acquisition. One patient showed drain artifacts on the T1 and functional MRI scan covering more than 40% of the brain, and in one patient the segmentation could not be reliably performed due to the lesion extent. Our patient population consisted thus of five patients (three MCS, two UWS; mean age = 50 years, $SD = 10$; **Table 1**). The ethics committee of the medical school of the University of Liège approved the study.

Music Stimulation and Procedure

Five musical excerpts were selected for each participant from a questionnaire on musical preference completed by family members or loved ones (for the patients) or the participant him/her self (for the healthy participants). These musical excerpts had a mean duration of 2 min and were all dynamic, musically coherent, and representative of the whole musical piece. The five excerpts were combined to create a musical stimulus of a duration of 10 min and 10 s, which overlaps with the duration of the functional scan. Fading in and fading out (around 2 s) was added to avoid rough transitions between the excerpts.

The functional scan was acquired twice during one MRI scanning session. Once with the participants' preferred music (i.e., music condition), and once when participants were exposed to the repetitive noise from the scanner (i.e., control condition). This control condition is the same as used for the investigation of a classical resting state. The order of the conditions was randomized between participants, and the two functional scans

TABLE 1 | Diagnostics of the five patients with disorders of consciousness (DOC).

	DOC1	DOC2	DOC3	DOC4	DOC5
Sex	Male	Female	Female	Male	Male
Age (years)	40	50	39	61	58
Time since injury (months)	12	6	26	13	25
Etiology	Trauma	Anoxic	Trauma	Anoxic	Anoxic
Diagnosis	UWS	UWS	MCS -	EMCS	MCS +
CRS-R score					
A.	1	1	2	4	3
V.	0	0	3	5	0
M.	2	1	2	6	1
O.	0	1	1	3	1
C.	0	0	0	2	0
Ar.	1	2	2	3	2
Total	4	5	10	23	7
Structural MRI	Subcortical diffuse axonal injury, moderate enlargement of the ventricles, and atrophy of midbrain and sulci	Cortical and subcortical atrophy with severe post-anoxic leukoencephalopathy	Right lenticular lesion, diffuse axonal injury, and enlargement of the third ventricles	Extensive defects in region of the posterior cerebral artery, thalamus, and enlargement of right lateral ventricle	Global hemosiderosis and ischemic damage, white matter intensities (frontal + temporal), and enlargement of the ventricles
Neuroimaging (PET)	Indicated MCS	Consistent with an UWS	Consistent with MCS	Consistent with EMCS	Consistent with MCS

CRS-R, coma recovery scale revised; A., auditory function; V., visual function; M., motor function; O., oromotor/verbal function; C., communication; Ar., arousal; UWS, unresponsive wakefulness syndrome; MCS, minimally conscious state; EMCS, emergence from minimally conscious state.

were always separated by a delay of 10 min to reduce any potential order effects. Instructions and musical stimuli were delivered through MR compatible Siemens headphones. Participants were instructed to keep their eyes closed, stay awake, avoid any structured thoughts, and listen attentively to the music.

MRI Acquisition and Analysis

Two sets of 300 T2*-weighted images were acquired using a 3T Siemens TIM Trio MRI scanner (Siemens Medical Solutions, Erlangen, Germany) with a gradient-echo echo-planar imaging sequence using axial slice orientation and covering the whole brain (32 slices; voxel size = 3 mm × 3 mm × 3 mm; matrix size = 64 × 64 × 32; repetition time = 2000 ms; echo time = 30 ms; flip angle = 78°; field of view = 192 mm × 192 mm). The 10 initial volumes were discarded to avoid T1 saturation effects. Data preprocessing was performed using Statistical Parametric Mapping 8 (SPM8¹). Preprocessing steps included realignment and adjustment for movement-related effects, slice time correction, co-registration of functional onto structural data, segmentation of structural data, spatial normalization of all data to standard stereotactic Montreal Neurological Institute (MNI) space using the normalization parameters which had resulted from the segmentation step. Normalized functional data were then smoothed using a Gaussian kernel with an isotropic 8 mm of full-width half-maximum.

Motion correction was applied using an automatic artifact detection tool for global mean and motion outliers². Outliers in the global mean signal intensity and motion were identified and included in the subsequent statistical analysis as nuisance

parameters (i.e., one regressor per outlier within the first-level general linear models). Specifically, an image was defined as an outlier (artifact) image if the head displacement in x, y, or z direction was greater than 0.5 mm from the previous frame, or if the rotational displacement was greater than 0.02 radians from the previous frame, or if the global mean intensity in the image was greater than 3 SD from the mean image intensity for the entire resting session. For our group of patients, the number of motion outlier images did not differ significantly between music and noise sessions (two-sided paired *t*-test; *p* = 0.16, music condition *m* = 16, *SD* = 18; control condition *m* = 3, *SD* = 4). Healthy participants did not show any movement-affected outlier scans.

Analyses of functional connectivity were performed using the connectivity toolbox “conn,” version 15D³ (Whitfield-Gabrieli and Nieto-Castanon, 2012). As recently recommended (Behzadi et al., 2007; Murphy et al., 2009; Saad et al., 2012; Wong et al., 2012), we used a regression of nuisance effects before bandpass filtering (RegBP; Hallquist et al., 2013). The data were despiked, and white matter (WM) and cerebrospinal fluid (CSF) components were regressed out as nuisance variables according to the aCompCor method. We then applied a linear detrending term. The residual BOLD time series went through a bandpass filter between 0.008 and 0.09 Hz to reduce the effect of low frequency drifts and high-frequency noise. All described steps are part of the standard procedure in the “conn” toolbox (Behzadi et al., 2007; Whitfield-Gabrieli and Nieto-Castanon, 2012). The residual head motion parameters (three rotation and three translation parameters, plus another six parameters representing their first-order temporal derivatives) were regressed out.

¹www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm

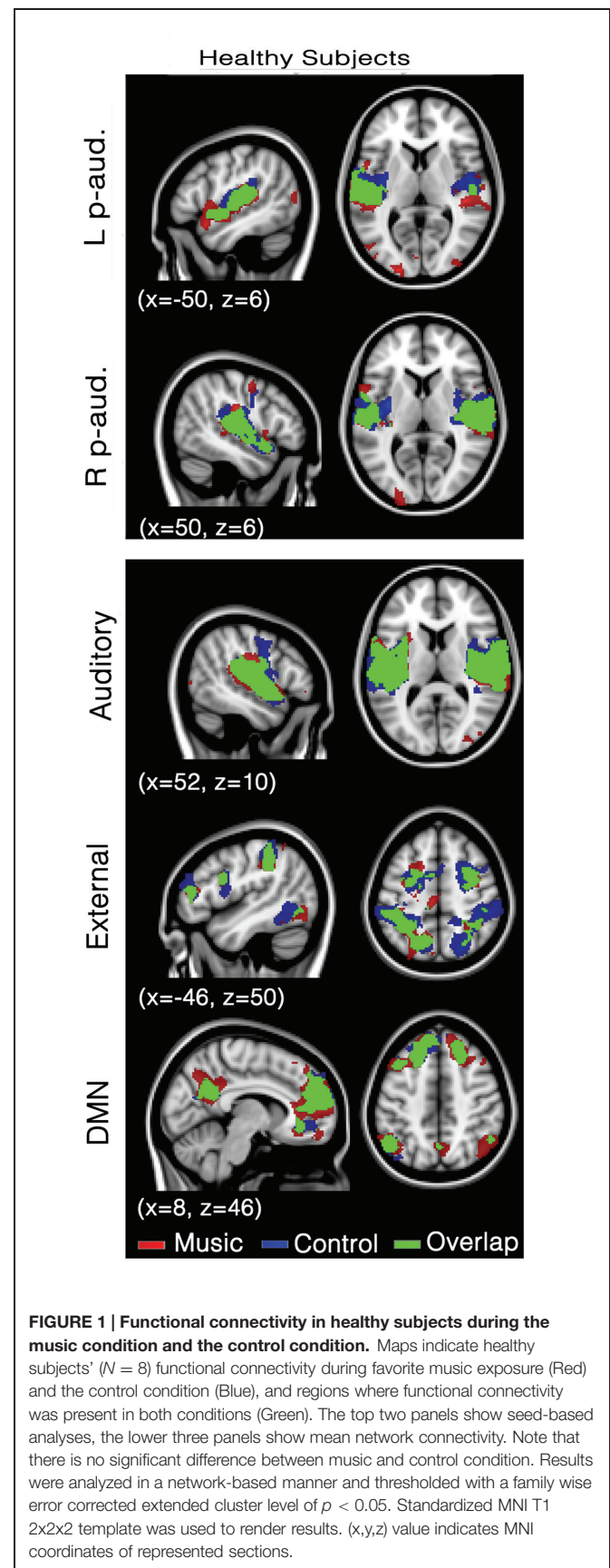
²http://www.nitrc.org/projects/artifactdetect/

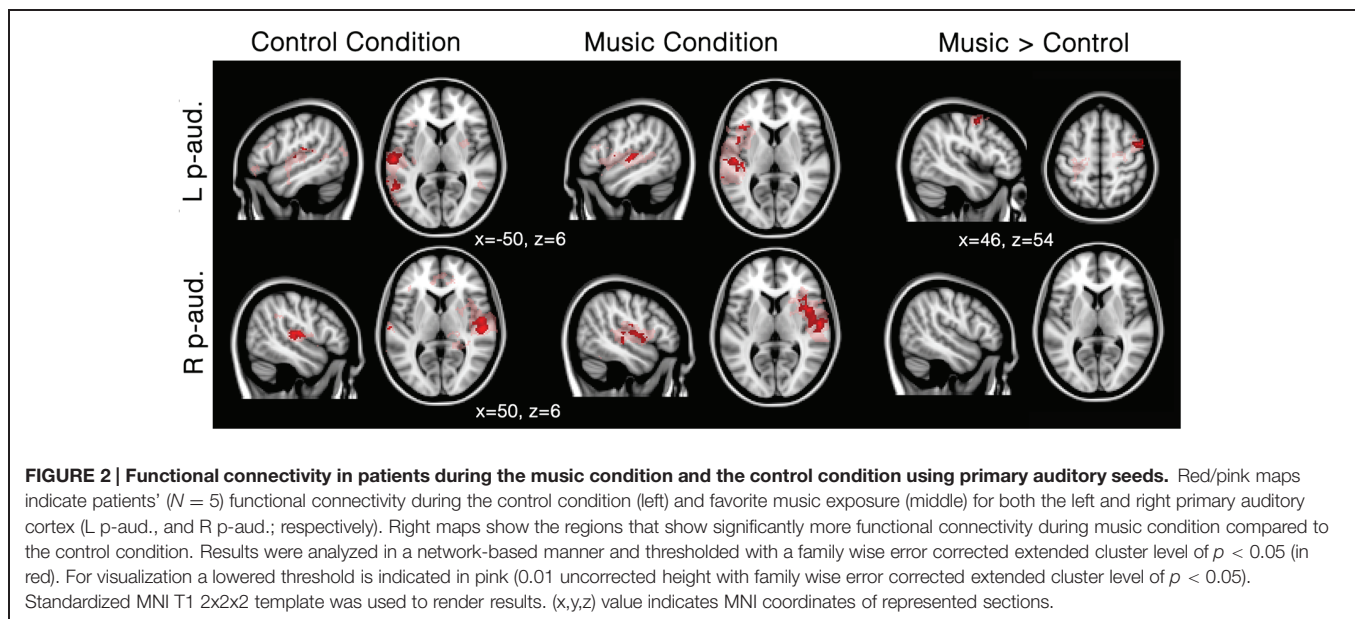
³http://www.nitrc.org/projects/conn

One pitfall of the analysis of resting state functional connectivity using seeds is the selection of seeds. The seed placement bias could lead to different and overlapping networks depending on the amount and placement of seeds (Cole et al., 2010). This bias can be reduced through the use of parcellations instead of spheres based on coordinates from the literature. We used a functional connectivity parcellation atlas based on a selection of parcels out of 330 parcels containing highly homogenous signal patterns (Gordon et al., 2014). This parcellation allowed us to perform two different analyses.

We first assessed functional connectivity on a seed based level. Two parcels were taken from the atlas of Gordon et al. (2014), localized at the structurally defined Heschl's gyrus (left and right). These two seeds were chosen for their importance in auditory processing. With these seeds group analysis was performed to assess functional connectivity within both conditions as well as differences between the preferred music and control condition. Furthermore, first level beta maps were extracted (i.e., fisher transformed correlation values) for each participant and used to create individual figures for our *a priori* regions during both conditions (supplementary material). Data of healthy subjects were not directly compared to patients due to age differences, thus the difference between the music and control condition within one patient could not be compared to the range of differences within controls. Therefore, no within-subject statistical analysis was performed.

Although studies in healthy subjects show that single seeds can reveal whole networks, this is not necessarily the case in brain-damaged patients. Network disruption can be expected due to underlying neuropathology excluding regions from overall networks. To assess overall network characterization it is advised to use multiple seeds/regions (Demertzi et al., 2015). All parcels belonging to the auditory network, external network, and default mode network according to Gordon et al. (2014) were assessed for our group of patients in each condition. For all networks, time courses of the parcels were averaged and correlated to the whole brain (Halko et al., 2014; Demertzi et al., 2015). Thus, this averaged time series was used to estimate whole-brain correlation r maps, which were then converted to normally distributed Fisher's z transformed correlation maps to allow for subsequent group-level analysis on the mean network connectivity (comparing music vs. control conditions). For all analyses on the group level (seed based and network based functional connectivity analysis) one sample t -tests were used for estimation of functional connectivity in each condition, and two-sample paired t -tests were used for between condition comparisons. The results were reported as significant when they exceeded a height threshold of uncorrected $p = 0.001$ with a family wise error corrected extent threshold of $p = 0.05$ at the cluster level. For clusters that showed significant stronger functional connectivity during the music condition contrast estimates (beta values) were extracted (Supplementary Figure S2). We did not compare the healthy group to our patient group due to differences in age, and the possible effects this might have on network integrity, as well as the possible differences in reaction to preferred music in terms of memory or emotion.





RESULTS

In healthy participants, seed-based analyses of both left and right primary auditory areas showed functional connectivity in areas considered as being part of the auditory network during both music and control conditions. Indeed, functional connectivity with seeds in both primary auditory cortices was observed in bilateral temporal gyri (encompassing Heschl's gyrus, opercular gyrus, insula, planum polare, and superior temporal areas), anterior cingulate, pre- and post-central areas and the occipital pole (**Figure 1**; Supplementary Table S1) in both conditions. No significant difference was observed between the two conditions. Similarly, the auditory network showed activation in bilateral temporal gyri (encompassing Heschl's gyrus, opercular, insula, planum polare, and superior temporal areas). This temporal cluster extended from inferior frontal, to precentral and angular areas. The auditory network also included the anterior cingulate, pre- and post-central areas and the occipital fusiform gyrus and cortex (**Figure 1**; Supplementary Table S2). The external network encompassed regions of bilateral inferior parietal sulcus and lobule, dorsolateral prefrontal, supramarginal, frontal eye field, lateral occipital and precentral, as well as cerebellar and insular areas. The default mode network showed functional connectivity with the precuneus, frontal pole and superior frontal gyrus, angular and lateral occipital gyrus, and middle temporal gyrus. For these three networks, the music condition did not significantly differ from the control condition.

In patients, seed-based analyses of patients showed that functional connectivity was mainly restricted to the areas surrounding each of the two seeds (i.e., left and right primary auditory cortex) for both the music and the control conditions; however, several other clusters of functional connectivity were also observed (**Figure 2**; **Table 2**). The left primary auditory seed showed functional connectivity with the middle temporal gyrus during the control condition, and the left frontal operculum,

superior temporal gyrus and cerebellum during the music condition. The right primary auditory seed showed several smaller clusters in the temporal area as well as the supramarginal area during the control condition, and one large cluster of activation in the temporal cortex during the music condition. When the music condition was directly compared to the control condition, the left primary auditory seed showed more functional connectivity in the right precentral gyrus during music. No difference was observed with the right primary auditory seed for this direct comparison. Single subject first level beta values (i.e., Fisher's z transformed correlation values) were used to create individual patient figures for the two primary auditory seed activations during both conditions (Supplementary Figure S1). Correlation values during music and control conditions were mainly restricted to the areas surrounding each of the seeds, but in general, more voxels seemed to be strongly correlated in the music condition than in to the control condition (correlations higher than 0.8 were assessed and shown in the Supplementary Material).

Patients showed a severely limited auditory network of functional connectivity during both conditions (**Figure 3**; **Table 3A**). During the control condition, activation was only seen in bilateral temporal areas. During the music condition, the auditory network consisted of bilateral temporal gyri (only including left Heschl gyrus), as well as small clusters in the right inferior frontal gyrus and the left supramarginal gyrus; these were areas also included in the temporal cluster for the healthy subjects. When the music condition was compared to the control condition, the auditory network showed significantly more functional connectivity with the left precentral gyrus and a region on the junction of the middle frontal gyrus and frontal pole: the left dorsolateral prefrontal cortex.

The external network in patients was restricted to the inferior parietal sulcus and lobule, dorsolateral, middle frontal, and supra marginal areas during both control and music conditions.

TABLE 2 | Results of the seed-based analyses in the patients.

	MNI coordinates (x,y,z)			Cluster size	Cluster p-FWE	p-unc peak	Region	
Left primary auditory cortex								
Music	-40	24	6	223	0	0.000003	Left	Frontal operculum
	-40	-26	6	200	0	0.000023	Left	Heschl/planum temporale
	-68	-36	14	52	0.025011	0.000007	Left	Superior temporal gyrus
	0	-48	-8	50	0.030795	0.000067		Cerebellum
Control	-60	-20	6	403	0	0	Left	Heschl/planum temporale
	-68	-46	4	163	0	0.000003	Left	Middle temporal gyrus
Music > Control	46	0	54	113	0.000007	0.000002	Right	Precentral gyrus
Right primary auditory cortex								
Music	40	26	10	886	0	0.000003	Right	Temporal cortex: insula/central opercular/planum temporale/Heschl/frontal operculum
Control	44	-16	10	379	0	0.000001	Right	Heschl gyrus/central opercular
	-68	-10	-2	85	0.00046	0.000047	Left	Superior temporal gyrus
	-64	-18	6	50	0.017807	0.000005	Left	Planum temporale
	28	-32	32	47	0.02515	0.000053	Right	Supramarginal gyrus

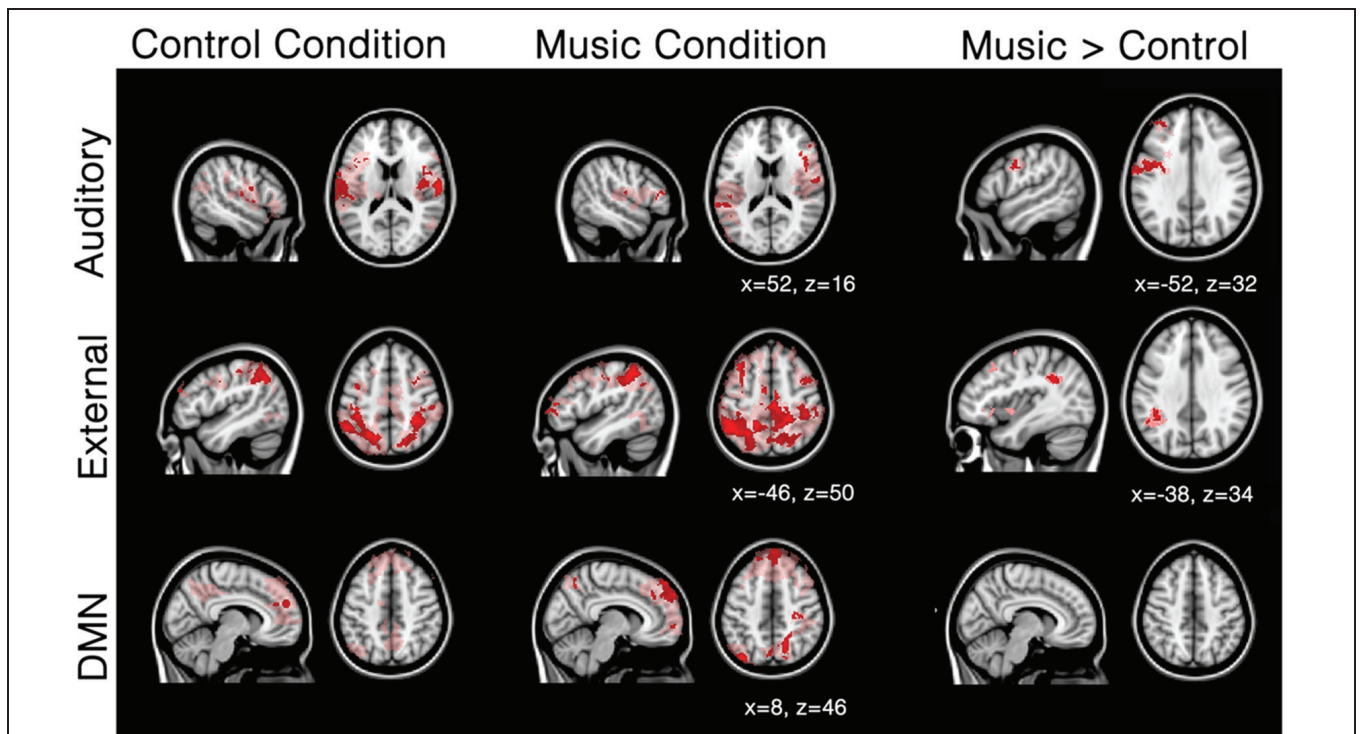


FIGURE 3 | Mean network connectivity in patients during the music condition and the control condition. Red/pink maps indicate patients' ($N = 5$) functional connectivity during the control condition (left) and favorite music exposure (middle) for the auditory network, external network, and default mode network (DMN). Right maps show the regions that show significantly more functional connectivity during music condition compared to the control condition. Results were analyzed in a network-based manner and thresholded with a family wise error corrected extended cluster level of $p < 0.05$ (in red). For visualization a lowered threshold is indicated in pink (0.01 uncorrected height with family wise error corrected extended cluster level of $p < 0.05$). Standardized MNI T1 2x2x2 template was used to render results. (x,y,z) value indicates MNI coordinates of represented sections.

(Figure 3; Table 3B). Compared to the control condition, music showed more functional connectivity with the supramarginal/angular gyrus, also referred to as the temporoparietal junction.

The default-mode network in patients seemed disconnected in patients (Figure 3; Table 3C). The control condition only showed

functional connectivity in the frontal pole/paracingulate gyrus. The music condition showed further functional connectivity with the precuneus, post-central gyrus, lateral occipital pole, and middle temporal gyrus. However, no difference could be found between the two conditions.

TABLE 3A | Results of network-based analysis in patients: auditory network.

	MNI coordinates (x,y,z)			Cluster size	Cluster p-FWE	p-unc peak	Region	
Auditory network								
Music	-66	-40	14	161	0.000004	0.000034	Left	Supramarginal gyrus
	40	20	18	109	0.000174	0.000002	Right	Inferior frontal gyrus
	60	-4	12	97	0.000466	0.000032	Right	Temporal, central opercular
Control	-50	-30	20	48	0.042949	0.000507	Left	Parietal operculum/Heschl
	-50	-40	10	1152	0	0.000004	Left	Temporal cortex: planum temporale/central opercular/superior temporal
	28	6	2	997	0	0	Right	Temporal, central opercular/insula
	-36	20	12	208	0	0.000011	Left	Frontal operculum
	28	-26	26	46	0.046101	0.000094	Right	Parietal operculum
	Music > Control	-66	-8	36	319	0	0.000001	Left
	-28	42	30	44	0.028322	0.000019	Left	DLPFC

TABLE 3B | Results of network-based analysis in patients: external network.

	MNI coordinates (x,y,z)			Cluster size	Cluster p-FWE	p-unc peak	Region		
External network									
Music	58	-32	44	4974	0	0	Bilateral	Inferior parietal sulcus/inferior parietal lobule	
	-36	24	52	424	0	0.000005	Left	DLPFC	
	-52	32	16	122	0.000111	0.000008	Left	Middle frontal gyrus (small part FEF)	
	-14	-10	64	116	0.000174	0.000013	Left	SMA	
	48	12	56	100	0.000594	0.000021	Right	Middle frontal gyrus (small part FEF)	
	30	34	-8	69	0.007915	0.000044	Right	DLPFC	
	-38	-54	-12	59	0.019658	0.000013	Left	Lateral occipital/MT	
	-56	-58	4	50	0.046263	0.000163	Left	Lateral occipital/MT	
	Control	-24	-62	48	2072	0	0.000001	Left	Inferior parietal sulcus/inferior parietal lobule
		12	-74	54	1026	0	0.000004	Right	Inferior parietal sulcus/inferior parietal lobule
-32		14	24	403	0	0.000003	Left	SMA extending to small part FEF	
-42		48	24	104	0.000223	0.000012	Left	DLPFC	
34		8	52	82	0.001473	0.000065	Right	Middle frontal gyrus (small part FEF)	
Music > Control	-42	-50	30	103	0.000078	0.000003	Left	Supramarginal/angular gyrus	

DISCUSSION

In the present study, we aimed at assessing the potential effect of music on the brain's functional connectivity in patients with DOC. We compared patients' intrinsic brain activation while being exposed to their preferred music and during a control condition. For this purpose, seed-based functional connectivity as well as network-level functional connectivity was assessed. Seed-based functional connectivity analyses of primary auditory cortices showed significant differences in functional connectivity between music and control conditions for the patients. Network-level analyses showed that patients' functional connectivity is increased when being exposed to their preferred music in the

auditory and external network (in comparison to the control condition).

In healthy participants, the network of functional connectivity based on both primary auditory regions encompasses large parts of the auditory cortex, superior temporal gyri, insula, cingulate cortex, central areas (pre and post), supramarginal gyrus, and occipital areas (Figure 1), in both the music condition and the control condition. These are, as expected, part of the auditory network (Beckmann et al., 2005; Damoiseaux et al., 2006; De Luca et al., 2006; Smith and Tindell, 2009; Laird et al., 2011; Demertzi et al., 2014). To assess network integrity, mean network connectivity was assessed in the auditory network, external network, and default mode network, i.e., networks that are

TABLE 3C | Results of network-based analysis in patients: default mode network.

	MNI coordinates (x,y,z)			Cluster size	Cluster p-FWE	p-unc peak	Region	
Default mode network								
Music	-26	32	34	1247	0	0.000001	Bilateral	Middle frontal gyrus/frontal pole/paracingulate gyrus
	12	-66	62	233	0	0.000004	Right	Precuneus/lateral occipital
	-38	-76	48	150	0.000014	0.000001	Left	Lateral occipital
	-30	52	2	110	0.000264	0.000124	Left	Frontal pole
	-58	-24	-12	81	0.002724	0.000004	Left	Middle temporal gyrus
	8	60	-4	56	0.025536	0.000149	Right	Frontal pole
	28	-24	46	53	0.034	0.000094	Right	Post-central gyrus
Control	-10	48	18	679	0	0.000034	Left	Frontal pole/paracingulate gyrus

respectively linked to auditory processing, external orientation, and internal thoughts.

Network-based second level analysis of functional connectivity showed that the auditory network was clearly replicated in our healthy subjects during both the music and control conditions. This network has consistently been observed in previous resting state studies investigating not only healthy participants but also DOC patients (Demertzi et al., 2014). In healthy participants it encompassed bilateral temporal gyri (including Heschl's gyrus, opercular, insula, planum polare, and superior temporal areas), extending to inferior frontal, precentral and angular areas, as well as clusters in anterior cingulate, pre- and post-central areas and the occipital fusiform gyrus (Beckmann et al., 2005; Damoiseaux et al., 2006; De Luca et al., 2006; Smith and Tindell, 2009; Laird et al., 2011; Demertzi et al., 2014). The external network has also been observed in healthy participants. It encompassed, as consistently observed in previous studies (Fox et al., 2005; Vanhaudenhuyse et al., 2010a), regions of bilateral inferior parietal sulcus and lobule, dorsolateral prefrontal, supramarginal gyrus, the frontal eye field, lateral occipital and precentral, as well as cerebellar and insular areas. The default-mode network showed functional connectivity in regions consistently observed in healthy participants and patient populations (Buckner et al., 2008). Most importantly, music did not show any increases in functional connectivity compared to the control condition for the seed-based and all three network-level analyses. This result is consistent with Castro et al. (2015) who observed that music (in comparison to noise) did not modify the event-related responses in healthy participants (while this was the case for the DOC patients). This observation suggests that the effects of music observed in previous research are possibly not present in healthy subjects (or that the cerebral responses could not be enhanced because they were already at ceiling). This finding could be due to the nature of our experimental material. Indeed Wilkins et al. (2014) have shown functional connectivity differences (in the default mode network and between auditory brain areas and the hippocampus) between two music materials that strongly differ in terms of emotion, i.e., preferred and disliked music (in healthy participants). It is thus possible, that our control condition, which can be considered as rather neutral, was not disliked enough to warrant significant

differences in functional connectivity with the preferred music condition.

Seed-based analysis indicated that patients showed strongly limited functional correlations with the primary auditory cortices: activation was only observed around the seed areas and no long distance connectivity emerged within the auditory network. This finding is in line with previous research showing a linear decrease in functional connectivity ranging from healthy participants to unresponsive patients (Vanhaudenhuyse et al., 2010b; Thibaut et al., 2012; Demertzi et al., 2014). In fact, many studies have shown that functional connectivity still exists in DOC patients, and other forms of decreased levels of consciousness (Heine et al., 2012). Low-level activations in primary auditory cortices, without top-down feedback have also been observed in unresponsive patients (Laureys et al., 2000; Boly et al., 2011). In fact, patients seem to have a general disconnection between brain regions, notably missing long range connectivity (Casali et al., 2013). Our results are congruent with this observation as we observe mainly functional connectivity in the hemisphere of the seed. Furthermore, significant differences in the right precentral gyrus are observed during the preferred music condition compared to the control condition (Figure 2). This finding is in agreement with a previous study investigating DOC patients and reporting activation in the right superior temporal gyrus during three 10-s blocks of musical stimulation based on a famous song (Okumura et al., 2014).

First-level connectivity maps of each patient suggest larger areas of correlation near the seed during the music condition than during the control condition (Supplementary Figure S1). This difference seems to be present for all subjects, even the subjects clinically diagnosed as UWS (DOC1 and 2). This finding fits with the neuroimaging results observed in DOC1: diagnostic assessment based on PET metabolism suggested MCS (e.g., Stender et al., 2014). However, the second patient who was diagnosed as UWS (DOC2) both clinically and using neuroimaging, also showed more voxels correlated to the seed, indicating that the effect of music as reported here (if replicable in future studies with extended patient samples) might be present for all DOC. It is important to note that stronger correlating voxels were observed during the music condition (as compared to the control condition) in all patients for at least one seed. Also,

no clear correlation with etiology, or time since injury can be seen due to the limited sample.

The three network analyses further revealed significant differences in the auditory network and external network, but not the default mode network, during the music condition. Patients showed a severely limited auditory network of functional connectivity during both conditions (Figure 3). During the control condition, activation was only seen in bilateral temporal areas. During the music condition, the auditory network was restricted to bilateral temporal gyri (only left including Heschl's gyrus) and small clusters in the right inferior frontal gyrus and the left supramarginal gyrus, areas included in the temporal cluster for the healthy subjects. The right inferior frontal gyrus is implicated in auditory memory as well as the processing of musical syntactic-like structures (Maess et al., 2001; Janata et al., 2002; Koelsch et al., 2002, 2005; Tillmann et al., 2003, 2006; Koelsch and Siebel, 2005; Albouy et al., 2013). When music was compared to the control condition, patients' auditory network showed significantly more functional connectivity with the left precentral gyrus (Note that the seed-based analysis also revealed significant increased functional enhancement in the right precentral gyrus during music; see Figure 2) and the left frontal pole. The precentral cluster overlaps with regions of the auditory network in healthy subjects. The lateral prefrontal cortex has also been linked to autobiographical memory (Svoboda et al., 2006; Cabeza and St Jacques, 2007), and has also been implicated in rhythm perception (Zatorre et al., 2007). The finding of increased functional connectivity in music compared to the control condition suggests that music has an effect on the auditory-related network in DOC patients, in whom short-term functional plasticity might appear following the lesions.

In patients, the external network observed during the control condition was restricted to clusters of functional connectivity in inferior parietal sulcus and lobule, dorsolateral, middle frontal, and supramarginal areas. In the music condition, the external network showed besides these regions also connectivity with the region MT and parts of the frontal eye field. When directly compared to the control condition, the music condition showed more functional connectivity with the supramarginal/angular gyrus. This cluster overlaps with the supramarginal regions activated during spatial orienting in healthy subjects (Corbetta and Shulman, 2002). Interestingly, this region overlaps with disconnected areas in UWS patients (Laureys et al., 2000). Laureys et al. (2000) proposed that a lack of integration between primary regions (that activate after simple auditory stimulations in UWS), and higher order regions like the temporoparietal junction and superior temporal gyri (activated in MCS after simple auditory stimuli; Boly and Faymonville, 2004) makes conscious processing unlikely (Laureys et al., 2000; Boly and

Faymonville, 2004). Put differently, unconsciousness might be related to a disruption in feedback processing to the auditory regions (Boly et al., 2011).

CONCLUSION

The effect of music on functional cerebral connectivity is reminiscent of previous findings which have shown effects of music in brain-damaged patients (Soto and Funes, 2009; Särkämö and Soto, 2012; Verger et al., 2014; Castro et al., 2015). For example, a recent EEG study investigating DOC patients has shown that the patients' cerebral responses following the presentation of one's own name were increased after having been exposed to their preferred music (Castro et al., 2015). A "Mood and Arousal hypothesis," attributes the beneficial effects of music on cognition to an increase in mood and arousal (Chabris, 1999; Nantais and Schellenberg, 1999). Within this hypothesis, the effects of music in DOC patients might be due to an overall cortical arousal in the cerebral structures that have been reported to be involved in emotional and mood states. A second hypothesis attributes the effect of music to autobiographical priming (Castro et al., 2015). Interestingly, in the present study, an increased functional connectivity during the music condition (vs. the control condition) was shown in cortical structures linked to music perception, autobiographical memory and consciousness for DOC patients. These results need to be confirmed in an extended group of patients, and future studies should also disentangle the general effect of music (because of its acoustic and structural features) from its autobiographical effects (because of its emotional and meaningful contents in relation to the patients' personal memory).

ACKNOWLEDGMENTS

Research was funded by the le Fonds de la Recherche Scientifique – FNRS; by the federation Wallonie-Bruxelles – FWB; by institutional grants from the LabEx CeLyA ("Centre Lyonnais d'Acoustique," ANR-10-LABX-60); by the grant ANR CogniComa, the "France Traumatisme Crânien" Association and the "Gueules Cassées" Fondation.

SUPPLEMENTARY MATERIAL

The Supplementary Material for this article can be found online at: <http://journal.frontiersin.org/article/10.3389/fpsyg.2015.01704>

REFERENCES

- Albouy, P., Mattout, J., Bouet, R., Maby, E., Sanchez, G., Aguera, P.-E., et al. (2013). Impaired pitch perception and memory in congenital amusia: the deficit starts in the auditory cortex. *Brain* 136, 1639–1661. doi: 10.1093/brain/awt082
- Beckmann, C. F., Deluca, M., Devlin, J. T., and Smith, S. M. (2005). Investigations into resting-state connectivity using independent component analysis. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 360, 1001–1013. doi: 10.1098/rstb.2005.1634
- Behzadi, Y., Restom, K., Liau, J., and Liu, T. T. (2007). A component based noise correction method (CompCor) for BOLD and perfusion based fMRI. *Neuroimage* 37, 90–101. doi: 10.1016/j.neuroimage.2007.04.042

- Boly, M., Baiteau, E., Schnakers, C., Degueldre, C., Moonen, G., Luxen, A., et al. (2007). Baseline brain activity fluctuations predict somatosensory perception in humans. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 104, 12187–12192. doi: 10.1073/pnas.0611404104
- Boly, M., and Faymonville, M. (2004). Auditory processing in severely brain injured patients: differences between the minimally conscious state and the persistent vegetative state. *Arch. Neurol.* 61, 233–238. doi: 10.1001/archneur.61.2.233
- Boly, M., Garrido, M. I., Gosseries, O., Bruno, M., Laureys, S., and Friston, K. (2011). Preserved feedforward but impaired top-down processes in the vegetative state. *Science* 332, 858–862. doi: 10.1126/science.1202043
- Brunetti, M., Della Penna, S., Ferretti, A., Del Gratta, C., Cianflone, F., Belardinelli, P., et al. (2008). A frontoparietal network for spatial attention reorienting in the auditory domain: a human fMRI/MEG study of functional and temporal dynamics. *Cereb. Cortex* 18, 1139–1147. doi: 10.1093/cercor/bhm145
- Buckner, R. L., Andrews-Hanna, J., and Schacter, D. (2008). The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1124, 1–38. doi: 10.1196/annals.1440.011
- Cabeza, R., and St Jacques, P. (2007). Functional neuroimaging of autobiographical memory. *Trends Cogn. Sci.* 11, 219–227. doi: 10.1016/j.tics.2007.02.005
- Casali, A. G., Gosseries, O., Rosanova, M., Boly, M., Sarasso, S., Casali, K. R., et al. (2013). A theoretically based index of consciousness independent of sensory processing and behavior. *Sci. Transl. Med.* 5:198ra105. doi: 10.1126/scitranslmed.3006294
- Castro, M., Tillman, B., Luauté, J., Corneyllie, A., Dailier, F., André-Obadia, N., et al. (2015). Boosting cognition with music in patients with disorders of consciousness. *Neurorehabil. Neural Repair* 29, 734–742. doi: 10.1177/1545968314565464
- Cavinato, M., Volpato, C., Silvoni, S., Sacchetto, M., Merico, A., and Piccione, F. (2011). Event-related brain potential modulation in patients with severe brain damage. *Clin. Neurophysiol.* 122, 719–724. doi: 10.1016/j.clinph.2010.08.024
- Chabris, C. F. (1999). Prelude or requiem for the “Mozart effect?” *Nature* 400, 826–827. doi: 10.1038/23608
- Cheng, L., Gosseries, O., Ying, L., Hu, X., Yu, D., Gao, H., et al. (2013). Assessment of localisation to auditory stimulation in post-comatose states: use the patient's own name. *BMC Neurol* 13:27. doi: 10.1186/1471-2377-13-27
- Cole, D. M., Smith, S. M., and Beckmann, C. F. (2010). Advances and pitfalls in the analysis and interpretation of resting-state FMRI data. *Front. Syst. Neurosci.* 4:8. doi: 10.3389/fnsys.2010.00008
- Corbetta, M., and Shulman, G. L. (2002). Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 3, 201–215. doi: 10.1038/nrn755
- Damoiseaux, J. S., Rombouts, S. A. R. B., Barkhof, F., Scheltens, P., Stam, C. J., Smith, S. M., et al. (2006). Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 103, 13848–13853. doi: 10.1073/pnas.0601417103
- Dehaene, S., and Changeux, J.-P. (2005). Ongoing spontaneous activity controls access to consciousness: a neuronal model for inattentive blindness. *PLoS Biol.* 3:e141. doi: 10.1371/journal.pbio.0030141
- De Luca, M., Beckmann, C. F., De Stefano, N., Matthews, P. M., and Smith, S. M. (2006). fMRI resting state networks define distinct modes of long-distance interactions in the human brain. *Neuroimage* 29, 1359–1367. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.08.035
- Demertzi, A., Antonopoulos, G., Heine, L., Voss, H. U., Crone, J. S., de Los Angeles, C., et al. (2015). Intrinsic functional connectivity differentiates minimally conscious from unresponsive patients. *Brain* 138(Pt 9), 2619–2631. doi: 10.1093/brain/awv169
- Demertzi, A., Gómez, F., Crone, J. S., Vanhaudenhuyse, A., Tshibanda, L., Noirhomme, Q., et al. (2014). Multiple fMRI system-level baseline connectivity is disrupted in patients with consciousness alterations. *Cortex* 52, 35–46. doi: 10.1016/j.cortex.2013.11.005
- Di, H., Nie, Y., Hu, X., Tong, Y., Heine, L., Wannez, S., et al. (2014). Assessment of visual fixation in vegetative and minimally conscious states. *BMC Neurol.* 14:147. doi: 10.1186/1471-2377-14-147
- Fox, M. D., Snyder, A. Z., Vincent, J. L., Corbetta, M., Van Essen, D. C., and Raichle, M. E. (2005). The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 102, 9673–9678. doi: 10.1073/pnas.0504136102
- Giacino, J. T., Ashwal, S., and Childs, N. (2002). The minimally conscious state?: definition and diagnostic criteria. *Neurology* 58, 349–353. doi: 10.1212/WNL.58.3.349
- Gordon, E. M., Laumann, T. O., Adeyemo, B., Huckins, J. F., Kelley, W. M., and Petersen, S. E. (2014). Generation and evaluation of a cortical area parcellation from resting-state correlations. *Cereb. Cortex* doi: 10.1093/cercor/bhu239 [Epub ahead of print].
- Greicius, M. D., Krasnow, B., Reiss, A. L., and Menon, V. (2003). Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 100, 253–258. doi: 10.1073/pnas.0135058100
- Greicius, M. D., Supekar, K., Menon, V., and Dougherty, R. F. (2009). Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network. *Cereb. Cortex* 19, 72–78. doi: 10.1093/cercor/bhn059
- Halko, M. A., Farzan, F., Eldaief, M. C., Schmahmann, J. D., and Pascual-Leone, A. (2014). Intermittent theta-burst stimulation of the lateral cerebellum increases functional connectivity of the default network. *J. Neurosci.* 34, 12049–12056. doi: 10.1523/JNEUROSCI.1776-14.2014
- Hallquist, M. N., Hwang, K., and Luna, B. (2013). The nuisance of nuisance regression: spectral misspecification in a common approach to resting-state fMRI preprocessing reintroduces noise and obscures functional connectivity. *Neuroimage* 82, 208–225. doi: 10.1016/j.neuroimage.2013.05.116
- Heine, L., Soddu, A., Gomez, F., Vanhaudenhuyse, A., Tshibanda, L., Thonnard, M., et al. (2012). Resting state networks and consciousness. Alterations of multiple resting state network connectivity in physiological, pharmacological and pathological consciousness states. *Front. Psychol.* 3:295. doi: 10.3389/fpsyg.2012.00295
- Janata, P., Birk, J. L., Van Horn, J. D., Leman, M., Tillmann, B., and Bharucha, J. J. (2002). The cortical topography of tonal structures underlying Western music. *Science* 298, 2167–2170. doi: 10.1126/science.1076262
- Koelsch, S., Fritz, T., Schulze, K., Alsop, D., and Schlaug, G. (2005). Adults and children processing music: an fMRI study. *Neuroimage* 25, 1068–1076. doi: 10.1016/j.neuroimage.2004.12.050
- Koelsch, S., Gunter, T. C., v Cramon, D. Y., Zysset, S., Lohmann, G., and Friederici, A. D. (2002). Bach speaks: a cortical “language-network” serves the processing of music. *Neuroimage* 17, 956–966. doi: 10.1006/nimg.2002.1154
- Koelsch, S., and Siebel, W. A. (2005). Towards a neural basis of music perception. *Trends Cogn. Sci.* 9, 578–584. doi: 10.1016/j.tics.2005.10.001
- Laird, A. R., Fox, P. T. M., Eickhoff, S. B., Turner, J. A., Ray, K. L., McKay, D. R., et al. (2011). Behavioral interpretations of intrinsic connectivity networks. *J. Cogn. Neurosci.* 17, 1–16. doi: 10.1162/jocn_a_00077
- Laureys, S., Celesia, G. G., Cohadon, F., Lavrijens, J., Leon-Carrion, J., Sannita, W. G., et al. (2010). Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome. *BMC Med.* 8:68. doi: 10.1186/1741-7015-8-68
- Laureys, S., Faymonville, M. E., Degueldre, C., Fiore, G. D., Damas, P., Lambermont, B., et al. (2000). Auditory processing in the vegetative state. *Brain* 123, 1589–1601. doi: 10.1093/brain/123.8.1589
- Laureys, S., Owen, A. M., and Schiff, N. D. (2004). Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. *Lancet* 3, 537–546. doi: 10.1016/S1474-4422(04)00852-X
- Laureys, S., and Schiff, N. D. (2011). Coma and consciousness: paradigms (re)framed by neuroimaging. *Neuroimage* 61, 478–491. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.12.041
- Maess, B., Koelsch, S., Gunter, T. C., and Friederici, A. D. (2001). Musical syntax is processed in Broca's area: an MEG study. *Nat. Neurosci.* 4, 540–545. doi: 10.1038/87502
- Agee, W. L. (2005). Music therapy with patients in low awareness states: approaches to assessment and treatment in multidisciplinary care. *Neuropsychol. Rehabil.* 15, 522–536. doi: 10.1080/09602010443000461
- Agee, W. L., Siegert, R. J., Daveson, B. A., Lenton-Smith, G., and Taylor, S. M. (2014). Music therapy assessment tool for awareness in disorders of consciousness (MATADOC): standardisation of the principal subscale to assess

- awareness in patients with disorders of consciousness. *Neuropsychol. Rehabil.* 24, 101–124. doi: 10.1080/09602011.2013.844174
- Murphy, K., Birn, R. M., Handwerker, D. A., Jones, T. B., and Bandettini, P. A. (2009). The impact of global signal regression on resting state correlations: are anti-correlated networks introduced? *Neuroimage* 44, 893–905. doi: 10.1016/j.neuroimage.2008.09.036
- Nantais, K. M., and Schellenberg, E. G. (1999). The mozart effect: an artifact of preference. *Psychol. Sci.* 10, 370–373. doi: 10.1111/1467-9280.00170
- Okumura, Y., Asano, Y., Takenaka, S., Fukuyama, S., Yonezawa, S., Kasuya, Y., et al. (2014). Brain activation by music in patients in a vegetative or minimally conscious state following diffuse brain injury. *Brain Inj.* 28, 944–950. doi: 10.3109/02699052.2014.888477
- Perrin, F., Castro, M., Tillmann, B., and Lauauté, J. (2015). Promoting the use of personally relevant stimuli for investigating patients with disorders of consciousness. *Front. Psychol.* 6:1102. doi: 10.3389/fpsyg.2015.01102
- Perrin, F., Schnakers, C., Schabus, M., Degueldre, C., Goldman, S., Brédart, S., et al. (2006). Brain response to one's own name in vegetative state, minimally conscious state, and locked-in syndrome. *Arch. Neurol.* 63, 562–569. doi: 10.1001/archneur.63.4.562
- 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. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 98, 676–686. doi: 10.1073/pnas.98.2.676
- Saad, Z. S., Gotts, S. J., Murphy, K., Chen, G., Jo, H. J., Martin, A., et al. (2012). Trouble at rest: how correlation patterns and group differences become distorted after global signal regression. *Brain Connect.* 2, 25–32. doi: 10.1089/brain.2012.0080
- Särkämö, T., and Soto, D. (2012). Music listening after stroke: beneficial effects and potential neural mechanisms. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1252, 266–281. doi: 10.1111/j.1749-6632.2011.06405.x
- Schnakers, C., Vanhaudenhuyse, A., Giacino, J. T., Ventura, M., Boly, M., Majerus, S., et al. (2009). Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment. *BMC Neurol.* 9:35. doi: 10.1186/1471-2377-9-35
- Smith, K., and Tindell, A. (2009). Ventral pallidum roles in reward and motivation. *Behav. Brain Res.* 196, 155–167. doi: 10.1016/j.bbr.2008.09.038.Ventral
- Smith, S. M., Fox, P. T., Miller, K. L., Glahn, D. C., Fox, P. M., Mackay, C. E., et al. (2009). Correspondence of the brain's functional architecture during activation and rest. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 106, 13040–13045. doi: 10.1073/pnas.0905267106
- Soddu, A., Vanhaudenhuyse, A., Demertzi, A., Bruno, M. A., Tshibanda, L., Noirhomme, Q., et al. (2011). Resting state activity in patients with disorders of consciousness. *Funct. Neurol.* 26, 37–43.
- Soto, D., and Funes, M. (2009). Pleasant music overcomes the loss of awareness in patients with visual neglect. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 106, 6011–6016. doi: 10.1073/pnas.0811681106
- Stender, J., Gosseries, O., Bruno, M.-A., Charland-Verville, V., Vanhaudenhuyse, A., Demertzi, A., et al. (2014). Diagnostic precision of PET imaging and functional MRI in disorders of consciousness: a clinical validation study. *Lancet* 384, 514–522. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60042-8
- Svoboda, E., McKinnon, M. C., and Levine, B. (2006). The functional neuroanatomy of autobiographical memory: a meta-analysis. *Neuropsychologia* 44, 2189–2208. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2006.05.023
- The Multi-Society Task Force of Pvs. (1994). Medical aspects of the persistent vegetative state. *N. Engl. J. Med.* 330, 1499–1508. doi: 10.1056/NEJM199405263302107
- Thibaut, A., Bruno, M.-A., Chatelle, C., Gosseries, O., Vanhaudenhuyse, A., Demertzi, A., et al. (2012). Metabolic activity in external and internal awareness networks in severely brain-damaged patients. *J. Rehabil. Med.* 44, 481–516. doi: 10.2340/16501977-0940
- Tillmann, B., Janata, P., and Bharucha, J. J. (2003). Activation of the inferior frontal cortex in musical priming. *Brain Res. Cogn. Brain Res.* 16, 145–161. doi: 10.1016/S0926-6410(02)00245-8
- Tillmann, B., Koelsch, S., Escoffier, N., Bigand, E., Lalitte, P., Friederici, A. D., et al. (2006). Cognitive priming in sung and instrumental music: activation of inferior frontal cortex. *Neuroimage* 31, 1771–1782. doi: 10.1016/j.neuroimage.2006.02.028
- van Erp, W. S., Lavrijsen, J. C. M., Vos, P. E., Bor, H., Laureys, S., and Koopmans, R. T. C. M. (2015). The vegetative state: prevalence, misdiagnosis, and treatment limitations. *J. Am. Med. Dir. Assoc.* 16, 85.e9–85.e14. doi: 10.1016/j.jamda.2014.10.014
- Vanhaudenhuyse, A., Demertzi, A., Schabus, M., Noirhomme, Q., Brédart, S., Boly, M., et al. (2010a). Two distinct neuronal networks mediate the awareness of environment and of self. *J. Cogn. Neurosci.* 23, 570–578. doi: 10.1162/jocn.2010.21488
- Vanhaudenhuyse, A., Noirhomme, Q., Tshibanda, L. J. F., Bruno, M. A., Boveroux, P., Schnakers, C., et al. (2010b). Default network connectivity reflects the level of consciousness in non-communicative brain-damaged patients. *Brain* 133, 161–171. doi: 10.1093/brain/awp313
- Vanhaudenhuyse, A., Schnakers, C., Brédart, S., and Laureys, S. (2008). Assessment of visual pursuit in post-comatose states: use a mirror. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 79, 223. doi: 10.1136/jnnp.2007.121624
- Verger, J., Ruiz, S., Tillmann, B., Ben Romdhane, M., De Quelen, M., Castro, M., et al. (2014). [Beneficial effect of preferred music on cognitive functions in minimally conscious state patients]. *Rev. Neurol. (Paris)* 170, 693–699. doi: 10.1016/j.neurol.2014.06.005
- Whitfield-Gabrieli, S., and Nieto-Castanon, A. (2012). Conn: a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. *Brain Connect.* 2, 125–141. doi: 10.1089/brain.2012.0073
- Wilkins, R. W., Hodges, D. A., Laurienti, P. J., Steen, M., and Burdette, J. H. (2014). Network science and the effects of music preference on functional brain connectivity: from Beethoven to Eminem. *Sci. Rep.* 4:6130. doi: 10.1038/srep06130
- Wong, C. W., Olafsson, V., Tal, O., and Liu, T. T. (2012). Anti-correlated networks, global signal regression, and the effects of caffeine in resting-state functional MRI. *Neuroimage* 63, 356–364. doi: 10.1016/j.neuroimage.2012.06.035
- Zatorre, R. J., Chen, J. L., and Penhune, V. B. (2007). When the brain plays music: auditory-motor interactions in music perception and production. *Nat. Rev. Neurosci.* 8, 547–558. doi: 10.1038/nrn2152

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

Copyright © 2015 Heine, Castro, Martial, Tillmann, Laureys and Perrin. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.

ETUDE 2

*EXISTE-T-IL UN EFFET FACILITATEUR DE LA MUSIQUE SUR UN
TRAITEMENT COGNITIF ?*

I. Contexte et objectif de l'étude

Notre première étude portant sur la mise en évidence de modifications de la connectivité fonctionnelle durant l'écoute musicale, chez des patients en éveil de coma, nous a permis de démontrer un effet global de la musique préférée sur le fonctionnement cérébral de ces patients. En effet, les résultats de l'étude précédente suggèrent que l'exposition à la musique aurait un impact positif chez les patients en éveil de coma, notamment en agissant sur l'activité du réseau auditif mais également sur celle de régions cérébrales en lien avec la mémoire autobiographique. La musique en tant que stimulation à valeur personnelle représenterait donc un contexte particulièrement stimulant favorisant l'interaction entre le patient et son environnement extérieur.

En outre, de nombreuses études ont démontré que cette stimulation particulière qu'est la musique pouvait avoir, par sa relation étroite avec de multiples fonctions cognitives, un effet bénéfique sur la cognition et ce, chez plusieurs populations de patients distinctes (pour une revue voir Thaut 2010). La musique de par ses dimensions émotionnelle et personnelle mais également en tant que stimulation complexe engageant de nombreux processus cognitifs pourrait donc se révéler être un outil intéressant dans l'évaluation des fonctions cognitives et conscientes des patients en état de conscience altérée.

L'objectif de cette deuxième étude, réalisée en EEG, était de déterminer si la musique préférée pouvait avoir, chez des patients en éveil de coma, un effet facilitateur sur un traitement cognitif ultérieur. Dans ce but, l'activité électroencéphalographique en réponse à des séquences de prénoms, incluant le prénom du patient, a été enregistrée chez 13 patients présentant un trouble sévère de la conscience. Ces séries de prénoms étaient précédées soit par une condition contrôle représentée par l'exposition à un son monotone soit par une condition musicale où il était présenté au patient un extrait musical préféré. La réponse discriminative au propre prénom est connue dans la littérature pour être associée à une composante cognitive positive de la famille des P300 apparaissant autour de 500 ms. Cette composante cognitive a été analysée séparément dans les deux contextes expérimentaux afin de pouvoir mettre en évidence un possible effet de la musique préférée sur le traitement cognitif du propre prénom.

Cette étude a été menée en étroite collaboration avec les services de soins intensifs et l'unité de neurophysiologie clinique de l'Hôpital Neurologique de Lyon, dirigés respectivement par Nathalie André-Obadia et Frédéric Dailler.

II. Publication

Boosting Cognition With Music in Patients With Disorders of Consciousness

Neurorehabilitation and
Neural Repair
1–9
© The Author(s) 2015
Reprints and permissions:
sagepub.com/journalsPermissions.nav
DOI: 10.1177/1545968314565464
nnr.sagepub.com



Maité Castro, MSc¹, Barbara Tillmann, PhD¹, Jacques Luauté, MD, PhD^{2,3},
Alexandra Corneyllie, Eng¹, Frédéric Dailier, MD, PhD⁴,
Nathalie André-Obadia, MD, PhD^{5,6}, and Fabien Perrin, PhD¹

Abstract

Background. Music listening conveys beneficial effects on cognitive processes in both normal and pathologic cerebral functioning. Surprisingly, no quantitative study has evaluated the potential effects of music on cognition and consciousness in patients with disorders of consciousness. **Objective.** The aim of the present study was to evaluate the effect of music on cerebral processing in patients with disorders of consciousness. **Methods.** Using bedside electroencephalographic recording, we acquired in 13 patients with disorders of consciousness event-related potentials to the patient's first name after either an excerpt of the patient's preferred music (music condition) or a continuous sound (control condition). **Results.** The cerebral response to the patient's first name was more often observed in the music condition, than in the control condition. Furthermore, the presence or absence of a discriminative response in the music condition seemed to be associated with a favorable or unfavorable outcome, respectively. **Conclusions.** These findings demonstrate for the first time that music has a beneficial effect on cognitive processes of patients with disorders of consciousness. The autobiographical characteristics of music, that is, its emotional and personal relevance, probably increase arousal and/or awareness.

Keywords

consciousness disorders, auditory-evoked potentials, P3 event-related potential, cognition, music

Glossary: CRS-R = Coma Recovery Scale-Revised; DOC = disorders of consciousness; EOG = electrooculogram; GCS = Glasgow Coma Scale; MCS = minimally conscious state; MMN = mismatch negativity; SON = subject's own first name; OFNs = other first names; VS = vegetative state.

Introduction

Evaluating cognition, probing consciousness and predicting recovery are critical clinical issues in order to take care of patients with disorders of consciousness (DOC), that is, patients in a comatose, vegetative (or unresponsive wakefulness syndrome) or minimally conscious state. Sophisticated protocols have demonstrated conscious capacities in some of these patients, such as understanding and following verbal instructions.^{1,2} For example, it has been shown that a patient who appeared to be in a vegetative state (VS) was still able to understand complex verbal commands and produce mental imagery tasks such as “imagine you are playing tennis,” although clinical evaluation failed to detect overt signs of consciousness.² Even though this result is very remarkable, one major drawback of this kind of protocol is its lack of sensitivity.³ It cannot detect patients who are in the process of

recovering awareness, but who are unable to understand complex verbal commands and/or to produce the mental effort required by sustained mental imagery tasks. Increasing the sensitivity of clinical tests, notably by reducing the number of false negatives, is an important issue to evaluate the residual cognitive functions in this patient population.

¹Auditory Cognition and Psychoacoustics Team, Lyon Neuroscience Research Center (UCBL, CNRS UMR5292, Inserm U1028), Lyon, France

²Integrative, Multisensory, Perception, Action and Cognition Team, Lyon Neuroscience Research Center (UCBL, CNRS UMR5292, Inserm U1028), Lyon, France

³Department of Physical Medicine and Rehabilitation, Henry Gabrielle Hospital, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

⁴Department of Intensive Care, Neurological Hospital, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

⁵Clinical Neurophysiology Unit, Neurological Hospital, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France

⁶Central Integration of Pain in Humans, Lyon Neuroscience Research Center (UCBL, CNRS UMR5292, Inserm U1028), Lyon, France

Corresponding Author:

Maité Castro, Auditory Cognition and Psychoacoustics Team, Lyon Neuroscience Research Center (UCBL, CNRS UMR5292, Inserm U1028), 50 Avenue Tony Garnier, Lyon 69366, Cedex 07, France.
Email: maite.castro@inserm.fr

Sensitivity of protocols may be enhanced by using experimental material that boosts expression of cognition. Indeed, some studies have suggested that the use of salient and emotional stimuli increases the probability to observe a cerebral response in patients with DOC. For example, it has been shown that the event-related P3 potential is obtained in 36% of patients with DOC in a conventional oddball paradigm using tones, while it is elicited in 52% of the patients in a paradigm that associates tones to emotional verbal stimuli (ie, a short phrase spoken by a member of the family).⁴ In the same way, the P3 is elicited more frequently when the patient's own name is used as the deviant stimulus in an oddball paradigm rather than a rare tone in the classical implementation of the oddball paradigm.⁵

One of the most emotional and alerting stimulus is probably music. Most individuals state that their investment in listening to music derives from the ability of music to convey emotions.⁶ Furthermore, numerous research has demonstrated that music listening conveys beneficial effects on cognitive processes, both for normal⁷ and pathologic cerebral functioning.^{8,9} For example, patients with visual neglect show enhanced visual attention when the tasks are performed while listening to their preferred music relative to listening to unpreferred music.¹⁰ After middle cerebral artery stroke, an increase of cognitive recovery and mood, as well as long-term plastic changes in early sensory processing (as indexed by the mismatch negativity), have been observed after having listened to music daily over a 2-month period.^{11,12} Recently, in conscious patients from intensive care units, it has also been shown that music exposure results in greater reduction of sedation frequency, in comparison with usual care or noise-canceling conditions.¹³ In patients with DOC, only a few single-case behavioral studies have investigated the potential effect of music on cognition. For example, following exposure to live music and to familiar songs, a patient in a VS showed purposeful behavioral responses.¹⁴ Similar effects have been described in other behavioral single-case studies, but it is difficult to draw firm conclusions as these studies did not use quantified measures and/or control conditions/groups.^{15,16}

The aim of the present study was to evaluate the effect of music on cerebral functioning in patients with DOC, using bedside electroencephalographic recording. We hypothesized that exposure to preferred music would enhance the event-related response to a highly significant stimulus, the patient's own name, as compared to a control condition (exposure to a continuous sound).

Methods

Subjects

The study was conducted in 13 patients with DOC (3 women; mean age \pm SEM, 41.5 \pm 16 years) in the

Department of Intensive Care or in the Clinical Neurophysiology Unit of the Neurological Hospital, Lyon. One additional patient was excluded because of excessive electroencephalographic artifacts. Inclusion criteria were the following: no centrally acting drugs, no neuromuscular function blockers, and no sedation within the prior 24 hours. The etiology of brain injury was traumatic ($n = 7$), anoxic ($n = 4$), metabolic ($n = 1$), or tumorous ($n = 1$). All patients were in a chronic stage (from 1.5 months to 3 years postinsult), except one (20 days). Seven patients met the diagnostic criteria defining the VS¹⁷ or unresponsive wakefulness syndrome¹⁸ (5 traumatic; 1 anoxic and 1 tumorous), and 6 patients met the diagnostic criteria defining the MCS¹⁹ (2 traumatic; 3 anoxic and 1 metabolic; see clinical details in Table 1).

The Glasgow Coma Scale (GCS)²⁰ and the Coma Recovery Scale–Revised (CRS-R)²¹ were completed by the medical staff before the present experiment. A scan or magnetic resonance imaging was performed 1.5 months in average before the experiment, except for patients 10 and 13 who were in a stabilized state (2.5 and 3 years after injury, respectively). For traumatic patients, the Marshall computed tomographic classification²² scores are reported in Table 1.

None of the patients had a history of impaired auditory acuity. All patients showed normal or slightly delayed middle latency auditory-evoked potentials. Somatosensory evoked potentials were observed in all patients (except patients 5 and 13). Mismatch negativity (MMN) responses were observed, with a classical oddball paradigm involving tones, in only 2 patients (patients 7 and 9); in 5 additional patients, the MMN response was unclear.

Six months after the electroencephalography (EEG) experiment, a complete behavioral description was performed, for each patient, by the medical staff in rehabilitation units. Seven patients have shown a favorable outcome, that is, they gained supplementary behavioral responses (Table 1). Five of them (patients 1, 4, 7, 8, and 9), who were in a VS or a minimally conscious state (MCS) at test, have developed an accurate communication that denotes an emergence from MCS. For the other 2 patients (patient 3 and 5), who were in a VS at test, a visual fixation was observed; the presence of such behavioral reaction indicates a MCS. Of the other 6 patients, 2 patients (patients 10 and 13) remained in the same state and 4 patients (patients 2, 6, 11, and 12) died (Table 1).

Thirteen age-matched healthy controls (8 women; mean age \pm SEM, 40.8 \pm 15 years) also participated in the experiment. None of them had a history of audiological or neurological disease.

The experiment was conducted in agreement with the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the local ethics committee.

Table 1. Patients' Characteristics and Outcomes.

Patient No.	Sex	Age, y	Etiology	Lesion Site	Time Since Ictus	GCS	CRS-R			N2 and/or P3			Clinical Diagnosis	Outcome at 6 mo
							Total	Subscores	MMN	Control Condition	Music Condition			
1	M	28	Trauma	Left temporal lesions and extradural hematoma <i>Evacuated mass lesion*</i>	5 mo	8	4	1/0/1/0/0/2	?	?	+	VS	↑	
2	M	29	Trauma	Left fronto-temporal hematoma and extradural hematoma <i>Evacuated mass lesion*</i>	2 mo	7	6	1/1/2/1/0/1	-	-	-	VS	†	
3	F	64	Trauma	Subdural hematoma <i>Evacuated mass lesion*</i>	2.5 mo	6	4	1/1/1/0/0/1	-	-	+	VS	↑	
4	M	46	Trauma	Cortico-subcortical diffuse axonal lesions <i>Diffuse injury II*</i>	3.5 mo	11	13	2/3/3/2/1/2	?	?	+	MCS	↑	
5	F	38	Trauma	Brainstem and cerebellum lesions, parietal and occipital bilateral lesions, subarachnoid hemorrhage <i>Diffuse injury II*</i>	1.5 mo	9	7	1/1/2/1/0/2	-	-	+	VS	↑	
6	M	60	Tumor	Fronto-parietal tumor, right frontal hematoma	2.5 mo	7	5	0/1/2/1/0/1	-	-	-	VS	†	
7	M	50	Anoxia	Diffuse cortico-subcortical atrophy	2.5 mo	11	12	2/3/3/2/0/2	+	+	+	MCS	↑	
8	M	18	Trauma	Diffuse axonal lesions and bilateral hemorrhagic contusions <i>Diffuse injury II*</i>	1.5 mo	8	9	2/3/2/0/0/2	-	-	+	MCS	↑	
9	M	27	Trauma	Diffuse axonal lesions <i>Diffuse injury II*</i>	20 d	8	4	0/1/1/0/0/2	+	-	+	VS	↑	
10	M	49	Metabolic	Parieto-temporo-occipital and basal ganglia lesions	2.5 y	9	10	2/3/1/2/0/2	?	-	-	MCS	=	
11	M	21	Anoxia	Left temporo-occipital lesions	2 mo	6	5	1/1/1/1/0/1	-	-	-	VS	†	
12	M	64	Anoxia	Diffuse cortico-subcortical atrophy	1.5 mo	10	13	3/3/2/2/1/2	?	-	-	MCS	†	
13	F	47	Anoxia	Right hemisphere lesions	3 y	10	9	1/2/2/2/0/2	?	-	-	MCS	=	

Abbreviations: GCS, Glasgow Coma Scale; MMN, mismatch negativity; CRS-R, Coma Recovery Scale-Revised; VS, vegetative state; MCS, minimally conscious state; subscores: auditory function/visual function/motor function/oromotor, verbal function/communication/arousal; +, present; -, absent; ?, unclear; ↑, favorable outcome; †, dead; =, same state; *, scores according to Marshall computed tomographic classification.²²

Auditory Stimulation

Eight first names were selected for the testing of each subject (patient or control subject): the subject's own first name (SON) and seven other first names (OFNs). Before the experiment, the seven OFNs were selected from a list of 18 disyllabic first names (nine masculine and nine feminine) of similar high frequency of occurrence in France (higher than 150 000 since 1900). The full list of first names was presented to the patient's family, or to the control subjects, in order to exclude familiar first names (ie, close relative's name). All first names (SON and OFNs) were uttered by the same female speaker with a neutral intonation, recorded (16 bits, 44 100 Hz), equalized to the same dB-A-weighting level, and presented binaurally during the experiment at

approximately 80 dB-A sound pressure level intensity. The mean duration of the first names was 614 ± 137 ms.

For each subject, 10 sequences of 64 first names were created. In each sequence, the SON and the seven OFNs were presented 8 times in a pseudo-random order (with no repetition of a same name and with a homogeneous temporal distribution of the first names); all first names were presented with the same probability (12.5% for each name). The mean stimulus onset asynchrony was 1414 ± 137 ms. The mean duration of a sequence of first names was 1 minute 26 ± 1.8 seconds.

Five excerpts of music were selected for each subject from a questionnaire on musical preferences completed by close relatives of the patients or by the control subjects themselves. The chosen musical excerpts were dynamic,

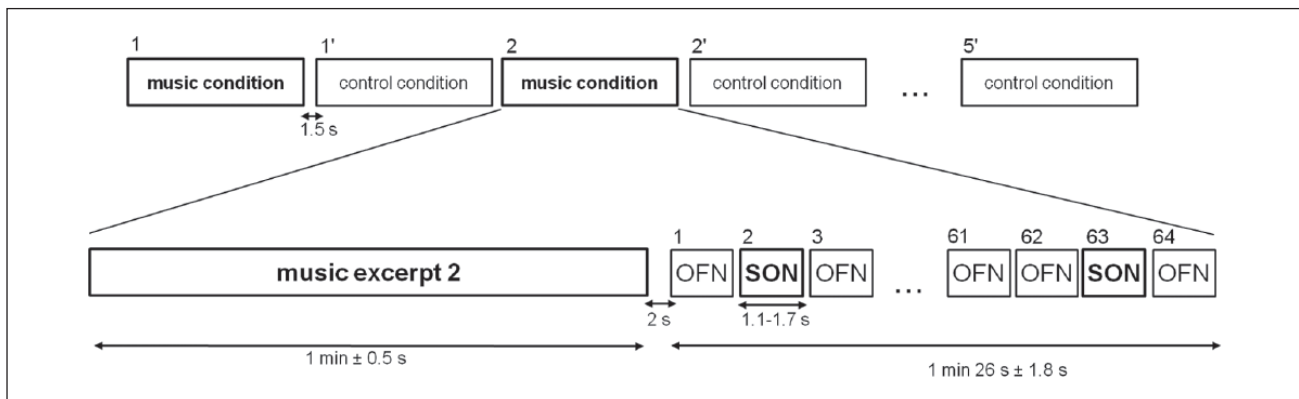


Figure 1. Auditory paradigm. The experimental design consists of 5 blocks of the music condition and 5 blocks of the control condition. Music and control conditions were presented in an alternating order, which was counterbalanced between patients or between control subjects. Each condition was composed of an excerpt of music or a music-like noise followed by a sequence of first names. In each sequence of first names, 64 first names were presented in a pseudo-random order. Abbreviations: OFN, other first name; SON, subject's own name.

musically coherent, and representative of the whole musical piece. Fading in and fading out were added to avoid a rough end or start of the excerpt. The mean duration of the musical excerpts was 1 minute \pm 0.5 seconds.

A continuous music-like noise stimulus was created for the control condition: its spectral characteristics were close to that of music, that is, with a band-pass filter from 20 Hz to 1 kHz and a 10 dB/oct slope from 1 to 20 kHz. This music-like noise stimulus consisted of a spectral approximation of music established from different styles of music, but did not share other acoustic characteristics (eg, pitch, rhythm, envelope, or timbre). Fading in and fading out were added. The duration of the music-like noise stimulus was 1 minute.

All stimuli were delivered using Presentation software (version 14.9). Music (M) and control (C) conditions were presented 5 times in an alternating order, which was counterbalanced between patients and between control subjects (ie, MCMCMCMCM or CMCMCMC). Each sequence of the first names was preceded by 1 of the 5 preferred music pieces in the music condition and by the music-like noise stimulus in the control condition (Figure 1). The interval between the end of the music (or music-like noise stimulus) and the beginning of the sequence of first names was 2000 ms, and the interval between the end of a sequence of first names and the beginning of the music (or music-like noise stimulus) was 1500 ms.

Electroencephalogram Acquisition

For patients, the data were acquired at their bedside. EEG signals from 13 Ag/AgCl electrodes (F3, Fz, F4, T3, C3, Cz, C4, T4, P3, Pz, P4, O1, O2; arranged following the international 10-20 system) referenced to the nose, were

amplified using SystemPlus EEG amplifier (Micromed) and sampled at 256 Hz (16 bits) using an analog band-pass filter of 0.1 to 100 Hz. Horizontal electro-oculogram (EOG) was monitored via bipolar electrodes placed laterally to the external canthi, and vertical EOG via bipolar electrodes placed diagonally above and below the right eye. A ground electrode was placed near FPz and impedances were kept below 5 kohm.

Control subjects were seated in a sound-attenuated testing room. EEG signals from 95 Ag/AgCl active electrodes (Acticap) referenced to the nose, were amplified using BrainAmp EEG amplifier (BrainProducts) and sampled at 500 Hz (32 bits) using an analog band-pass filter of 0.1 to 200 Hz. Vertical EOG was recorded from one electrode mounted beneath the right eye and referenced to the frontal electrode (FP2) directly above the eyes and the horizontal EOG was recorded as the difference in activity between 2 frontal lateral electrodes (F9 and F10). A ground electrode was placed near Fz and impedances were kept below 30 kohm.

Electroencephalogram Analysis

EEG signals were analyzed using custom scripts written in Matlab R2008b (MathWorks) and BrainVision (BrainProducts) software. For 4 patients, signals containing eye blinks were corrected with an Infomax independent component analysis.²³ Raw data were 1 to 30 Hz band-pass filtered and an additional 50 Hz notch filter was applied. Data were segmented into epochs of 1200 ms (including 200 ms before the stimulus) and baseline corrected within 200 ms before SON presentation and before the presentation of OFNs preceding each SON presentation (thus allowing us to compare averages with the same signal to noise

ratio). Epochs with amplitudes exceeding $\pm 100 \mu\text{V}$ for patients and $\pm 50 \mu\text{V}$ for control subjects were excluded automatically from further analyses. Epochs containing muscle artifacts were excluded using visual inspection. For each control subject and patient, an average of 4 trials has been removed for each condition (leaving a mean of 36 trials for statistical analyses in each condition). Epochs were averaged as a function of electrodes, stimulus (ie, SON or OFN) and condition (ie, music or control condition). The event-related potential analyses were done blinded to the patients' clinical diagnosis and outcome.

Statistical Analysis

Statistical analysis was conducted similarly to a previous study that had used a similar event-related potentials technique in the same type of patient population.²⁴ Individual statistical analyses compared the amplitude of the responses to SON and to OFNs as a function of condition (ie, music or control condition). For each patient or control subject, paired *t* tests across nonrejected trials were calculated for each time sample (corresponding to approximately 4 ms for patients and 2 ms for control subjects). To correct for multiple comparisons, the significance threshold was defined by a 3-fold criterion: $P \leq .01$ on a minimum of a window of approximately 28 ms (ie, 7 consecutive samples for patients and 14 consecutive samples for control subjects) and on a minimum of 2 electrodes for patients and of 5 electrodes for control subjects (ie, an equivalent scalp area than patients). For 2 patients (patients 5 and 9), the criterion was reduced to one electrode because of the poor quality of the EEG signals.

We further checked the statistical significance of the *t* test-based 3-fold threshold statistics through Monte Carlo permutations. We computed random permutations in each patient and counted the number of surrogate effects satisfying our criterion in the time window where the difference was observed. The number of permutations was set to 2000. A criterion of $P \leq .05$ on permutation tests was required to consider the effect as significant.

Results

In healthy controls, the SON evoked the classical N2 and P3 components (see 1 example in Figure 2A), as it has been previously reported.²⁴ For each of the control subjects, N2 and/or P3 amplitude were significantly higher ($P \leq .01$ corrected) in response to SON than in response to the OFNs, in the control and in the music conditions.

Two groups of patients could be distinguished according to the presence or absence of a discriminative response to the SON. The first group of patients ($n = 7$) showed a discriminative response (N2 and/or P3) to the SON, as compared with the OFNs. For all of them, the discriminative

response was significant in the music condition ($P \leq .01$ corrected). For one of them (patient 7), the discriminative response was also significant ($P \leq .01$ corrected) in the control condition (Figure 2B). For 2 other patients (patients 1 and 4), a discriminative response to the SON emerged in the control condition, but it was not significant (Figure 2C). For the remaining 4 patients (patients 3, 5, 8, and 9), no discriminative response was observed in the control condition (Figure 2D). In the first group of patients, only 2 patients (2/7) showed a clear MMN to the tones in the classical odd-ball paradigm (Table 1).

A second group of patients ($n = 6$) did not show any discriminative response to the SON, neither in the music condition nor in the control condition. None of them developed a MMN to tones (Table 1).

The presence/absence of an event-related discriminative response to the SON seemed to be linked to the patient's outcome. Indeed, all patients (7/7) developing a significant discriminative response to the SON following the music (the first group presented above) have shown a favorable outcome, that is, gained supplementary behavioral responses (such as visual fixation or accurate communication) 6 months after the present experiment. No such link could be established between a favorable outcome and the presence of a discriminative response in the control condition, or the presence of a MMN to tones. Furthermore, all patients (6/6) without a discriminative response (second group), in both music and control conditions, remained in the same state or died 6 months after the experiment.

Discussion

The aim of the present study was to determine the potential effect of music on the cognitive functioning of patients with DOC. We evaluated with the event-related potential method whether the patient's ability to discriminate his or her own first name (relative to unfamiliar first names) was enhanced after having listened to 1 minute of his or her preferred music (music condition) as compared with a meaningless sound (control condition). We showed that the discriminative cerebral response (N2 and/or P3 components) to the patient's first name was more often observed in the music condition, than in the control condition. Furthermore, we showed that the presence or absence of a discriminative response in the music condition seemed to be associated with a favorable or unfavorable outcome, respectively, for the patient.

The finding that the SON can evoke an event-related P3 potential in patients with DOC has been previously reported.²⁶ The presence of the P3 has been interpreted as an index of a discriminative processing to a very salient and emotional word.^{27,28} The P3 to the SON could be also seen as a marker of self-processing. Indeed, it has been shown, in healthy subjects, that its amplitude correlates with regional

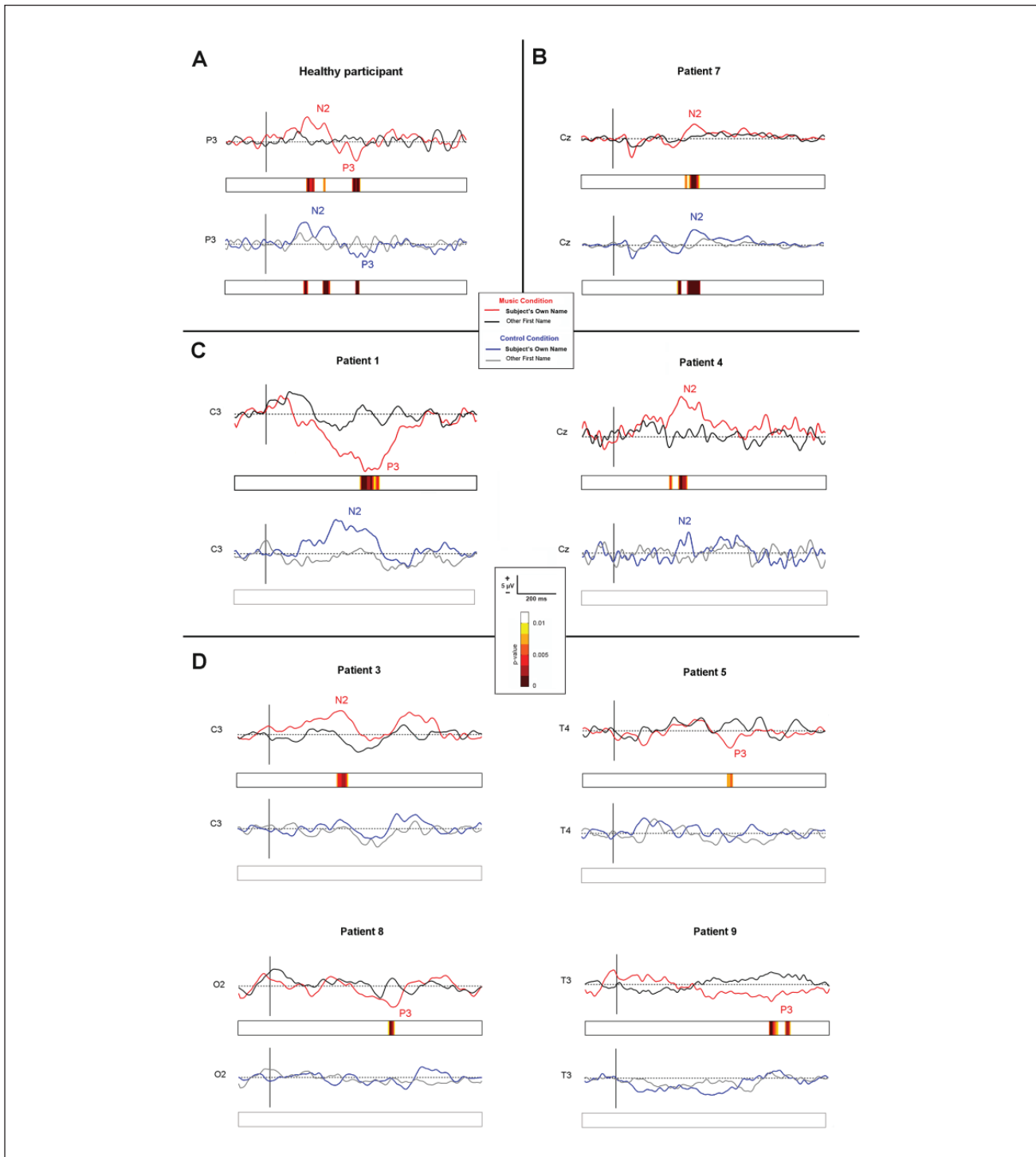


Figure 2. Event-related potentials. Individual event-related potentials in music and control conditions to the subject's own name (SON) and to other first names (OFNs), in 1 representative control subject (A) and in the 7 patients who showed significant discriminative responses in the music condition (the first group presented in the main text) (B-D): (B) in a patient (patient 7) who showed a significant discriminative response to the SON in music and control conditions, (C) in 2 patients (patients 1 and 4) who developed a discriminative, but nonsignificant, response to the SON in the control condition and who showed a significant discriminative response to the SON in the music condition and (D) in 4 patients (patients 3, 5, 8, and 9) who showed a discriminative response to SON only in the music condition. Note that event-related potentials for patients of the second group were not depicted because of the absence of significant discriminative response to the SON.

cerebral blood flow changes in medial cortical structures,²⁹ that is, structures that are known to be involved in self-processing.³⁰ In agreement with this hypothesis, similar medial structures are activated in patients with DOC following SON presentation.^{31,32} Functionally, the P3 to the SON has been interpreted as reflecting top-down attentional and/or arousal mechanisms.³³ Indeed, the amplitude of the P3 is enhanced not only in active versus passive listening conditions for healthy subjects²⁵ and for patients with DOC³⁴ but also in waking relative to sleeping states for healthy subjects.²⁵ Even though the present study cannot bring definitive conclusions on the functional role of the P3 in the processing of the SON, our results show that not all patients developed the same cognitive processes. Indeed, some patients showed a discriminative N2 component, but not a P3 component. This suggests that not all processes associated to the processing of the SON were recovered in these patients. Further studies should be conducted to understand whether the posterior N2 reflects automatic mismatch functions and/or controlled processes in patients with DOC.³⁵

The present study shows that the discrimination of the SON was improved when its presentation was preceded by the patient's preferred music, as compared with when it was preceded by a neutral and meaningless sound context. Previous studies have shown that music can have a positive effect on cognition (eg, language processing, visual attention, etc), both in healthy subjects and in brain-damaged patients,^{10,11} but it has never been shown in patients with DOC (except for some single-case studies, which are missing control conditions). In healthy subjects, beneficial effects of music have been explained in the context of an "arousal and mood hypothesis," attributing the effect of music listening on cognitive abilities to changes in listeners' arousal and mood.^{36,37} This hypothesis is concordant with neuroimaging studies that have shown that music is an emotional stimulus that activates limbic and paralimbic structures (such as the hippocampus), as well as structures involved in the reward circuit (such as the nucleus accumbens).³⁸⁻⁴¹ According to this hypothesis, the beneficial effects of music on the cognitive functions in patients with DOC could be explained by an overall cortical arousal, probably in the cerebral structures that have been reported to be involved in emotional and mood states. A second and complementary hypothesis to explain the boosting effects of music observed in the patients with DOC is that music might have autobiographically primed the processing of the SON. Indeed, it has been shown previously that hearing these types of autobiographical stimuli (either one's preferred music or one's own first name) was associated with the activation of medial prefrontal areas.^{29,42} Thus it could be hypothesized that in the present study, the preferred music has facilitated the discrimination of the SON by a preactivation of the medio-anterior part of the cortex.

The present study also suggests a possible link between the presence/absence of the discriminative response to the SON in the music condition and the favorable/unfavorable outcome of the patient. All patients (7/7) who had developed a significant N2 and/or P3 event-related potential in the music condition have shown a favorable outcome (appearance of a new major behavior, such as visual fixation or accurate communication, indicative of MCS and emergence from MCS, respectively). Furthermore, all patients (6/6) without a discriminative response to the SON in the music condition have not shown a favorable outcome (they died or no new behavior was observed). This link was observed neither for the control condition nor for the MMN paradigm using tones (Table 1). This result is in line with other studies that have suggested that the MMN has a low predictive value for a favorable outcome.⁴³ This is also consistent with our hypothesis suggesting that the emotional salience and the autobiographical context (SON, preferred music) are important for an accurate evaluation of the residual cognitive capacities in patients with DOC. Indeed, the link observed here might be due to the beneficial effect of music for a more accurate evaluation of the patient's cognitive functioning.

This study provides, for the first time, evidence for a beneficial effect of music on cognition in patients with DOC. These results should be confirmed with a greater number of patients, especially to confirm the link between the presence of cerebral discriminative responses in the music condition and the outcome of patient. A larger cohort of patients will also allow for additional group analyses, for example to study the effect of music on cognition according to age, etiology, or level of consciousness of the patient. Moreover, it will be interesting to further investigate the characteristics of the musical material that created the beneficial effect on cognition. Indeed, future studies would need to disentangle the general effect of music (because of its acoustic features) from its autobiographical effect (because of its emotional and meaningful contents), for example by using another control condition (eg, unfamiliar music) and/or another autobiographical stimulus (eg, speech). Finally, together with other recent data investigating the potential beneficial effect of music on brain functioning and brain plasticity,⁷⁻⁹ our data might further suggest a possible role of music in rehabilitation, that is, for a long-term effect of music on cognition and consciousness in patients with DOC. Thus, these data encourage future research testing the potential long-term role of music listening on cerebral plasticity in patients with DOC.

In conclusion, the present study suggests that a preferred music context is more favorable than a neutral context to the expression of residual cognitive functioning in patients with DOC. Thus, the use of autobiographical contexts should be encouraged in patients with DOC before clinical evaluations in order to enhance their sensitivity.

Acknowledgments

The authors thank the staff of the Department of Intensive Care (Neurological Hospital), the staff of the Clinical Neurophysiology and particularly Ramona Peverelli for her availability. We also thank Laurence Tell, Florent Gobert, Clotilde Cadart, Mélodie Faguet, Tatiana Selchenkova, and Nicolas Grimault for their contribution in the preparation of this protocol.

Declaration of Conflicting Interests

The author(s) declared no potential conflicts of interest with respect to the research, authorship, and/or publication of this article.

Funding

The author(s) disclosed receipt of the following financial support for the research, authorship, and/or publication of this article: This work was supported by institutional grants from the LabEx CeLyA ("Centre Lyonnais d'Acoustique," ANR-10-LABX-60); by the grant ANR-09-BLAN-0310; by the grant ANR CogniComa; and the French Association for Cranial Traumatism ("France Traumatisme Crânien").

References

- Cruse D, Chennu S, Chatelle C, et al. Relationship between etiology and covert cognition in the minimally conscious state. *Neurology*. 2012;78:816-822.
- Owen AM, Coleman MR, Boly M, Davis MH, Laureys S, Pickard JD. Detecting awareness in the vegetative state. *Science*. 2006;313:1402.
- Monti MM, Vanhaudenhuyse A, Coleman MR, et al. Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness. *N Engl J Med*. 2010;362:579-589.
- Signorino M, D'Acunto S, Cercaci S, Pietropaoli P, Angeleri F. The P300 in traumatic coma: conditioning of the odd-ball paradigm. *J Psychophysiol*. 1997;11:59-70.
- Cavinato M, Volpato C, Silvoni S, Sacchetto M, Merico A, Piccione F. Event-related brain potential modulation in patients with severe brain damage. *Clin Neurophysiol*. 2011;122:719-724.
- Juslin PN, Sloboda JA. *Music and Emotion: Theory and Research*. New York, NY: Oxford University Press; 2001.
- Schellenberg EG. Exposure to music: the truth about the consequences. In: McPherson G, ed. *The Child as Musician: A Handbook of Musical Development*. New York, NY: Oxford University Press; 2006:111-134.
- Koelsch S. A neuroscientific perspective on music therapy. *Ann NY Acad Sci*. 2009;1169:374-384.
- Thaut MH. Neurologic music therapy in cognitive rehabilitation. *Music Percept*. 2010;27:281-285.
- Soto D, Funes MJ, Guzmán-García A, Warbrick T, Rotshtein P, Humphreys GW. Pleasant music overcomes the loss of awareness in patients with visual neglect. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2009;106:6011-6016.
- Särkämö T, Tervaniemi M, Laitinen S, et al. Music listening enhances cognitive recovery and mood after middle cerebral artery stroke. *Brain*. 2008;131:866-876.
- Särkämö T, Pihko E, Laitinen S, et al. Music and speech listening enhance the recovery of early processing after stroke. *J Cogn Neurosci*. 2010;22:2716-27.
- Chlan LL, Weinert CR, Heiderscheid A, et al. Effects of patient-directed music intervention on anxiety and sedative exposure in critically ill patients receiving mechanical ventilatory support: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2013;309:2335-2344.
- Magee WL. Music therapy with patients in low awareness states: approaches to assessment and treatment in multidisciplinary care. *Neuropsychol Rehabil*. 2005;15:522-536.
- Formisano R, Vinicola V, Penta F, Matteis M, Brunelli S, Weckel JW. Active music therapy in the rehabilitation of severe brain injured patients during coma recovery. *Ann Ist Super Sanita*. 2001;37:627-630.
- Lancioni GE, Bosco A, Belardinelli MO, Singh NN, O'Reilly MF, Sigafoos J. An overview of intervention options for promoting adaptive behavior of persons with acquired brain injury and minimally conscious state. *Res Dev Disabil*. 2010;3:1121-1134.
- Royal College of Physicians. The vegetative state: guidance on diagnosis and management. *Clin Med*. 2003;3:249-254.
- Laureys S, Celesia GG, Cohadon F, et al. Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome. *BMC Med*. 2010;8:68.
- Giacino JT, Ashwal S, Childs N, et al. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology*. 2002;58:349-353.
- Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet*. 1974;2:81-84.
- Giacino JT, Kalmar K, Whyte J. The JFK Coma Recovery Scale-Revised: measurement characteristics and diagnostic utility. *Arch Phys Med Rehabil*. 2004;85:2020-2029.
- Marshall LF, Marshall SB, Klauber MR, et al. A new classification of head injury based on computerized tomography. *J Neurosurg*. 1991;75(1 suppl):S14-S20.
- Makeig S, Bell AJ, Jung TP, Sejnowski TJ. Independent component analysis of electroencephalographic data. In: Touretzky D, Mozer M, Hasselmo M, eds. *Advances in Neural Information Processing Systems*. Cambridge, MA: MIT Press; 1996:145-151.
- Faugeras F, Rohaut B, Weiss N, et al. Probing consciousness with event-related potentials in vegetative state. *Neurology*. 2011;77:264-268.
- Perrin F, García-Larrea L, Mauguière F, Bastuji H. A differential brain response to the subject's own name persists during sleep. *Clin Neurophysiol*. 1999;110:2153-2164.
- Vanhaudenhuyse A, Laureys S, Perrin F. Cognitive event-related potentials in comatose and post-comatose states. *Neurocrit Care*. 2008;8:262-270.
- Perrin F, Schnakers C, Schabus M, et al. Brain response to one's own name in vegetative state, minimally conscious state, and locked-in syndrome. *Arch Neurol*. 2006;63:562-569.
- Laureys S, Perrin F, Brédart S. Self-consciousness in non-communicative patients. *Conscious Cogn*. 2007;16:722-741.
- Perrin F, Maquet P, Peigneux P, et al. Neural mechanisms involved in the detection of our first name: a combined ERPs and PET study. *Neuropsychologia*. 2005;43:12-19.

30. Northoff G, Heinzel A, de Greck M, Bermpohl F, Dobrowolny H, Panksepp J. Self-referential processing in our brain: a meta-analysis of imaging studies on the self. *Neuroimage*. 2006;31:440-457.
31. Laureys S, Perrin F, Faymonville ME, et al. Cerebral processing in the minimally conscious state. *Neurology*. 2004;63:916-918.
32. Qin P, Di H, Liu Y, et al. Anterior cingulate activity and the self in disorders of consciousness. *Hum Brain Mapp*. 2010;31:1993-2002.
33. Chennu S, Bekinschtein TA. Arousal modulates auditory attention and awareness: insights from sleep, sedation, and disorders of consciousness. *Front Psychol*. 2012;3:65.
34. Schnakers C, Perrin F, Schabus M, et al. Voluntary brain processing in disorders of consciousness. *Neurology*. 2008;71:1614-1620.
35. Folstein JR, Van Petten C. Influence of cognitive control and mismatch on the N2 component of the ERP: a review. *Psychophysiology*. 2008;45:152-170.
36. Chabris CF. Prelude or requiem for the "Mozart effect"? *Nature*. 1999;400:826-827.
37. Nantais KM, Schellenberg EG. The Mozart effect: an artifact of preference. *Psychol Sci*. 1999;10:370-373.
38. Blood AJ, Zatorre RJ, Bermudez P, Evans AC. Emotional responses to pleasant and unpleasant music correlate with activity in paralimbic brain regions. *Nat Neurosci*. 1999;2:382-387.
39. Blood AJ, Zatorre RJ. Intensely pleasurable responses to music correlate with activity in brain regions implicated in reward and emotion. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 2001;98:11818-11823.
40. Sammler D, Grigutsch M, Fritz T, Koelsch S. Music and emotion: electrophysiological correlates of the processing of pleasant and unpleasant music. *Psychophysiology*. 2007;44:293-304.
41. Pereira CS, Teixeira J, Figueiredo P, Xavier J, Castro SL, Brattico E. Music and emotions in the brain: familiarity matters. *PLoS One*. 2011;6:e27241.
42. Janata P. The neural architecture of music-evoked autobiographical memories. *Cereb Cortex*. 2009;19:2579-2594.
43. Fisher C, Luauté J, Adeleine P, Morlet D. Predictive value of sensory and cognitive evoked potentials for awakening from coma. *Neurology*. 2004;63:669-673.

ETUDE 3

*LA PRESENTATION DE MUSIQUE PEUT-ELLE ETRE A L'ORIGINE D'UN
AMORÇAGE AUTOBIOGRAPHIQUE ?*

I. Contexte et objectif de l'étude

Notre deuxième étude concernant le traitement cognitif du propre prénom, chez les patients en éveil de coma, nous a permis de mettre en évidence un effet bénéfique de la musique sur les capacités cognitives résiduelles des patients avec un trouble de la conscience. En effet, à la lumière des résultats de cette étude, il apparaît que la musique préférée permet d'augmenter la probabilité d'obtenir une réponse discriminative au propre prénom chez ces patients.

Cet effet positif de la musique sur les fonctions cognitives des patients en état de conscience altérée fait écho à de nombreuses études rapportant l'impact de la musique sur le fonctionnement cérébral global, qu'il soit normal ou pathologique (pour des revues voir Thaut 2010; Koelsch 2009). Une des théories énoncées pour expliquer cet effet particulier de la musique est reprise dans la littérature sous le terme de « *mood and arousal hypothesis* ». Selon cette théorie, la musique pourrait avoir des conséquences bénéfiques sur la cognition par l'intermédiaire de l'influence positive qu'elle posséderait sur l'éveil et l'humeur (Thompson, Schellenberg, et Husain 2001). Ainsi, par son action sur l'éveil et l'humeur, la musique pourrait donc être à l'origine d'une activation corticale accrue dont bénéficieraient directement les capacités perceptives et cognitives des patients en éveil de coma.

En outre, à cet effet général de la musique pourrait s'ajouter un effet plus spécifique dû à la nature des stimuli employés. En effet, la musique préférée et le propre prénom sont toutes deux des stimulations à forte valeur personnelle. La musique pourrait donc être à l'origine d'une pré-activation des réseaux associés au traitement des informations autobiographiques et/ou relatives à soi, facilitant ainsi le traitement postérieur d'une stimulation autoréférentielle telle que le propre prénom.

L'objectif de cette troisième étude, menée en IRMf, était de déterminer les mécanismes neuronaux à la base des effets de la musique sur la perception ultérieure d'un nom. Pour cela, un protocole original a été élaboré sur la base de deux types de stimulations (musicale et verbale), chacune ayant trois niveaux de valeur personnelle : autoréférentiel, familier personnel et non familier. Cette étude réalisée chez 16 compositeurs de musique nous a donc permis d'intégrer ces trois sortes de stimulations sous la forme de musiques composées et du propre nom pour les stimuli autoréférentiels, de musiques préférées et du nom d'un proche pour les stimuli familiers personnels et enfin de musiques non familières et de noms non familiers. Les stimulations musicales étaient présentées en amont des séquences de noms qui étaient composées des trois types de noms (propre prénom, nom familier personnel et nom non familier). L'activité

cérébrale liée au traitement des différents noms a ainsi pu être comparée selon le contexte musical qui le précédait.

Cette étude a été conduite en collaboration avec Jane Plailly et Anne-Lise Saive de l'équipe « *Olfaction, du codage à la mémoire* » du Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon. Par ailleurs, elle fut à l'origine d'un mémoire de Master 2 réalisé par Fanny L'héritier.

II. Article

Priming effects of music on name perception: the power of personal relevance

Maïté Castro¹, Fanny L'héritier¹, Jane Plailly², Anne-Lise Saive², Alexandra Corneyllie¹, Barbara Tillmann¹, Fabien Perrin¹

1. Auditory Cognition and Psychoacoustics Team – Lyon Neuroscience Research Center (UCBL, CNRS UMR5292, INSERM U1028), Lyon, France.

2. Olfactory Coding and Memory – Lyon Neuroscience Research Center (UCBL, CNRS UMR5292, INSERM U1028), Lyon, France.

Abstract

Previous research has shown that listening to preferred music can facilitate the subsequent perception, for example the discrimination of the subject's own name in patients with a low level of consciousness. The present fMRI study aims to investigate the underlying cerebral mechanisms of this effect and whether the observed facilitation reflects a specific effect of music or a more general effect of personal relevance. Using three levels of personal relevance (self-referential, personal familiarity and unfamiliarity) we investigated the effect of music on subsequent name perception in composers. Listening to personally relevant music (self-referential music –that the participant had composed him/herself– and personal familiar music –that is his/her preferred music) was associated with activations of structures associated to musical familiarity and imagery, but also to autobiographical memory retrieval and self-processing. The results also showed that after having listened to personally relevant music the processing of personally relevant names (the participant's own name or the name of a close relative) was associated with activations of cerebral structures involved in music-evoked autobiographical memory (notably the dorsolateral prefrontal cortex). More specifically, personally relevant name processing was related to neural networks that differed as a function of the preceding music. After having listened to their own music (composed), personally relevant name processing activated brain regions that have been reported in musical imagery (visual and motor areas). After having listened to their preferred (personally familiar) music, personally relevant name processing was associated with the activation of brain regions involved in musical familiarity and music perception (lateral temporal and parietal cortex).

These findings suggest that cerebral structures that are activated during personally relevant music listening can be reactivated in the subsequent perception of personally relevant names.

Introduction

A large part of our environment consists of personally relevant information that is related to personally familiar events and/or to our self. The concept of personal familiarity means that a person has already encountered that stimulus in his/her life, regardless whether it was a person, a place or a thing (Qin et Northoff 2011). Personal familiarity may be distinguished from more general familiarity (such as the familiarity of a public person) through the involvement of autobiographical and emotional memory, as opposed to the recruitment of semantic memory in the case of public figures (Gillihan et Farah 2005; Sugiura et al. 2006). Personal familiarity may also be distinguished from the self (even though both are personally relevant) as a given self-relevant stimulus may not always refer to the physical or psychological knowledge of ourselves. Self-referential stimuli can be related to our minimal self (the 'core' self), that is the consciousness of oneself as an immediate subject of experience independently of time, or to our narrative self (the 'autobiographical' self), that is based on past, present and future events and involves episodic memory to build a (more or less coherent) self (Gallagher 2000).

The relationship between personal familiarity and self as well as the underlying brain mechanisms remain unclear (Northoff et al. 2006a). Some findings have revealed shared neural resources in the anterior and posterior cortical medial structures (e.g. Seger et al., 2004; Qin et al., 2012). In contrast, other findings have revealed a medial fronto-parietal cortical involvement that differs for the two types of materials: for the processing of self-referential stimuli, the anterior medial regions (the medial prefrontal cortex and the anterior cingulate cortex) are activated (e.g. Gusnard and Raichle, 2001; Cabeza et al., 2004; D'Argembeau et al., 2005; Northoff et al., 2006), but for the processing of personal familiar stimuli the posterior medial regions (i.e., the posterior cingulate cortex and the precuneus) are activated (e.g. Nakamura et al., 2001; Sugiura et al., 2006). Thus, while anterior and posterior cortical medial structures seem to play an important role in the processing of personally relevant stimuli (personal familiar and self-related stimuli), the specific role of the involved cerebral structures remains to be determined.

Among personally relevant events, two types of stimuli are of particular interest and have been used in previous research. First, the subject's own name (SON) has been used numerous times to investigate self-processing in healthy and brain-damaged participants (for a recent review, see Perrin et al., 2015). In agreement with neuroimaging studies investigating personally relevant stimulus processing, it has been shown that the SON was associated with

regional cerebral blood flow changes in the fronto-parietal medial cortical structures, notably the precuneus and the medial prefrontal cortex (Perrin et al. 2005b; Northoff et al. 2006a; Qin et al. 2012). Second, personal familiar music was also frequently used to investigate its beneficial effect on cognitive processes (e.g. Schellenberg, 2006; Thaut, 2010). These effects have been related to the observation that music listening activates an extended bilateral cerebral network related to attention, semantic processing, memory, and sensory-motor system as well as to emotion and autobiographical memory (Janata 2009b; R. J. Zatorre et Salimpoor 2013). For example, an enhancement of visual attention has been described in patients with visual neglect when the tasks were performed while listening to preferred music (Soto et al. 2009b). Recently, Castro et al. (2015) have combined these two personally relevant stimuli in a priming paradigm. Results revealed that preferred music enhances the probability to evoke a P3 event-related potential to the SON in post-comatose patients. This finding suggests that contexts with personal familiar stimuli (i.e. with an autobiographical meaning) facilitate the subsequent perception of a self-related stimulus. However, it is still unknown whether this facilitation is due to a facilitation of personal familiarity on self-processing or to a more general autobiographic effect of personal relevance (meaning that all kinds of personally relevant stimuli could boost all kinds of personally relevant stimuli). Moreover, the cerebral mechanisms associated to this autobiographical priming need to be investigated.

The aim of the present fMRI study was to investigate the cerebral bases of personally relevant name processing facilitation induced by former personal relevant music listening. Three levels of personal relevance were used for music and names: self-referential (own), personal familiar (preferred) and unfamiliar stimuli. For names, we used the participant's own name (ON), the name of a close friend (personal familiar name –PN), and a name of an unknown person (unfamiliar name –UN). For music, to be able to select also three levels of personal relevance, we selected composers as the participant group. We then selected the participant's own compositions (own music –OM), his/her personally familiar and preferred music (PM) and some unfamiliar music (UM), which was matched in style and instrumentation. The composers were exposed to experimental blocks that each consisted of one musical excerpt (one of the three types of music: OM, PM or UM), followed by a sequence of equiprobable but unpredictable names (ON, PN and UN). We then compared the BOLD signal for the processing of personal relevant names (ON or PN) after having listened to personal relevant music (OM or FM). We expected to observe modifications in cerebral structures that have

been reported to be associated with music processing and familiarity, as well as in self-processing and autobiographic-retrieval during the perception of personal relevant names.

Material & Methods

Participants

Sixteen right-handed composers who were French native speakers participated in the study (4 females; mean age: 27.3 ± 4.74 years). They have been composing music for 10.34 ± 5.09 years and practiced music for 18.63 ± 5.67 years. Their compositions covered various musical styles, such as pop, rock, electro, folk, classical music and experimental music. All participants provided written informed consent and medical screening. All participants did not report hearing problems or history of neurological disease. The experiment was conducted in agreement with the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the local ethics committee.

Material

Auditory stimuli were of two types (*i.e.*, music and names), and of three levels of personal relevance (*i.e.*, self-referential, personal familiarity, and unfamiliarity).

Musical excerpts

Participants filled out a questionnaire to indicate their 5 preferred own compositions, which served as self-referential music (OM = Own Music), and their 5 preferred musical pieces or songs, which served as personal familiar and preferred music (PM). For the selection of the five unfamiliar musical pieces (UM), participants used a subjective scale (from 1 unfamiliar to 10 familiar) to rate their familiarity with a list of rather unknown artist names and band names that were mixed together with famous artist and band names. Based on these ratings, we selected five musical pieces that obtained low familiarity ratings. These UM pieces were matched with the 5 OM by respecting the musical style (*e.g.* pop, rock, classical music), the instrumentation (*e.g.* guitar, bass and drum for a rock band, string quartet for a classical piece), the presence or absence of voice (and if possible the language of the lyrics was used in the song), and the dynamics (*i.e.* tempo). For each participant, two representative excerpts (*i.e.*, the beginning and a part of the refrain) of each of the 15 musical pieces or songs were selected using Audacity software, leading to 10 OM, 10 PM and 10 UM stimuli. The mean duration of the 30 excerpts was $30 \text{ s} \pm 4.2 \text{ s}$.

Names

The self-referential name was the participant's full own name (ON), *i.e.* the first name followed by the last name. The personal familiar name (PN) was the full name of a close friend, who was neither part of the participant's family (in order to avoid same last names) nor part of the participant's musical projects (in order to avoid close connection to OM). The unfamiliar name (UN) was created for each participant based on familiarity ratings of a random list of first names and last names. Participants were asked to select the first names and last names that were very familiar and evoked somebody they know. These names were excluded in the creation of the UN, which was selected from the remaining first names and last names of the list. UN and ON were matched for the mean number of syllables (UN: 2 ± 0.73 and 2.25 ± 0.44 ; ON: 2 ± 0.73 and 2.44 ± 0.81 , respectively for the first names and last names).

The names were recorded (wav format, 32 bits, 44.1 kHz) using a handheld recorder, and uttered by 6 female voices and 6 male voices, all unknown to the participants, with a neutral tone. For each participant, there were 36 stimuli: 3 names (ON, PN and UN) recorded by the 6 female voices and 6 male voices. The mean duration of the name stimuli was $1.2 \text{ s} \pm 274 \text{ ms}$.

For the experimental task, thirteen pseudo-names (PsN) were created. PsN could be pronounced, contained legal French phonotactic arrangements, but do not exist (e.g. Crusnio Porbinge). PsN were created and uttered by the same 12 voices as the names and the mean duration of the stimuli was $1 \text{ s} \pm 322 \text{ ms}$.

All stimuli were normalized with Matlab R2011b (MathWorks) to be at the same sound level, both within and between music and names. An A-weighting, that roughly mimics the external and middle ear transfer functions, was applied. Stimuli were presented and responses were recorded using Presentation software.

Task and procedure

The experimental paradigm (*Figure 1*) consisted of 5 runs of 6 blocks each. Each block consisted of one musical excerpt, followed by a sequence of 9 names (3 ON, 3 PN and 3 UN). The 9 names were pseudo-randomly presented within a block: one name could not be presented more than twice consecutively, and the 9 names were uttered by 9 different voices. The 9 names were presented in different random orders between blocks and participants. For each run, the 6 blocks covered the 3 music conditions (2 OM, 2 PM and 2 UM), and the 2

excerpts of each musical piece were presented consecutively. The order of the 3 music conditions was counterbalanced between the 5 runs and between participants. The mean duration of the inter-stimulus-intervals (ISIs) was 2.5 s, and the ISIs varied from 1 to 5 s, following an exponential distribution. The mean duration of the inter-block-intervals was 2.2 s \pm 535 ms and the mean duration of the inter-run-intervals was 32 s \pm 7 s.

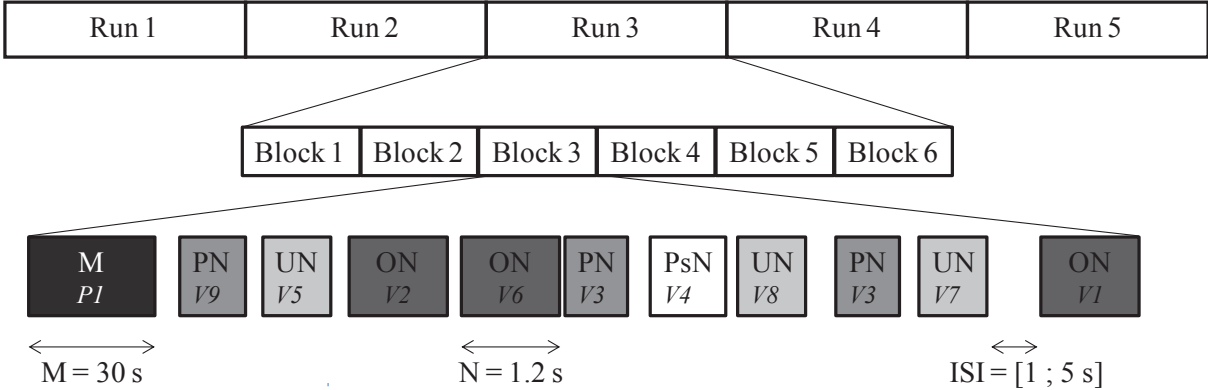


Figure 1 Experimental design. Schematic representation of the time course of the experimental session illustrated with one block. M: music condition, with OM, PM, or UM. P1: first part of a musical piece (P2: second part of a musical piece, not represented here). V1 to V9: 9 different voices played for the names (ON, PN, and UN) and the PsN.

One or two pseudo names (PsN) were added to each sequence of names. To keep participants attentive, participants had to detect the PsN within each name series, pressing the response button with their right hand as fast as possible. The PsN were randomly presented between the second name and the ninth name, and if two PsN appeared in the same block, they could not be consecutive. The mean response time of detection was calculated. Performance across runs and across music conditions were evaluated with t-tests.

Participants were instructed to listen carefully to the musical excerpts and the names presented via MRI-compatible headphones (MR confon Optime-1, Magdeburg, Germany), while keeping their eyes closed. One training block was presented to familiarize participants with the task (the same training block was played a second time if participants did not detect the PsN); and also to check the sound intensity. Then, the 5 runs were presented, lasting about 1 hour, and the experiment ended with an 8 min anatomical MRI scan.

Stimuli ratings and analyses

Immediately after the scanning session, participants re-listened to the materials heard in the scanner. For all musical excerpts (presented in random order), participants made 3 judgments using 10-point scales: 1) pleasantness (from 1 = unpleasant, to 10 = pleasant), 2) familiarity (from 1 = unfamiliar, to 10 = familiar), and 3) the strength of music-evoked autobiographical memories (from 1 = little, to 10 = much). Finally, they listened to the 3 names (ON, PN, and UN) heard in the scanner, uttered by a different voice (not heard in the scanner), and had to judge the familiarity of these names with a 10-point scale (from 1 = unfamiliar, to 10 = familiar). For each scale (pleasantness vs familiarity vs autobiographical memories), a one-way ANOVA with personal relevance (self-referential vs personal familiar vs unfamiliar) as within-participants factors was performed. Only significant results, following correction for multiple comparisons, were presented.

fMRI scanning parameters

MRI images were acquired using a 1.5 Tesla MAGNETOM Sonata whole-body imager (Siemens medical®, Erlangen, Germany). For functional imaging, we obtained 29 axial slices (all brain coverage, including the top of the cerebellum) using a T2*-weighted echo-planar sequence with the following parameters: resolution = 3.4 x 3.4 x 3.4 mm, time repetition (TR) = 2500 ms, time echo (TE) = 50 ms, flip angle = 90°, field of view (FOV) = 220 x 220 mm. A high-resolution structural T1-weighted anatomical image was acquired with the following parameters: 176 sagittal slices, resolution = 1 x 1 x 1 mm, TR = 1970 ms, TE = 3.93 ms, FOV = 256 x 256 mm.

fMRI data processing and analyses

The fMRI data were preprocessed and analyzed using SPM8 software (ref). The first 5 images of each functional run were discarded to allow for T2* equilibration effects. The remaining images were slicetiming corrected, realigned to the acquired median volume, spatially normalized to the Montreal Neurological Institute (MNI) standard brain and smoothed with a 7 x 7 x 7-mm full width half maximum isotropic Gaussian kernel. Preprocessed data of each participant were analyzed with the standard general linear model (GLM) approach. The regressors for the musical excerpts (OM, PM, UM) were modeled as epochs with a boxcar waveform convolved with the hemodynamic response function. The regressors for the names

were modeled as events with the canonical hemodynamic response function. The name events were defined based on the level of personal relevance (ON, PN, UN) and of the preceding musical excerpt (OM, PM, UM) leading to nine types of regressors: ONaOM, ONaPM, ONaUM, PNaOM, PNaPM, PNaUM, UNaOM, UNaPM, UNaUM (*a* for after).

First, the effect of the personal relevance of the musical excerpts was investigated. We performed the conjunction $[(OM - UM) \cap (PM - UM)]$ in order to show the common activations for self-referential music and personal familiar music, in comparison with unfamiliar music. The specificities of self-referential music versus personal familiar music perception were tested with the contrasts (OM – PM) and (PM – OM). Only significant results were presented with an uncorrected threshold of $p < 0.001$ and a minimal number of voxels of 25. Similar analyses were done for names, independently of the musical context, but were presented in supplementary data because our hypotheses were that the neuronal correlates associated to name processing could be modified by the musical context. We also included in supplementary data the (ON – UN) and (PN – UN) contrasts to see the effect of self-related and personal familiarity of names, as compared to unfamiliarity, because we investigated the effect of music on these contrasts.

Second, to study the influence of the personal relevance of the musical excerpts on the processing of the names with their levels of personal relevance, dual interactive contrasts were performed: $[(ONaOM - ONaUM) - (UNaOM - UNaUM)]$ and $[(ONaPM - ONaUM) - (UNaPM - UNaUM)]$ tested how a preceding self-referential musical context and a personal familiar musical context (as compared to unfamiliar music) could modify the neural correlates underlying self-processing in names, notably ON and PN (as compared to unfamiliar names), respectively. Similar contrasts were performed to investigate the influence of the preceding musical context (self-referential or personal familiar music as compared to unfamiliar music) on personal familiar names processing (as compared to unfamiliar names): $[(PNaOM - PNaUM) - (UNaOM - UNaUM)]$ and $[(PNaPM - PNaUM) - (UNaPM - UNaUM)]$ Only significant results were presented with an uncorrected threshold of $p < 0.001$ and a minimal number of voxels of 10.

Results

Behavioral Data

Participants detected correctly $99.46\% \pm 2.51$ of the PsN, and the mean percentage of false alarms was $1.25\% \pm 5.09$. The mean response time of detection was 1155 ± 663 ms, remained stable across runs and was not influenced by the preceding music conditions.

The ANOVA for the pleasantness ratings revealed a significant effect of the personal relevance of musical excerpt ($F(2,45) = 41.12$; $p < 0.001$). Planned comparisons showed that: (a) UM was rated as significantly less pleasant than OM and PM, respectively ($p < 0.0001$) and (b) OM was rated as significantly less pleasant than PM ($p < 0.0001$).

The ANOVA for the familiarity ratings revealed a significant effect of the personal relevance of musical excerpt ($F(2,45) = 256.16$; $p < 0.001$). Planned comparisons showed that: (a) UM was rated as significantly less familiar than OM and PM, respectively ($p < 0.0001$), and (b) OM was rated as significantly more familiar than PM ($p < 0.05$).

The ANOVA for the music-evoked autobiographical memories ratings revealed a significant effect of the personal relevance of musical excerpt ($F(2,45) = 81.97$; $p < 0.001$). Planned comparisons showed that: UM was rated as significantly less autobiographical than OM and PM, respectively ($p < 0.0001$) which did not differ ($p = 0.22$).

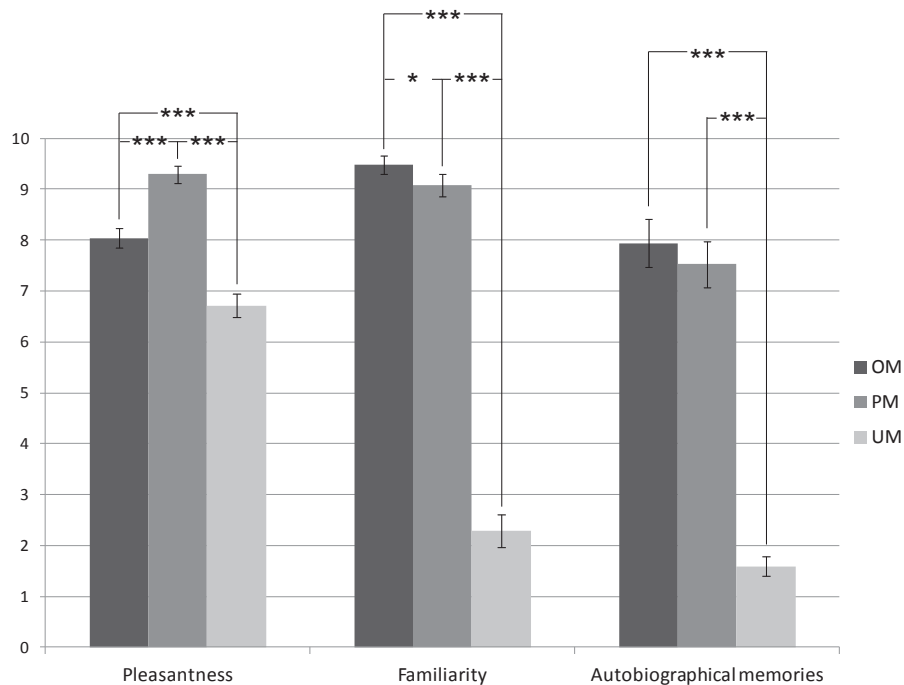


Figure 2 Average judgments ratings of the musical stimuli (OM: Own music, PM: Personal familiar music, UM: Unfamiliar music).

The ANOVA on familiarity judgments about names showed a significant effect of the personal relevance ($F(2,45) = 2056.37$; $p < 0.001$). Planned comparisons showed that participants rated UN as clearly unfamiliar (1.75 ± 2.27), compared to the highly familiar ON and PN (10.0 ± 0.0 and 9.81 ± 0.54 respectively; $ps < 0.0001$).

Neuroimaging data

The effect of personal relevance on music perception

Personal relevance of music (both own and personal familiar, i.e. $[(OM - UM) \cap (PM - UM)]$) was associated to an increased BOLD signal in medial fronto-parietal regions (the right anterior cingulate cortex and the bilateral precuneus), the right dorsolateral prefrontal cortex (superior gyrus), the right insular cortex and the lateral parietal cortex (the bilateral supramarginal gyrus and the left superior parietal gyrus) as compared to unfamiliar music (Table 1; Figure 3).

The *participants' own (composed) music as compared to personal familiar (preferred) music* ($OM - PM$) activated the bilateral medial prefrontal cortex, the left precentral gyrus and the left cuneus (Table 1). In contrast, no significant activation was observed for the personal familiar music, as compared to participant's own music ($PM - OM$).

Regions	Peak coordinates (x, y, z)					
		x	y	z	k	Z
$[(OM - UM) \cap (PM - UM)]$						
Anterior cingulate cortex	Right	2	26	24	27	3.55
Precuneus	Bilateral	-8	-66	60	114*	3.58
		12	-64	56	105	3.83
Dorsolateral prefrontal cortex (middle gyrus)	Right	28	4	64	103	3.70
Insular cortex	Right	46	8	2	33	3.62
Supramarginal gyrus	Bilateral	-44	-40	38	280	4.26
		54	-36	48	137	3.68
Superior Parietal Gyrus	Left	-16	-58	54	114*	3.51
$(OM - PM)$						
Medial prefrontal cortex	Bilateral	-6	64	6	127	3.74
		10	64	18	28	3.84
Precentral gyrus	Left	-52	0	40	52	3.76
Cuneus	Left	-2	-88	28	64	3.93

Table 1 Common brain activations to the self-referential and personal familiar music perception $[(OM - UM) \cap (PM - UM)]$ (upper part); Specific brain activations for self-referential music perception $(OM - PM)$ (lower part); *: number of voxels for the same cluster that regrouped different brain areas; k: cluster of voxels size; Z: Z value; x,y,z: MNI coordinates in left-right (x), posterior-anterior (y), and inferior-superior (z) planes.

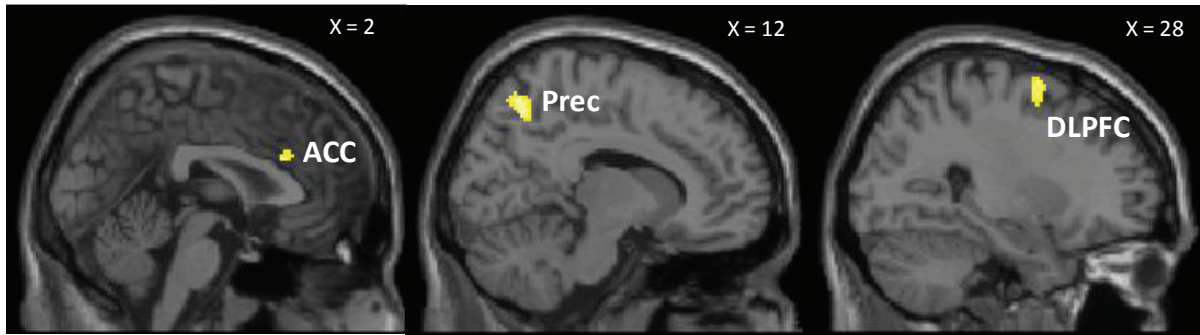


Figure 3 Brain areas activated in common for personally relevant music $[(OM - UM) \cap (PM - UM)]$. ACC: anterior cingulate cortex; DLPFC: dorsolateral prefrontal cortex; Prec: precuneus.

The effect of personal relevance of music perception on name processing

The processing of *own names* (ON) was modified by the personal relevance of the preceded musical context. After having listened to one's own music (OM) and as compared to unfamiliar music, the perception of the own name (ON) activated the frontoparietal medial structures (right anterior cingulate cortex, right precuneus), the dorsolateral prefrontal cortex (middle gyrus), the right supplementary motor area, occipital regions (left calcarine sulcus, right cuneus and left lingual gyrus) and the right thalamus, in comparison with the perception of unfamiliar names $[(ONaOM - ONaUM) - (UNaOM - UNaUM)]$ (Table 2; Figure 4). After having listened to personal familiar music (PM) and as compared to unfamiliar music, own name's (ON) perception was associated to activation only in the right precentral gyrus, in comparison with the perception of unfamiliar names $[(ONaPM - ONaUM) - (UNaPM - UNaUM)]$ (Table 2).

Regions	Peak coordinates (x, y, z)					
		x	y	z	k	Z
[(ONaOM – ONaUM) – (UNaOM – UNaUM)]						
Anterior Cingulate cortex	Right	8	30	16	11	3.57
Precuneus	Left	-16	-42	0	15	3.83
Dorsolateral prefrontal cortex (middle gyrus)	Bilateral	-28	16	48	22	3.81
		38	2	56	11	4.33
Supplementary Motor Area	Right	6	-20	56	22	3.78
Calcarine sulcus	Left	-18	-72	16	16	3.64
Cuneus	Right	8	-70	18	39	3.66
Thalamus	Right	6	-4	-4	34	3.97
[(ONaPM – ONaUM) – (UNaPM – UNaUM)]						
Precentral gyrus	Right	48	-2	26	12	3.47

Table 2 Brain activations to the own's name (ON) perception in comparison of the unfamiliar names (UN) after having listened to one's own music (OM) as compared to unfamiliar music (UM); [(ONaOM – ONaUM) – (UNaOM – UNaUM)] (upper part); Brain activation to the own's name (ON) perception in comparison of the unfamiliar names (UN) after having listened to personal familiar music (PM) as compared to unfamiliar music (UM); [(ONaPM – ONaUM) – (UNaPM – UNaUM)] (lower part). *k*: cluster of voxels size; *Z*: *Z* value; *x,y,z*: MNI coordinates in left-right (*x*), posterior-anterior (*y*), and inferior-superior (*z*) planes.

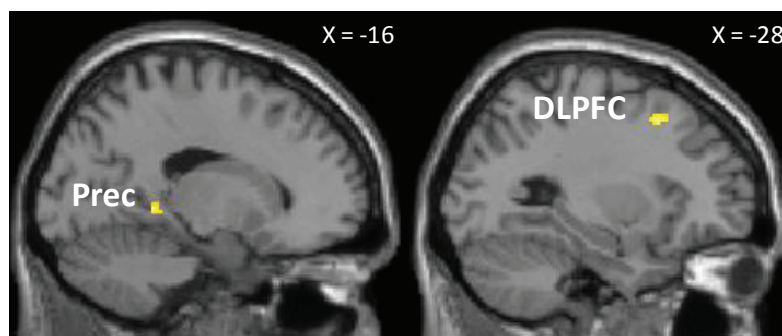


Figure 4 Brain areas activated in the own's name (ON) perception after having listened to one's own music (OM), [(ONaOM – ONaUM) – (UNaOM – UNaUM)]. DLPFC: dorsolateral prefrontal cortex; Prec: precuneus.

The processing of *personal familiar names* (PN, i.e. names of close relatives) was also modified by the personal relevance of the preceded musical context. After having listened to one's own music (OM) and as compared to unfamiliar music, the processing of personal familiar names (PN) was related to numerous extensive activations, in comparison with the perception of unfamiliar names [(PNaOM – PNaUM) – (UNaOM – UNaUM)]: the fronto-parietal medial structures (right mid-cingulate cortex, bilateral precuneus), the dorsolateral prefrontal and lateral frontal cortex, the sensory-motor regions (right supplementary motor area, right precentral gyrus, left post-central gyrus, bilateral putamen and cerebellum areas), the temporal cortex (left superior and middle gyri), the left insular cortex, the right supramarginal gyrus, the occipital cortex (bilateral calcarine sulcus, right cuneus, left lingual

gyrus, left fusiform gyrus and occipital gyri) and the right amygdala, in comparison with the perception of unfamiliar names (*Table 3; Figure 5*). After having listened to personal familiar music (PM) and as compared to unfamiliar music, personal familiar names (PN) processing was also related to numerous extensive activations: in the lateral prefrontal cortex, the inferior frontal gyrus, the temporal cortex (right middle temporal gyrus), the parietal cortex (left supramarginal gyrus, right superior parietal gyrus) and the occipital cortex (right middle occipital gyrus), in comparison with the perception of unfamiliar names [(PN_aPM – PN_aUM) – (UN_aPM – UN_aUM)] (*Table 3*).

Regions	Peak coordinates (x, y, z)					
		x	y	z	k	Z
[(PNaOM – PNaUM) – (UNaOM – UNaUM)]						
Midcingulate gyrus	Right	2	-20	48	48	4.20
Precuneus	Bilateral	-8	-48	52	19	3.88
		14	-68	30	197*	4.38
Dorsolateral prefrontal cortex (superior gyrus)	Right	22	68	2	30	3.72
Dorsolateral prefrontal cortex (middle gyrus)	Right	32	34	50	24	4.09
Supplementary Motor Area	Right	2	-2	62	11	3.50
Precentral gyrus	Right	24	-22	66	10	3.53
Post-central gyrus	Left	-56	-14	10	70	4.29
Superior Temporal gyrus	Left	-52	-10	-4	47	4.24
Middle Temporal gyrus	Left	-46	-58	14	57	4.01
Insular cortex	Left	-28	20	-6	32	3.33
Supramarginal gyrus	Right	50	-36	56	12	3.26
Calcarine sulcus	Bilateral	-14	-84	4	13	3.99
		10	-66	16	197*	3.50
Cuneus	Right	12	-70	20	197*	3.72
Lingual gyrus	Left	-20	-42	-2	10	4.27
Fusiform gyrus	Left	-20	-40	-14	18	3.55
Superior Occipital gyrus	Right	18	-100	20	29	3.61
Middle Occipital gyrus	Bilateral	-34	-82	24	42	4.34
		36	-90	22	75	3.86
Inferior Occipital gyrus	Right	34	-82	-6	17	3.71
Amygdala	Right	28	-2	-16	31	3.55
Putamen	Bilateral	-32	-12	-4	20	3.97
		28	-12	-2	14	3.88
Cerebellum	Right	16	-60	-18	24	3.84
	Left	-4	-52	-10	22	3.80
	Central	4	-62	-4	15	3.61
[(PNaPM – PNaUM) – (UNaPM – UNaUM)]						
Dorsolateral prefrontal cortex (middle gyrus)	Right	28	56	26	11	3.71
Inferior Frontal gyrus (triangular part)	Left	-38	24	22	40	4.00
Middle Temporal gyrus	Right	60	-54	-2	25	3.68
Supramarginal gyrus	Left	-40	-46	54	18	3.51
Superior Parietal gyrus	Right	32	-62	58	80	4.47
Middle Occipital gyrus	Right	40	-74	30	44	3.56

Table 3 Brain activations to the personal familiar name (PN) perception in comparison of the unfamiliar names (UN) after having listened to one's own music (OM) as compared to unfamiliar music (UM), [(PNaOM – PNaUM) – (UNaOM – UNaUM)] (upper part); Brain activation to the personal familiar name (PN) perception in comparison of the unfamiliar names (UN) after having listened to personal familiar music (PM) as compared to unfamiliar music (UM), [(PNaPM – PNaUM) – (UNaPM – UNaUM)] (lower part); *: number of voxels for the same cluster that regrouped different brain areas. k: cluster of voxels size; Z: Z value; x,y,z: MNI coordinates in left-right (x), posterior-anterior (y), and inferior-superior (z) planes.

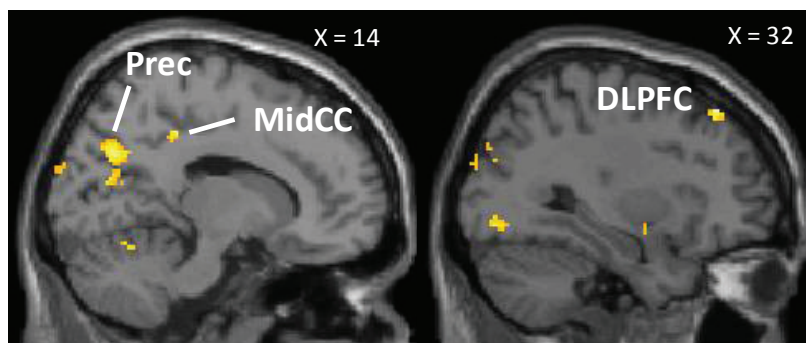


Figure 5 Brain areas activated in the personal familiar name (PN) perception after having listened to one's own music (OM), $[(PNaOM - PNaUM) - (UNaOM - UNaUM)]$. DLPFC: dorsolateral prefrontal cortex; MidCC: midcingulate cortex; Prec: precuneus.

Discussion

The present study aimed to investigate the neural correlates of the personal relevance of musical material, as well as the potential autobiographical priming effect that personal relevant music might entrain, and how this influences the processing of names that differ in their level of personal relevance. Three levels of personal relevance were used for music and names: self-referential (own), personal familiar (preferred) and unfamiliar stimuli. Composers listened to experimental blocks that consisted of one type of musical excerpt (own music – OM, personal familiar and preferred music –PM, or unfamiliar music –UM), followed by a sequence of names (own name –ON, personal familiar name –PN, and unfamiliar name –UN) and we compared the BOLD signal for personal relevant names (ON or PN) processing following personal relevant music (OM and/or PM) listening.

Listening to own (composed) music and to preferred music

Listening to personally relevant music (both OM and PM), as compared to listening to unfamiliar music (UM), was associated to a large increase notably in medial fronto-parietal regions (anterior cingulate cortex –ACC– and precuneus), in the dorsolateral prefrontal cortex (DLPFC, the superior gyrus), and in the lateral parietal cortex (notably the supramarginal gyrus –SMG). This common network for OM and PM is reminiscent of the network that was previously observed in studies investigating the cerebral structures associated to familiarity in music (and is in agreement with the behavioral data suggesting that both OM and PM were judged as being more familiar than UM). These previous studies have shown that familiar music enhances BOLD signal in a large fronto-temporo-parietal network, including precuneus, ACC, DLPFC and SMG (Satoh et al. 2006; Plailly, Tillmann, et Royet 2007;

Pereira et al. 2011b). This network is probably included in a more general multimodal neural system for the feeling of familiarity independent of the sensory modality, as it was also activated following the presentation of familiar music as well as of familiar odors (Plailly, Tillmann, et Royet 2007).

This common network for OM and PM is also reminiscent of a network related to autobiographical memory retrieval (DLPFC) and vividness (precuneus) (Roberto Cabeza et St Jacques 2007b) and to self-processing (ACC, precuneus) (e.g. Gusnard and Raichle, 2001; Cabeza et al., 2004; Northoff et al., 2006). This result is also in agreement with the behavioral data showing a high autobiographical score for both OM and PM. It suggests that listening to personally relevant music (both composed music and preferred, personal familiar music) is linked to a retrieval of episodic memory, probably related to contexts during which the music was composed or previously listened.

Interestingly, listening to one's own composed music (OM), as compared to preferred music (PM), was associated to visual and motor components of musical imagery and to self-processing. First, the results show enhanced activity in motor (precentral gyrus) and visual (cuneus) areas, as it was also the case when composers were engaged in the creation of music by mental imagery (Lu et al. 2015). Second and more importantly, the activity in bilateral medial prefrontal cortex (MPFC) was also enhanced when listening to OM as compared to PM, a region of the brain that supports self-referential processes, including the integration of sensory information with self-knowledge and the retrieval of autobiographical information (Gilboa 2004; Ochsner et al. 2004; Svoboda, McKinnon, et Levine 2006b). According to Janata (2009), this region could serve as a hub that associates the processing of structural features of the music with autobiographical memories and emotions.

Effect of music on name perception

Listening to own music (OM), as compared to unfamiliar music (UM), had an effect on the subsequent perception of personally relevant names (ON or PN), as compared to unfamiliar names. ON processing following OM was linked to increased activations in structures that were activated during OM listening and that are associated to autobiographical and self-processing (precuneus, DLPFC, ACC) but also in motor and visual components of musical imagery (motor and visual areas). Indeed, the role of the precuneus, the DLPFC and the ACC was observed for the analysis or the retrieval of personally relevant information, both for self-related and/or personal familiar stimuli (e.g. Cabeza et al., 2004; Northoff et al., 2006).

Moreover, motor and visual area activations probably reflect that ON processing was associated to the reactivation of the structures participating in music imagery, i.e. networks which were also activated during own music listening. In contrast, processing of ON after having listened to PM changed only slightly the BOLD signal; indeed, only some small activity in a motor area was observed.

Processing of personal familiar names (PN) was also modified by the musical context. The processing of PN following OM was linked (as for ON processing after OM), to increased activations in structures that are associated to autobiographical and self-processing (DLPFC, precuneus) but also in musical imagery (sensory-motor and visual). Processing of PN following PM was also associated to cerebral structures implied in autobiographical retrieval (DLPFC) as well as to networks that are linked to music familiarity and music perception (middle temporal gyrus, SMG, superior parietal gyrus).

These results suggest that personally relevant music (both OM and PM) has an effect on the subsequent processing of personally relevant names (both ON and PN). They also suggest that name processing was associated to the reactivation of structures linked to autobiographical memory, which were previously activated during personally relevant music. At last, they suggest that music has also specific effect on name processing, notably according to the degree of personal relevance of the music: the processing of personally relevant names was more strongly related to musical imagery networks following OM and by musical familiarity and perception networks following PM.

Precuneus as a hub for the processing of personally relevant stimuli

The precuneus was activated during the processing of both personally relevant music and names. Indeed, precuneus activation was observed during OM and PM listening and also for the processing of personally relevant names (ON or PN) after having listened to the own music (OM). Moreover, the precuneus was activated for the processing of own names and personal familiar names independently of the musical context (ON – UN and PN – UN, see supplementary data). Interestingly, its activation was previously reported for the presentation of personal familiar stimuli (for example Nakamura et al., 2001) or of the subject's own name (for example Perrin et al., 2005) without musical context. This finding suggests that the precuneus is associated to the processing of personally relevant stimuli and that its activation is enhanced when this process was preceded by personally relevant music. Numerous data suggest that the precuneus plays a core role in a variety of processing states (review in

Utevsky et al., 2014) and particularly in the default mode network (DMN). It has been sometimes described as a hub that underlies self-consciousness (Cavanna 2007) and it has been proposed that its functions are in link to its role as a central and well connected "small-world network" hub between parietal and prefrontal regions (Bullmore et Sporns 2009).

Conclusions

The present study shows that listening to personally relevant music (both composed music and personal familiar and preferred music) was associated to activations in a familiarity network, but also in regions linked to autobiographical memory retrieval and self-processing. Moreover, the self-processing networks and the musical imagery networks (in particular for motor and visual areas) were more strongly activated by the composed music as compared to preferred music. Our study also showed that listening to personally relevant music had an effect on the subsequent perception of personally relevant names. Personally relevant name processing following personally relevant music was associated to an activation of structures implied in autobiographical memory. Having listened to personally relevant music had also a specific effect on personally relevant name processing: the processing of these names was more strongly supported by musical imagery network following the listening to one's own music and by music familiarity and music perception networks following the listening to personal familiar music. This suggests that the structures that are activated during personally relevant music listening might be reactivated afterwards for the perception of personally relevant names. This means that after having listened to personally relevant music the perception of personally relevant names is associated to extended cognitive processes/representations linked to musical familiarity, imagery or autobiographical retrieval. This type of autobiographical priming mechanism might also be the underlying mechanism that has led to improved discrimination of subject's own name after having listened to preferred music in patients with a reduction of consciousness (Castro et al. 2015).

References

- Bullmore, E., and Sporns, O. (2009). Complex brain networks: graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nat. Rev. Neurosci.* 10, 186–198.
- Cabeza, R., and St Jacques, P. (2007). Functional neuroimaging of autobiographical memory. *Trends Cogn. Sci.* 11, 219–227.
- Cabeza, R., Prince, S.E., Daselaar, S.M., Greenberg, D.L., Budde, M., Dolcos, F., LaBar, K.S., and Rubin, D.C. (2004). Brain activity during episodic retrieval of autobiographical and laboratory events: an fMRI study using a novel photo paradigm. *J. Cogn. Neurosci.* 16, 1583–1594.
- Castro, M., Tillmann, B., Luauté, J., Corneyllie, A., Dailler, F., André-Obadia, N., and Perrin, F. (2015). Boosting Cognition With Music in Patients With Disorders of Consciousness. *Neurorehabil. Neural Repair* 29, 734–742.
- Cavanna, A.E. (2007). The precuneus and consciousness. *CNS Spectr.* 12, 545–552.
- D'Argembeau, A., Collette, F., Van der Linden, M., Laureys, S., Del Fiore, G., Degueldre, C., Luxen, A., and Salmon, E. (2005). Self-referential reflective activity and its relationship with rest: a PET study. *NeuroImage* 25, 616–624.
- Gallagher, null (2000). Philosophical conceptions of the self: implications for cognitive science. *Trends Cogn. Sci.* 4, 14–21.
- Gilboa, A. (2004). Autobiographical and episodic memory--one and the same? Evidence from prefrontal activation in neuroimaging studies. *Neuropsychologia* 42, 1336–1349.
- Gillihan, S.J., and Farah, M.J. (2005). Is self special? A critical review of evidence from experimental psychology and cognitive neuroscience. *Psychol. Bull.* 131, 76–97.
- Gusnard, D.A., and Raichle, M.E. (2001). Searching for a baseline: functional imaging and the resting human brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 2, 685–694.
- Janata, P. (2009). The neural architecture of music-evoked autobiographical memories. *Cereb. Cortex N. Y. N 1991* 19, 2579–2594.
- Lu, J., Yang, H., Zhang, X., He, H., Luo, C., and Yao, D. (2015). The Brain Functional State of Music Creation: an fMRI Study of Composers. *Sci. Rep.* 5, 12277.
- Nakamura, K., Kawashima, R., Sugiura, M., Kato, T., Nakamura, A., Hatano, K., Nagumo, S., Kubota, K., Fukuda, H., Ito, K., et al. (2001). Neural substrates for recognition of familiar voices: a PET study. *Neuropsychologia* 39, 1047–1054.
- Northoff, G., Heinzel, A., de Greck, M., Birmpohl, F., Dobrowolny, H., and Panksepp, J. (2006). Self-referential processing in our brain--a meta-analysis of imaging studies on the self. *NeuroImage* 31, 440–457.
- Ochsner, K.N., Knierim, K., Ludlow, D.H., Hanelin, J., Ramachandran, T., Glover, G., and Mackey, S.C. (2004). Reflecting upon feelings: an fMRI study of neural systems supporting the attribution of emotion to self and other. *J. Cogn. Neurosci.* 16, 1746–1772.
- Pereira, C.S., Teixeira, J., Figueiredo, P., Xavier, J., Castro, S.L., and Brattico, E. (2011). Music and emotions in the brain: familiarity matters. *PloS One* 6, e27241.
- Perrin, F., Maquet, P., Peigneux, P., Ruby, P., Degueldre, C., Balteau, E., Del Fiore, G., Moonen, G., Luxen, A., and Laureys, S. (2005). Neural mechanisms involved in the detection of our first name: a combined ERPs and PET study. *Neuropsychologia* 43, 12–19.
- Perrin, F., Castro, M., Tillmann, B., and Luauté, J. (2015). Promoting the use of personally relevant stimuli for investigating patients with disorders of consciousness. *Front. Psychol.* 6, 1102.
- Plailly, J., Tillmann, B., and Royet, J.-P. (2007). The feeling of familiarity of music and odors: the same neural signature? *Cereb. Cortex N. Y. N 1991* 17, 2650–2658.
- Qin, P., and Northoff, G. (2011). How is our self related to midline regions and the default-mode network? *NeuroImage* 57, 1221–1233.
- Qin, P., Liu, Y., Shi, J., Wang, Y., Duncan, N., Gong, Q., Weng, X., and Northoff, G. (2012). Dissociation between anterior and posterior cortical regions during self-specificity and familiarity: a combined fMRI-meta-analytic study. *Hum. Brain Mapp.* 33, 154–164.
- Satoh, M., Takeda, K., Nagata, K., Shimosegawa, E., and Kuzuhara, S. (2006). Positron-emission tomography of brain regions activated by recognition of familiar music. *AJNR Am. J. Neuroradiol.* 27, 1101–1106.

- Schellenberg, (2006). Exposure to music: The truth about the consequences. In *The Child as Musician: A Handbook of Musical Development*, (New York, NY, US: Oxford University Press), pp. 111–134.
- Seger, C.A., Stone, M., and Keenan, J.P. (2004). Cortical Activations during judgments about the self and an other person. *Neuropsychologia* 42, 1168–1177.
- Soto, D., Funes, M.J., Guzmán-García, A., Warbrick, T., Rotshtein, P., and Humphreys, G.W. (2009). Pleasant music overcomes the loss of awareness in patients with visual neglect. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 106, 6011–6016.
- Sugiura, M., Sassa, Y., Jeong, H., Miura, N., Akitsuki, Y., Horie, K., Sato, S., and Kawashima, R. (2006). Multiple brain networks for visual self-recognition with different sensitivity for motion and body part. *NeuroImage* 32, 1905–1917.
- Svoboda, E., McKinnon, M.C., and Levine, B. (2006). The functional neuroanatomy of autobiographical memory: a meta-analysis. *Neuropsychologia* 44, 2189–2208.
- Thaut, M.H. (2010). Neurologic Music Therapy in Cognitive Rehabilitation. *Music Percept. Interdiscip. J.* 27, 281–285.
- Utevsky, A.V., Smith, D.V., and Huettel, S.A. (2014). Precuneus is a functional core of the default-mode network. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 34, 932–940.
- Zatorre, R.J., and Salimpoor, V.N. (2013). From perception to pleasure: music and its neural substrates. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 110 Suppl 2, 10430–10437.

Supplementary data

The effect of personal relevance on name perception

Personally relevance of names (both own names and personal familiar names, i.e. [(ON – UN) \cap (PN – UN)]), as well as self-name processing as compared to personal familiar name processing (ON – PN), were not associated to variation in the BOLD signal. In contrast, personal familiar name processing as compared to self-name processing (PN – ON) was associated to an increased BOLD signal in the left anterior cingulate cortex, the dorsolateral and medial prefrontal cortices, the left inferior frontal gyrus, the right inferior temporal gyrus, the right lingual gyrus and the right hippocampus.

The effect of the personal relevance of the names, independently of the musical context, was investigated in additional analyses: the perception of self-referential and personal familiar names was tested with the contrasts (ON – UN) and (PN – UN). Only significant results were presented with an uncorrected threshold of $p < 0.001$ and a minimal number of voxels of 10. As compared to unfamiliar names, the participants' own name (ON – UN) activated the left precuneus and the left middle temporal gyrus (*Table 1 suppl; Figure 1 suppl*). The personal familiar name as compared to unfamiliar names (PN – UN) activated the fronto-parietal medial structures (bilateral anterior cingulate cortex, right midcingulate cortex and right precuneus), the dorsolateral and medial prefrontal cortices, the superior temporal gyrus, the occipital cortex (left cuneus, right fusiform gyrus and right middle occipital gyrus), the left hippocampus, the left caudate nucleus and the right putamen (*Table 1 suppl; Figure 2 suppl*).

Regions	Peak coordinates (x, y, z)					
		x	y	z	k	Z
(ON – UN)						
Precuneus	Left	-10	-56	28	21	4.22
Middle Temporal gyrus	Left	-36	-56	14	12	3.57
(PN – UN)						
Anterior Cingulate cortex	Bilateral	0	46	6	380*	3,76
		4	42	10	380*	3.74
Midcingulate cortex	Right	10	-16	36	17	3.55
Precuneus	Right	14	-54	50	15	3.42
Dorsolateral prefrontal cortex (superior gyrus)	Left	-22	-2	44	15	3.14
Medial prefrontal cortex	Bilateral	-10	60	8	380*	4.14
		10	58	12	41	3.74
Superior Temporal gyrus	Right	60	4	6	36	3.89
Cuneus	Left	-10	-64	22	10	3.30
Fusiform gyrus	Right	42	-42	-10	12	3.65
Middle occipital gyrus	Right	40	-80	24	13	3.53
Hippocampus	Left	-32	-16	-14	39	4.16
Caudate nucleus	Left	-6	16	-2	34	3.67
Putamen	Right	14	8	-4	10	3.67

Table 1 suppl Brain activations to the own's name (ON) perception in comparison of the unfamiliar names (UN), (ON – UN) (upper part); Brain activation to the personal familiar name (PN) perception in comparison of the unfamiliar names (UN), (PN – UN) (lower part); *: number of voxels for the same cluster that regrouped different brain areas. k: cluster of voxels size; Z: Z value; x,y,z: MNI coordinates in left-right (x), posterior-anterior (y), and inferior-superior (z) planes.

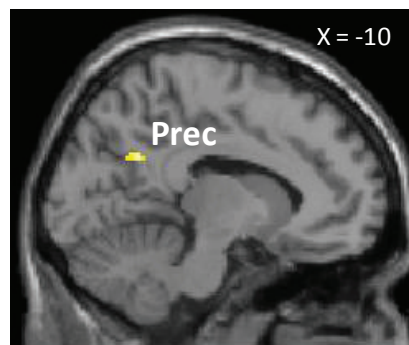


Figure 1 suppl Brain areas activated in the own's name (ON) perception in comparison with the unfamiliar names (UN), (ON – UN). Prec: precuneus.

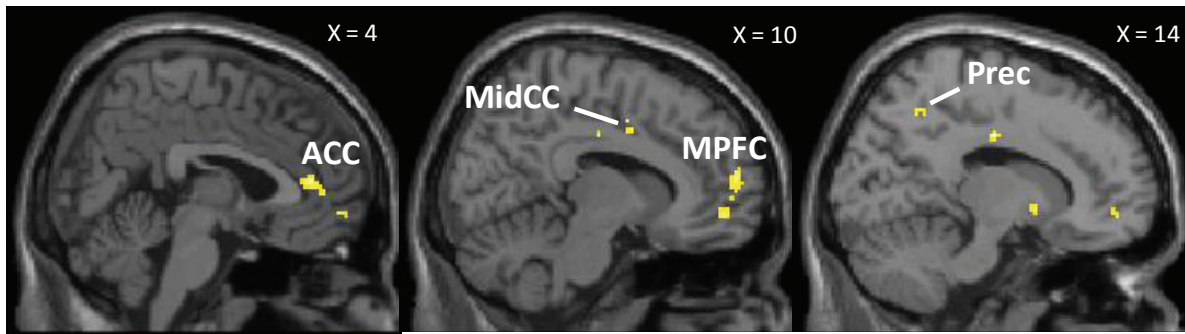


Figure 2 suppl Brain areas activated in the personal familiar name (PN) perception in comparison with the unfamiliar names (UN), (PN – UN). ACC: anterior cingulate cortex; MidCC: midcingulate cortex; MPFC: medial prefrontal cortex; Prec: precuneus.

DISCUSSION GENERALE

I. Effet de la musique préférée sur la connectivité des réseaux associés à la perception auditive, à la conscience de soi et de son environnement (Etude 1)

La première étude menée dans le cadre de cette thèse reposait sur l'idée que la musique préférée, de par sa richesse sensorielle, sa nature émotionnelle et son rapport étroit avec la mémoire autobiographique, serait susceptible de stimuler, chez les patients avec un trouble de la conscience, certains réseaux cérébraux notamment ceux à la base de la perception auditive, de la conscience de soi et de l'environnement.

Cette étude IRMf, réalisée chez 7 patients en éveil de coma et 8 participants sains, visait à étudier la connectivité fonctionnelle au sein de ces trois réseaux que sont le réseau auditif, le réseau interne et le réseau externe. L'hypothèse de cette étude était que la présentation d'une musique préférée serait associée à une augmentation de la connectivité à la fois au niveau du réseau participant à la perception auditive (réseau auditif) et au niveau des réseaux impliqués dans la conscience de soi (réseau interne) et la conscience de l'environnement (réseau externe). L'exploration de la connectivité cérébrale a été réalisée dans deux conditions : une condition contrôle correspondant à la simple exposition au bruit induit par la technique d'IRM en elle-même (ce qui est appelé dans la littérature le « *resting state* ») et une condition musique représentée par l'écoute passive de musiques préférées.

Les résultats obtenus chez les participants sains sont très similaires à ceux observés dans les études qui se sont intéressées à la connectivité de ces trois réseaux dans la situation dite de « *resting state* » (c'est-à-dire en absence de toute sollicitation cognitive et perceptive, exception faite du bruit inhérent à une acquisition IRM) (Laird et al. 2011; Vanhaudenhuyse et al. 2011; Buckner, Andrews-Hanna, et Schacter 2008; Damoiseaux et al. 2006; De Luca et al. 2006; Beckmann et al. 2005; Fox et al. 2005). En outre, la connectivité fonctionnelle reste inchangée durant la présentation de musique comparativement à la condition contrôle, et ce pour les trois réseaux cérébraux étudiés. L'écoute musicale ne semble donc pas provoquer chez les participants sains de modifications de la connectivité au sein des réseaux auditif, interne et externe. Ces résultats pourraient s'expliquer par trois aspects. D'une part, l'analyse effectuée s'est faite

de façon continue sur la totalité de la période d'exposition à la musique (10 minutes). Or l'activité cérébrale normale est caractérisée par une dynamique rapide, pouvant donner lieu, sur une durée d'enregistrement de 10 minutes, à des patterns d'activation très variés, tous n'étant pas directement associés à la présentation de la musique. Une fois moyennés entre eux, ces patterns d'activation ne permettraient donc pas de rendre compte des changements d'activité cérébrale induits par la stimulation sensorielle donnée. D'autre part, les participants sains sont éveillés, parfaitement conscients et présentent une activité cognitive importante (contrairement aux patients), la stimulation musicale pourrait donc avoir un effet négligeable sur leur connectivité cérébrale comparativement à celle obtenue par le bruit engendré par l'IRM, tout simplement parce que la connectivité était déjà optimale pour la condition contrôle. Enfin, ces résultats sont à considérer avec prudence étant donné le faible nombre de volontaires sains inclus dans l'analyse.

De manière générale, la connectivité fonctionnelle des trois réseaux est diminuée chez les patients en éveil de coma, ce qui est en accord avec les résultats rapportés dans les différentes études menées chez cette même population de patients (Demertzi et al. 2014; He et al. 2014; Thibaut et al. 2012; Vanhaudenhuyse et al. 2010). En revanche, le faible nombre de patients inclus dans cette étude ne permettait pas de réaliser des analyses de groupe en fonction de l'évaluation clinique du niveau de conscience. Toutefois, il a été montré, dans la littérature, que le degré de connectivité au sein de ces trois réseaux était en lien direct avec le niveau de conscience du patient en éveil de coma (Crone et al. 2015; Demertzi et al. 2015; Demertzi et al. 2014; Kotchoubey et al. 2013). Il a notamment été démontré que le système externe fronto-pariétal était davantage préservé chez les patients en état de conscience minimale, relativement aux patients en état végétatif (Demertzi et al. 2015). Ces résultats rejoignent les hypothèses générales quant à l'importance des connectivités fronto-pariétales dans le processus de prise de conscience, en particulier dans le modèle de conscience d'accès proposé par Dehaene et collaborateurs (Dehaene et Naccache 2001).

En revanche, des différences significatives de connectivité ont pu être révélées entre la condition contrôle où seul le bruit du scanner était présent et la condition musique durant laquelle les patients étaient exposés à leur musique préférée. Cela suggère, qu'à la différence des participants sains, les fonctions cérébrales étaient réduites dans la situation contrôle et que la musique a amélioré ces fonctions.

La première différence de connectivité concernait le réseau auditif : en effet, ce dernier était plus fortement connecté avec le gyrus précentral et le cortex préfrontal

dorso-latéral en condition musique comparativement à la condition contrôle. Le cortex précentral appartient au réseau auditif mis en évidence chez les participants sains et peut être relié de par sa fonction motrice à l'imagerie associée à la rythmicité de la musique. Le cortex préfrontal dorso-latéral est connu pour entretenir une relation étroite avec la mémoire autobiographique et serait en particulier impliqué dans le processus de récupération des informations personnelles (Cabeza et St Jacques 2007; Svoboda, McKinnon, et Levine 2006). Ainsi, en utilisant de la musique préférée chez les patients il serait possible, via le réseau auditif, d'activer des réseaux cognitifs, tels que ceux qui sont associés à l'imagerie musicale et à la mémoire autobiographique.

Le deuxième réseau dont l'activité a été modifiée par la présentation de la musique est le réseau externe. Ainsi, la connectivité de ce dernier avec la jonction temporo-pariétale était plus importante durant l'exposition à la musique préférée relativement à la condition contrôle. Cette zone cérébrale particulière est décrite comme un véritable carrefour impliqué dans de nombreuses fonctions cognitives, notamment les fonctions perceptives multisensorielles et l'intégration sensori-motrice. Ce résultat est à mettre en parallèle avec plusieurs études portant sur la préservation de la perception sensorielle chez les patients en éveil de coma malgré une perturbation de l'intégration du stimulus à un niveau plus cognitif. Au regard des résultats mentionnés, les auteurs de ces études ont proposé l'hypothèse d'une altération de connexion entre les régions sensorielles primaires et les régions associatives empêchant l'assimilation de la stimulation à un degré cognitif supérieur (Boly et al. 2008; Boly et al. 2004; Laureys et al. 2002; Laureys et al. 2000). Il semble donc intéressant de montrer que la musique préférée permettrait de favoriser le lien entre régions sensorielles et régions intégratives.

Toutefois, aucune différence significative de connectivité entre les deux conditions n'a été montrée au sein du réseau interne. La présentation de musique préférée ne semble pas intervenir sur l'activité générale de ce réseau, souvent associée aux pensées introspectives et à la conscience de soi. Il est important de souligner que ce réseau est particulièrement hypoactivé chez cette population de patients ce qui pourrait constituer un obstacle non négligeable dans la mise en évidence de différences de connectivité (Crone et al. 2015). En outre, bien que la musique présentée détienne une dimension personnelle importante, la stimulation musicale demeure une sollicitation perceptive extérieure qui serait plutôt à l'origine d'une attention dirigée vers le milieu externe. Enfin, ce réseau interne correspond au réseau du « mode par défaut », réseau principalement actif en absence de toute stimulation sensorielle ou perceptive.

Les effets significatifs rapportés dans cette étude doivent à l'évidence être confirmés sur une cohorte plus importante de patients. De plus, une augmentation du nombre de patients inclus permettrait de faire des analyses plus fines prenant en compte les caractéristiques cliniques des patients. Ainsi, l'étiologie ou le diagnostic clinique pourraient constituer des critères intéressants sur lesquels réaliser des analyses de groupe.

Malgré le nombre restreint de patients, cette étude apporte des éléments fondamentaux sur l'effet global de la musique préférée sur la connectivité cérébrale de patients en éveil de coma. Nous montrons d'une part que la musique permettait d'améliorer les liens fonctionnels entre le réseau auditif et des structures associées à la perception musicale et à la récupération d'informations autobiographiques. D'autre part, la présentation de musique aurait des conséquences sur la connectivité du réseau externe, réseau associé à la conscience de l'environnement mais également connu pour être engagé dans diverses fonctions cognitives participant à l'interaction entre perception et action (langage, mémoire de travail, imagerie mentale, attention, etc.) (Fuster 2009; Cabeza et Nyberg 2000). L'ensemble de ces résultats suggèrent donc que la musique pourrait avoir un effet bénéfique sur l'activité cérébrale des patients en éveil de coma dans la mesure où elle favoriserait l'interaction entre soi et l'environnement extérieur. A partir de cette conclusion préliminaire, il pourrait être proposé l'hypothèse suivante : la musique pourrait faciliter la prise de conscience de l'environnement chez des patients possédant une réduction supposée de leurs contenus conscients et ainsi améliorer le traitement cognitif d'un stimulus.

II. Les effets de la musique préférée sur la perception du propre prénom (Etude 2)

La deuxième étude présentée dans cette thèse a eu pour but de déterminer si cette stimulation particulière qu'est la musique préférée pouvait avoir, chez des patients en éveil de coma, un effet facilitateur sur un traitement cognitif consécutif. Pour cela, nous avons enregistré l'activité électroencéphalographique de 13 patients en éveil de coma et 13 volontaires sains pendant qu'ils écoutaient des séquences de prénoms, incluant le leur. Le propre prénom en tant que stimulus déviant est connu dans la littérature pour évoquer une réponse cognitive positive de la famille des P300 (ou P3) apparaissant autour de 500 ms (Folmer et Yingling 1997; Berlad et Pratt 1995). Cette composante P3 a été retrouvée dans plusieurs études menées chez des patients avec un trouble de la conscience. L'originalité de cette étude consistait à présenter soit une stimulation musicale soit un son monotone, correspondant à la condition contrôle, en amont des séquences de prénoms. Le protocole ainsi construit permettait de comparer la réponse P3 au propre prénom (c'est-à-dire la réponse à la même stimulation dans un même paradigme) suite à des contextes auditifs et autobiographiques différents : en condition musique ou en condition contrôle. L'hypothèse de cette étude était que la présentation de la musique préférée pourrait améliorer le traitement cognitif d'un stimulus autoréférentiel : le propre prénom.

Les résultats mis en évidence chez les participants sains sont conformes à ceux observés dans des études antérieures : le propre prénom, par rapport aux autres prénoms, est à l'origine d'une réponse discriminative se présentant sous la forme de composantes cognitives tardives (composantes N2/P3) (Folmer et Yingling 1997; Berlad et Pratt 1995). En revanche, aucune différence n'est constatée entre les deux conditions. Les réponses évoquées par le propre prénom et par les autres prénoms sont identiques quelle que soit la condition. Il apparaît donc que chez les participants sains le traitement cognitif du propre prénom n'est pas favorisé par l'exposition à une musique préférée. Ce résultat rappelle celui rapporté dans la première étude où aucune différence de connectivité cérébrale n'avait été observée entre les deux conditions expérimentales. Le résultat de cette deuxième étude suggère que les ressources cognitives allouées à la discrimination du propre prénom sont déjà maximales lors de la condition neutre et qu'elles ne sont pas augmentées par l'écoute musicale. En outre, compte tenu du fait que les sujets sains sont en possession de l'intégralité de leurs capacités cognitives, un

traitement cognitif aussi élémentaire que la discrimination de son propre prénom ne tirerait pas avantage d'un contexte musical stimulant.

En revanche, les résultats observés chez les patients en éveil de coma sont tout autre : en effet, la réponse discriminative au propre prénom, relativement aux autres prénoms, est plus souvent observée en condition musique qu'en condition contrôle. Ainsi, un seul patient, parmi les 13 patients inclus dans l'étude, a développé une réponse cognitive significative au propre prénom en condition contrôle tandis que sept d'entre eux présentaient cette même réponse discriminative en condition musique. De manière intéressante, tous les patients, chez qui une composante discriminative au propre prénom a été observée à la suite de l'exposition d'un extrait musical préféré, ont eu une évolution à 6 mois favorable (i.e. réveil ou évolution vers un état de conscience altérée supérieur). A l'inverse, les patients qui ne développaient pas cette réponse marquant la discrimination du propre prénom, que ce soit en condition contrôle ou en condition musique, ont montré un devenir à long terme péjoratif (i.e. décès ou état de conscience altérée fixe).

A la lumière de ces résultats, il apparaît que la musique préférée permet donc d'augmenter la probabilité d'obtenir une réponse discriminative au propre prénom chez les patients en éveil de coma. De plus, bien que le résultat quant à la valeur pronostique de la réponse discriminative en condition musique demande à être confirmé, il semble qu'une relation existe entre la présence d'une composante discriminative au propre prénom après la musique et la récupération clinique et cognitive des patients en état de conscience altérée.

D'une manière générale, cet effet bénéfique de la musique sur les capacités cognitives résiduelles des patients avec un trouble de la conscience est à mettre en lien avec de nombreuses études faisant mention d'un impact positif de la musique sur le fonctionnement cérébral à la fois normal et pathologique (pour des revues voir Thaut 2010; Schellenberg 2006). La première hypothèse proposée pour expliquer cet effet de la musique est celle reprise dans la littérature sous le terme de « *mood and arousal hypothesis* » (Thompson, Schellenberg, et Husain 2001; Nantais et Schellenberg 1999). Ainsi, cette hypothèse attribue à la musique la possibilité de modifier de façon positive l'éveil et l'humeur de celui ou celle exposé(e) au contexte musical. En effet, il a été démontré que le tempo d'un extrait musical donné influençait le niveau d'éveil : un tempo rapide était associé à un niveau d'éveil supérieur. En outre, la nature de la tonalité exerce un effet sur l'humeur générale des participants impliqués dans une tâche d'écoute. Le mode majeur provoque un sentiment plus positif que son équivalent mineur. Par

l'intermédiaire de son action sur l'éveil et l'humeur, la musique pourrait être à l'origine d'une activation corticale plus importante pouvant avoir des répercussions positives sur la cognition globale.

A cet effet général de la musique, pourrait s'ajouter un effet plus spécifique dû à la nature autobiographique des musiques présentées. En effet, les extraits musicaux employés ont été sélectionnés parmi une liste des musiques préférées du patient ce qui leur confère une dimension émotionnelle et personnelle particulière. Le rapport privilégié entre musique et émotion a été étayé à plusieurs reprises dans la littérature par l'observation, lors de présentation passive de musique, d'activations au sein de systèmes sous-tendant la production et la gestion des émotions (pour une revue voir Koelsch 2014). Il a ainsi été rapporté dans des études réalisées en neuroimagerie que l'écoute musicale peut donner lieu à une activation considérable des structures limbiques ainsi que des régions impliquées dans le système de récompense (voir par exemple Pereira et al. 2011a; Blood et Zatorre 2001; Blood et al. 1999). Enfin, de par ses caractéristiques autobiographiques, la musique préférée pourrait induire une pré-activation des structures médiales et latérales frontales, associée notamment à la recherche ou au traitement d'informations autobiographiques et/ou autoréférentielles (Janata 2009; Cabeza et St Jacques 2007; Svoboda, McKinnon, et Levine 2006). Cette pré-activation pourrait ainsi faciliter le traitement postérieur d'une stimulation autoréférentielle telle que le propre prénom. Il pourrait donc s'agir d'un amorçage autobiographique.

III. Les effets de la musique personnelle sur la perception de noms personnels (Etude 3)

La troisième étude expérimentale incluse dans cette thèse avait pour objectif de déterminer les mécanismes neuronaux à la base des effets de la musique sur la perception ultérieure d'un nom.

Cette étude IRMf menée chez 16 compositeurs de musique était construite à partir de deux sortes de stimulations (musicale et verbale), chacune ayant trois niveaux de « valeur personnelle » : des stimulations autoréférentielles c'est-à-dire qui étaient familières personnelles et qui se rapportaient directement à soi (la musique composée et le propre prénom), des stimulations familières personnelles qui renvoyaient à quelqu'un ou quelque chose de proche (la musique préférée et le nom d'un ami) et des stimulations non familières, non personnelles qui n'étaient donc associées ni à soi ni à quelqu'un ou quelque chose de proche. Les stimulations musicales étaient présentées sous la forme d'extraits musicaux de 30 secondes et les stimuli verbaux correspondaient à l'association d'un prénom et nom de famille (pour des questions de simplicité, le terme nom sera utilisé pour désigner l'ensemble « nom et prénom »). L'hypothèse proposée dans cette étude était que la musique pouvait avoir un effet sur la perception future d'un nom par l'intermédiaire des propriétés communes de « valeur personnelle » qu'elle partageait avec le stimulus verbal.

Tout d'abord, l'écoute de musiques personnelles (composées et préférées), comparativement à celle de musiques non familières, est associée à l'activation d'un large réseau cérébral relié à la familiarité de la musique mais aussi à la recherche d'informations autobiographiques (cortex préfrontal dorsolatéral) et au traitement de stimulations relatives à soi (précuneus et gyrus cingulaire antérieur) (Cabeza et St Jacques 2007; Northoff et al. 2006; Cabeza et al. 2004; Gusnard et Raichle 2001). L'écoute de la musique composée, comparativement à la musique préférée, est par ailleurs liée à l'activation des structures impliquées dans l'imagerie musicale visuelle et motrice et à l'analyse des stimulations autoréférentielles (cortex préfrontal médian).

De plus, de manière intéressante, cette étude montre que l'écoute d'une musique à valeur personnelle, qu'elle soit composée ou préférée, provoque une modification significative du réseau cérébral mis en jeu lors de l'analyse d'un nom lui aussi à valeur personnelle (propre nom ou nom d'un proche), relativement à la présentation d'une musique non familière. En d'autres termes, le traitement d'un nom personnel est associé

à l'activation de structures différentes selon la nature personnelle ou non personnelle de la séquence musicale qui le précède.

D'un point de vue général, la perception de noms personnels (propre nom ou nom d'un proche) après la musique personnelle (composée ou préférée) est liée à l'activation du cortex préfrontal dorso-latéral, structure qui est connue pour être impliquée dans le traitement des stimulations autobiographiques (Cabeza et St Jacques 2007; Svoboda, McKinnon, et Levine 2006). Plus spécifiquement, la perception des noms personnels après l'exposition à une musique composée est aussi associée à l'activation de réseaux participant à l'imagerie musicale visuelle et motrice. En revanche, le traitement des noms personnels suite à la présentation d'une musique préférée est à l'origine d'une activation des réseaux de la familiarité et de la perception de la musique (cortex pariétal latéral et cortex temporal, respectivement).

L'ensemble de ces résultats suggère donc un effet d'amorçage des noms par la musique, c'est-à-dire la réactivation, lors de l'analyse des noms, de structures activées lors de l'écoute de musique, notamment celles associées à la recherche d'informations autobiographiques, à l'imagerie musicale et/ou à l'analyse de la familiarité. Contrairement à ce qui est classiquement observé dans les études d'amorçage en IRMf, nous n'observons pas un effet d'adaptation (baisse d'activation, suppression de réponse) mais plutôt une réactivation de structures qui, sans contexte autobiographique, ne sont pas activées. Ceci peut être expliqué par le fait que nous n'observons pas une facilitation suite à une activation préalable (d'un même mot ou d'un champ sémantique associé) (voir par exemple Rissman, Eliassen, et Blumstein 2003) mais plutôt la réactivation de vastes réseaux associés à la mémoire épisodique et au traitement de la musique. Aussi, notons que certaines études ont montré que l'amorçage n'était pas systématiquement associé à une suppression de réponse mais aussi à une augmentation de l'activité des structures impliquées dans le « *resting state* » et la recherche d'informations autobiographiques (Weiss et al. 2009).

IV. La musique : outil d'évaluation et de réhabilitation clinique

La musique fait partie intégrante de notre environnement et constitue une des stimulations sensorielles les plus riches et élaborées à laquelle nous sommes régulièrement exposés.

La perception de la musique requiert de multiples processus de bas et hauts niveaux, mettant ainsi en jeu de nombreuses fonctions cognitives, certaines spécifiques au traitement musical et d'autres communes à diverses activités mentales. Ainsi, la perception de la musique fait appel à l'attention, à la mémoire de travail, au traitement sémantique ou encore aux capacités sensori-motrices (pour une revue voir Moussard et al 2012). Mais la musique ne désigne pas seulement une stimulation auditive complexe à traiter, elle est également un vecteur privilégié d'émotions (pour une revue voir Koelsch 2014). Le traitement de la musique fait ainsi intervenir des processus généraux dans les registres perceptif, cognitif, moteur et émotionnel et est par la même responsable de la stimulation de nombreuses régions corticales et sous-corticales. La musique engage donc le sujet dans une véritable expérience d'intégration de ces différentes fonctions et entraîne, de ce fait, un processus de synchronisation des réseaux neuronaux qui y sont associés. Ce puissant recrutement cérébral fait de la musique un outil de stimulation cognitive à court et long terme de premier choix, notamment chez des patients présentant des dommages cérébraux.

A. Vers un nouvel outil d'évaluation ?

Dans le cadre de notre travail, l'exposition à la musique semble constituer un contexte favorable à l'expression des capacités cognitives résiduelles des patients en état de conscience altérée. En effet, cette population de patients est caractérisée par un niveau d'éveil bas, mais aussi par des fonctions cognitives altérées et un contenu de conscience réduit. Par ailleurs, il a été montré dans des études cliniques que des patients avec un trouble sévère de la conscience n'avaient pas des performances comportementales stables mais présentaient, au contraire, de fortes variations de ces dernières au cours du temps (Cruse et al. 2013; Bekinschtein et al. 2009). Il semble alors important de stimuler de manière active les réseaux neuronaux impliqués dans l'éveil et la cognition afin de réaliser une évaluation clinique dans les meilleures conditions possibles.

Comme nous l'avons vu dans nos études, la musique constitue également une stimulation possédant une importante dimension personnelle capable de recruter des structures cérébrales impliquées dans la mémoire autobiographique et dans le traitement des stimuli relatifs à soi (Janata 2009a). Ce lien étroit entre la musique et l'identité personnelle fait de la musique une stimulation particulièrement saillante. Dans le cas de nos études, la musique préférée peut être considérée comme une stimulation au contenu émotionnel et autobiographique fort qui se distingue du milieu sensoriel dans lequel les patients se trouvent quotidiennement (bruit des machines, utilisation de stimuli standardisés neutres, etc.). En outre, les performances développées par le patient pourraient être améliorées par l'utilisation d'une stimulation sensorielle concernant directement le patient telle que la musique préférée. Ceci est en accord avec de nombreuses études qui montrent que l'emploi de stimuli personnels augmente la probabilité d'obtenir une réponse cérébrale chez les patients en état de conscience altérée, comparativement à des stimuli neutres (pour une revue voir Perrin et al. 2015, cf annexe). Par exemple, des stimulations personnelles familières sont associées, chez des patients en éveil de coma, à une activation plus étendue des structures cérébrales appartenant au réseau de la perception auditive et de soi (Laureys et al. 2004) ou encore au réseau associé à l'émotion (Sharon et al. 2013; Bekinschtein et al. 2004) et ce, par rapport à des stimuli non familiers ou neutres.

La musique apporterait un contexte personnalisé, imprégné d'émotions et de souvenirs autobiographiques, situation propice à l'expression des capacités cognitives résiduelles des patients présentant un trouble de la conscience. Cette stimulation particulière qu'est la musique serait donc un outil complémentaire aux évaluations cliniques classiques.

Le protocole construit dans cette thèse dans le cadre de l'étude 2 pourrait faire office de nouvel outil d'évaluation. En effet, ce protocole simple comporte peu de contraintes méthodologiques et sa durée réduite (30 minutes) est compatible avec une utilisation clinique. De plus, il a été développé en EEG et possède donc tous les avantages d'un paradigme électrophysiologique : il est peu onéreux, non invasif et peut être réalisé au lit du patient. Enfin, la réponse cérébrale mesurée est la réponse discriminative au propre prénom, stimulation à valeur personnelle connue pour évoquer plus fréquemment une composante P3 qu'un simple son déviant (voir par exemple Cavinato et al. 2011; Signorino et al. 1995). En outre, l'utilisation combinée de la musique préférée et du propre prénom, en tant que stimulus déviant à détecter, pourrait amplifier l'effet

facilitateur de la musique sur l'occurrence de la réponse cérébrale par les propriétés communes de valeur personnelle qu'ils partagent.

Enfin, en ce qui concerne la valeur pronostique d'un tel protocole, la présence d'une composante P3 est classiquement associée à un devenir favorable (pour une revue voir Vanhaudenhuyse, Laureys, et Perrin 2008). De plus, les résultats de notre étude ont montré un lien entre la présence de la réponse discriminative en condition musique et une évolution positive (mais aussi entre l'absence du P3 et une évolution défavorable) (Etude 2). Bien que ces résultats soient à confirmer sur une cohorte de patients plus conséquente, il apparaît que le protocole mis en place à l'occasion de cette thèse pourrait constituer un bon outil d'évaluation adapté à la routine clinique.

Toutefois, sur la base de l'emploi de la musique en tant que contexte favorable à l'expression des capacités cognitives résiduelles des patients cérébro-lésés, d'autres protocoles cliniques pourraient être envisagés. En reprenant le principe de l'étude 2 à savoir la présentation de stimuli musicaux dans le but d'améliorer un traitement cognitif ultérieur, deux modifications principales peuvent être imaginées. La première modification, pouvant être apportée, concerne la stimulation musicale en elle-même. En effet, les extraits musicaux employés dans le cadre de l'étude 2 ont été sélectionnés à partir d'un questionnaire proposé à la famille du patient et permettant de recenser les musiques préférées pour chacun des patients inclus dans l'étude. La sélection des musiques préférées est donc relativement longue et peut s'avérer contraignante pour les proches du patient qui ont parfois des difficultés à compléter le questionnaire. Dans un souci d'améliorer l'accessibilité à l'étude, il pourrait être judicieux d'employer des stimulations musicales familières génériques, par exemple des musiques connues par l'ensemble d'une génération donnée. De plus, un tel protocole permettrait de tester si la familiarité d'une musique, indépendamment de ses aspects personnels, peut entraîner des effets positifs sur la cognition chez des patients en état de conscience altérée. La deuxième modification possible relève du traitement cognitif mis en œuvre dans le protocole. Ainsi, des protocoles de type MMN ou N400 avec présentation préalable de musique pourraient être développés chez des patients avec un trouble de la conscience. Au-delà de l'apport clinique de l'utilisation de protocoles mettant en jeu des traitements cognitifs de différents niveaux, ces protocoles permettraient de déterminer si l'exposition à la musique peut avoir des effets bénéfiques sur des processus non liés à soi contrairement à celui engagé lors de la discrimination du propre prénom.

Ces deux pistes de recherche semblent d'autant plus pertinentes à mener que les résultats de la troisième étude de cette thèse suggèrent que l'aspect personnel de la musique et des

prénoms constitue un élément important impliqué dans les effets bénéfiques de la musique sur la cognition des patients.

B. La musique pourrait améliorer la sensibilité des évaluations cliniques

Au regard des résultats de la deuxième étude, la musique pourrait être employée pour augmenter de manière considérable la sensibilité des tests cliniques ce qui permettrait d'accroître leur fiabilité. Cette augmentation de la sensibilité des évaluations cliniques apparaît comme étant primordiale chez cette population de patients caractérisée par des réponses cérébrales particulièrement instables. Une étude récente menée chez 12 patients en éveil de coma s'est proposée d'évaluer la présence d'une réponse cognitive P300 à deux moments distincts de la journée (matin et après-midi) et ce sur deux jours consécutifs (Schorr et al. 2015). Les auteurs de cette étude ont montré un taux de reproductibilité de cette réponse cérébrale relativement faible d'un jour à l'autre et même au cours de la journée (Schorr et al. 2015). Ces résultats soulignent la nécessité de prendre en compte le fait que l'état cognitif de ces patients est très inconstant et que l'absence de réponse cognitive ne permet pas nécessairement de conclure quant au niveau cérébral global de ces derniers. Le diagnostic clinique étant établi à partir d'évaluations de ce type, en augmenter la sensibilité semble fondamental afin d'éviter toute erreur pouvant avoir des conséquences médicales et éthiques importantes. La musique pourrait ainsi être une réponse pertinente au problème de fiabilité des tests cliniques. De plus, son emploi est facile à mettre en œuvre et adapté aux contraintes cliniques des services de soins intensifs et de rééducation post-réanimation où résident les patients en éveil de coma. La musique pourrait ainsi être incorporée en tant que stimulation cognitive en amont des évaluations cliniques standards couramment réalisées dans les services hospitaliers.

En accord avec cette hypothèse, notre équipe a montré que la musique préférée avait un effet bénéfique sur l'échelle comportementale de récupération du coma (CRS-R), classiquement utilisée en clinique. Dans une première étude, nous avons montré que le score à un item de la CRS-R, mais aussi le temps de réaction et la réponse qualitative, étaient meilleurs après l'écoute de 5 minutes de musiques préférées qu'après l'écoute d'un son monotone, chez 6 patients en état de conscience minimale (Verger et al. 2014, cf annexe). Une amélioration de la réponse à l'item était observée après la musique dans 66,6 % des passations (c'est-à-dire chez douze patients sur dix-huit). Plus récemment,

Heine et collaborateurs ont étudié l'effet de la modalité sensorielle (audition et olfaction) et de la préférence (stimulations préférées et neutres) sur les scores obtenus à la CRS-R chez une population plus importante de patients (7 patients en état de conscience minimale et 6 patients en état végétatif) (Heine et al. en préparation). Cette étude confirme les résultats de Verger et collaborateurs et montre que les stimulations préférées (sons et odeurs) entraînent des scores significativement plus grands que les stimulations neutres. Cette étude montre également que les stimulations auditives (musiques préférées et sons neutres) sont à l'origine de scores significativement plus élevés que les stimulations olfactives (odeurs préférées et neutres). Enfin, l'effet de la musique préférée est augmenté lorsque seuls les items renvoyant à soi (réaction au propre prénom, suivi du regard dans le miroir), comparativement aux items neutres (mouvements sur commande), sont considérés. Cette étude révèle donc un effet positif cumulatif de la musique et de la préférence sur la cognition des patients en état de conscience altérée. Enfin, cela suggère que les tests cliniques pourraient voir leur sensibilité améliorée avec la présentation préalable de musique préférée.

Il est intéressant de noter qu'aussi bien dans la deuxième étude incluse dans cette thèse (P300 au propre prénom) que dans l'étude mentionnée précédemment (CRS-R), les effets bénéfiques de la musique sont observés à la fois pour des patients en état de conscience minimale et pour des patients en état végétatif. Ce résultat laisse supposer que la réactivation de la mémoire autobiographique est possible pour ces deux catégories cliniques et que la sensibilité des tests peut être améliorée dans les deux cas. Cette observation souligne l'importance de reconsidérer la classification actuelle des éveils de coma, puisque des réponses cérébrale et comportementale comparables seraient développées chez deux classes cliniques distinctes. Enfin, étant donné que ces paradigmes utilisant la musique en tant que stimulation cognitive seraient particulièrement sensibles, il serait donc pertinent d'approfondir cette piste afin notamment de déterminer les éventuels critères communs partagés par les patients ne montrant pas d'effets positifs des stimuli musicaux sur la cognition.

C. La musique pourrait stimuler le processus de rémédiation cérébrale

La musique est un stimulus riche sur le plan acoustique qui permet de développer des architectures sonores sophistiquées dont le traitement nécessite l'intervention de

multiples fonctions cognitives supérieures (pour une revue voir Moussard et al 2012). En outre, son lien étroit avec le système des émotions en fait une stimulation particulière (pour une revue voir Koelsch 2014). La perception de la musique est donc à l'origine d'activations vastes et étendues. Cette symphonie cérébrale semble présenter des avantages précieux pour des applications thérapeutiques en réhabilitation. En effet, la multiplicité des activations associées à la musique rendent les activités musicales plus adaptées aux contraintes des atteintes cérébrales et psychologiques (Sacks 2006). De plus, l'engagement de fonctions cognitives non exclusives au traitement de la musique pourrait permettre d'atteindre et de stimuler des compétences cognitives globales. La musique pourrait représenter ainsi une voie d'accès privilégiée vers une sollicitation cérébrale générale englobant des fonctions perceptives, cognitives, motrices et émotionnelles.

Les recherches menées dans le domaine de la remédiation clinique chez différentes populations de patients ont démontré que les effets positifs de la musique sur le fonctionnement cérébral pathologique dépassent les simples effets motivationnels ou de régulation de l'humeur (pour une revue voir Moussard et al 2012). En effet, plusieurs études ont pu établir, de manière contrôlée, l'utilité de la musique pour la remédiation spécifique du langage, des stratégies mnésiques ou encore de la motricité (pour une revue voir Moussard et al 2012). Ceci est confirmé par plusieurs études ayant suggéré que la musique constituait une stimulation personnelle pertinente pouvant être intégrée dans les programmes de réhabilitation cognitive proposés à différentes populations de patients (Thaut 2010a; Koelsch 2009).

Dans notre cadre clinique l'emploi de la musique en tant que stimulation sensorielle repose sur deux arguments complémentaires. Le premier concerne la privation sensorielle à laquelle les patients sont confrontés après un accident cérébral sévère, privation qui participe à un état d'isolement profond pouvant avoir des effets négatifs sur la condition clinique générale du patient. Le deuxième argument se fonde sur l'idée que la plasticité du système nerveux central tirerait profit d'un milieu enrichi d'un point de vue sensoriel. Dans ce sens, des programmes de stimulation sensorielle se sont particulièrement développés au cours des années 80 et ont été largement appliqués aux patients en état de conscience altérée (pour des revues voir Rigaux et Kiefer 2003; Lombardi et al. 2002). Des études portant sur ces programmes ont mis en évidence, chez ces patients présentant un trouble de la conscience, un effet positif de la stimulation multi-sensorielle (auditive, visuelle, somato-sensorielle, gustative et olfactive) en particulier sur le plan comportemental (Di Stefano et al. 2012; Bekinschtein et al. 2005;

Canedo, Grix, et Nicoletti 2002). En revanche, d'autres études ne sont pas parvenues à reproduire ces résultats positifs (pour une revue voir Lancioni et al. 2010). Il est important de noter que ces approches sensorielles n'étaient pas toujours bien contrôlées et que les analyses statistiques faisaient défaut pour la plupart d'entre elles. Malgré des résultats contradictoires, il semble qu'une stimulation sensorielle modérée soit bénéfique à l'évolution de ces patients.

Pour ce qui est de la musique, peu d'études ont été menées afin d'évaluer l'effet à long terme de cette stimulation sensorielle particulière chez des patients en état de conscience altérée. Formisano et collaborateurs ont mis en place, chez 34 patients présentant des dommages cérébraux sévères, un protocole de thérapie musicale active durant laquelle le soignant proposait au patient de prendre part à des improvisations musicales en direct (Formisano et al. 2001). Les séances musicales étaient réalisées 3 fois par semaine et duraient entre 20 et 40 minutes. Des évaluations comportementales ont été effectuées au bout de 15 jours de thérapie, 1 mois puis 2 mois plus tard et enfin une ultime évaluation avait lieu 1 mois après la suspension de la thérapie. Les auteurs de cette étude ont montré, à partir du premier mois, une amélioration de la participation du patient et une diminution des comportements perturbateurs tels que l'inertie (i.e. initiative psychomotrice réduite) ou l'agitation psychomotrice. En outre, ces changements positifs étaient conservés un mois après que la thérapie musicale ait été suspendue (Formisano et al. 2001). D'autres études ont également pu mettre en évidence des modifications comportementales positives suite à un protocole de thérapie musicale (Magee 2007; Magee 2005). Bien que ces résultats demandent à être confirmés par des protocoles contrôlés basés sur des mesures quantitatives, il semble toutefois que la musique pourrait constituer un outil de réhabilitation clinique intéressant. Enfin, une étude récente menée chez des patients après un accident cérébral a démontré que l'écoute musicale quotidienne pendant une période de deux mois avait augmenté de manière significative la mémoire verbale et les capacités attentionnelles de ces patients. En outre, ces améliorations induites par la musique étaient maintenues 6 mois après les séances musicales (Särkämö et al. 2008). De plus, il a été montré récemment que l'écoute musicale après une atteinte cérébrale peut entraîner des changements bénéfiques à long terme sur le traitement sensoriel primaire, qui à leur tour, peuvent favoriser la récupération de fonctions cognitives supérieures (Särkämö et al. 2010).

V. La musique et sa capacité à faire le lien entre l'environnement et soi

Tel que nous l'avons suggéré dans l'article de revue, l'effet bénéfique de la musique sur les capacités cognitives des patients en état de conscience altérée pourrait notamment s'expliquer par l'engagement de deux réseaux cérébraux distincts. Ainsi, lors de l'écoute musicale, les systèmes externe et interne seraient recrutés de manière concomitante (Janata 2009a). En effet, la musique en tant que stimulation sensorielle extérieure mobilise le réseau externe lié à la conscience de l'environnement. En outre, le système interne sous-tendant la conscience de soi est largement impliqué durant la présentation d'une musique préférée possédant par nature une dimension autobiographique.

Les résultats de nos études sont concordants avec l'idée que l'interaction entre ces deux systèmes est favorisée par la musique puisqu'ils suggèrent qu'une stimulation (par nature externe) renvoyant à la personne qui perçoit (réseau interne) voit son traitement amélioré par la musique. En effet, nos études de neuroimagerie suggèrent une interaction accrue. Le réseau auditif, pouvant être considéré comme un sous-système externe, est davantage connecté au cortex préfrontal dorso-latéral dans la condition d'écoute musicale chez les patients. Le réseau externe est lui-même davantage connecté à la jonction temporo-pariétale. Or ces structures sont associées, respectivement, à la récupération d'informations autobiographiques et à l'intégration multi-sensorielle, c'est-à-dire en lien avec les réseaux interne et externe. Le cortex préfrontal dorso-latéral (associé à la récupération d'informations autobiographiques) est également activé lors de l'écoute de musiques personnelles chez les compositeurs et est réactivé lors de l'écoute des noms personnels. D'autres structures, en lien avec le réseau externe de la perception (cortex temporal latéral par exemple) ou en lien avec le réseau interne (cortex cingulaire, précuneus), sont également activées à l'écoute de la musique ou durant la perception de noms personnels. Cette activation des réseaux externe et interne durant l'écoute musicale et lors de la perception de noms familiers pourrait ainsi expliquer l'effet bénéfique de la musique préférée sur la perception d'un stimulus autoréférentiel, tel que le propre prénom. Au regard de ces résultats il semble donc que l'utilisation, chez les patients présentant un trouble de la conscience, de stimulations qui renvoient à leur identité personnelle favoriserait l'interaction entre les réseaux interne et externe et donc faciliterait le traitement de stimuli (externes) relatifs à soi (interne).

CONCLUSION & PERSPECTIVES

Améliorer la sensibilité des tests cliniques réalisés chez les patients présentant un trouble sévère de la conscience constitue un enjeu important dans l'établissement d'un diagnostic fiable et robuste du niveau de conscience. Ce travail de thèse a permis de développer une nouvelle approche fondée sur l'utilisation d'une stimulation sensorielle à forte valeur personnelle : la musique.

Par l'analyse de la connectivité fonctionnelle durant l'écoute musicale, nous avons pu montrer que la musique préférée possédait un effet global sur le fonctionnement cérébral des patients en éveil de coma (**Etude 1**). Plus précisément, il apparaît que la musique serait à l'origine d'une augmentation de la connectivité entre le réseau auditif et des structures associées à la récupération d'informations autobiographiques. En outre, la présentation de musique aurait également une influence sur l'activité du réseau externe, connu pour être impliqué dans la conscience de l'environnement. Ces résultats suggèrent que la musique préférée favoriserait ainsi l'interaction entre soi et l'environnement extérieur. Cela a été confirmé par la mise en évidence, chez des patients en éveil de coma, d'un effet bénéfique de la musique sur un traitement cognitif ultérieur, développé en réponse à un stimulus auditif (**Etude 2**). Ainsi, l'exposition à la musique préférée permettait d'augmenter la probabilité d'obtenir une réponse discriminative au propre prénom chez ces patients. Au regard de ces résultats, il semble que la musique possède un impact positif sur les capacités cognitives résiduelles des patients en état de conscience altérée. Cet effet de la musique sur les fonctions cognitives des patients présentant un trouble de la conscience pourrait être expliqué par une théorie reprise dans la littérature sous le nom de « *mood and arousal hypothesis* ». D'après cette théorie, la musique pourrait modifier de façon positive l'éveil et l'humeur. Par l'intermédiaire de son action sur l'éveil et l'humeur, la musique pourrait donc être responsable d'une activation corticale accrue dont bénéficieront directement les capacités perceptives et cognitives des patients en éveil de coma. En outre, un critère plus spécifique pourrait également intervenir dans l'effet bénéfique de la musique sur la cognition chez cette population de patients. En effet, les stimuli employés dans ce protocole (musique préférée et propre prénom) détiennent tous deux une importante valeur personnelle. La musique pourrait donc être à l'origine d'une pré-activation des réseaux associés au traitement des informations autobiographiques et/ou relatives à soi, facilitant ainsi le traitement postérieur d'une stimulation autoréférentielle telle que le propre prénom. Il a ainsi été montré qu'un effet d'amorçage des noms par la musique était possible chez des participants sains (**Etude 3**). Bien que la présence de cet amorçage autobiographique n'ait pas été testée directement chez les patients en état de conscience altérée, l'ensemble des résultats de cette thèse suggère que l'aspect personnel

de la musique constitue un élément important impliqué dans l'effet de cette dernière sur la cognition des patients en éveil de coma.

Les différents travaux de cette thèse nous ont permis de mettre en évidence l'intérêt d'intégrer des stimulations à valeur personnelle aux évaluations réalisées en pratique clinique. En outre, la musique en tant que stimulation riche détenant une dimension émotionnelle et autobiographique constituerait un outil de premier choix.

Suite à ces trois études et aux résultats rapportés, plusieurs perspectives peuvent être proposées.

I. Et le stade de coma ?

Les deux études montrant un effet positif de la musique sur le fonctionnement cérébral global de patients présentant un trouble sévère de la conscience ont été réalisées chez des patients en éveil de coma (**Etudes 1 & 2**).

Il serait intéressant de déterminer si des effets comparables pourraient être observés chez des patients en phase aigüe alors que leur niveau d'éveil et de conscience sont considérablement diminués. De plus, les patients en stade de coma ne sont pas engagés dans un processus d'éveil et leur état clinique général est particulièrement fragile et instable. Néanmoins, le protocole de discrimination du propre prénom associé à la présentation de musique (mis en place dans l'étude 2) pourrait être adapté à cette population de patients. En effet, il est non invasif, simple et sa durée est relativement courte.

Les résultats préliminaires obtenus chez 10 patients en stade de coma ont montré un effet similaire à celui observé chez les patients en éveil de coma. En effet, la réponse discriminative au propre prénom était évoquée plus fréquemment en condition musique, relativement à la condition contrôle. Toutefois, la relation entre la présence de cette composante discriminative en condition musique et le devenir à long terme de ces patients semble beaucoup moins claire que chez les patients en éveil de coma.

En outre, des analyses complémentaires ont été effectuées afin de déterminer des profils fréquentiels sur la base de l'activité cérébrale. Ces analyses spectrales ont permis de distinguer deux grands patterns fréquentiels : un rythme cérébral à dominance delta ou thêta. Bien que l'hypothèse n'ait pas, à ce jour, été testée statistiquement il semble que le profil spectral auquel le patient appartient soit en lien avec la possible obtention de la composante cognitive évoquée en réponse au propre prénom. Ainsi, un profil delta ne permettrait pas le développement de potentiels évoqués stables et fiables sur lesquels baser une évaluation diagnostique et pronostique. Ceci est en accord avec différentes études cliniques considérant l'activité cérébrale à dominance delta comme le grade le plus sévère du stade de coma (Synek 1988; Young et al. 1997).

La cohorte de patients en phase de coma devra être augmentée afin de déterminer si les résultats des patients en éveil de coma sont effectivement répliqués chez cette population aigüe de patients. En outre, l'analyse spectrale devra être approfondie dans le but de différencier statistiquement les différents profils spectraux. Une hypothèse peut toutefois être avancée : l'activité cérébrale devra être suffisamment complexe et riche pour garantir la présence de potentiels évoqués robustes permettant l'établissement d'un diagnostic.

II. Et les propriétés acoustiques de la stimulation sensorielle ?

L'ensemble des travaux de cette thèse repose sur l'utilisation et la manipulation de l'aspect contenu de la stimulation musicale. Ainsi, nous avons pu montrer, à travers les résultats des trois études expérimentales, que la dimension personnelle de la musique employée jouait un rôle important dans l'impact positif que pouvait avoir la musique sur les capacités cognitives des patients en état de conscience altérée.

Une approche complémentaire pourrait être testée : à savoir si la modification d'un aspect physique de la stimulation pourrait améliorer sa qualité globale et ainsi avoir un effet bénéfique sur la cognition chez cette population de patients.

Cette hypothèse a été questionnée par l'utilisation d'un effet perceptif d'externalisation. A l'état naturel, les sons de l'environnement extérieur sont perçus comme étant externalisés, c'est-à-dire correctement localisés dans l'espace que ce soit en terme de distance ou de direction (Catic, Santurette, et Dau 2015; Begault, Wenzel, et Anderson 2001; Hartmann et Wittenberg 1996). A l'inverse, lorsque des stimulations auditives sont présentées au casque, elles sont considérées comme étant internalisées et semblent provenir de l'intérieur de la tête (la source étant perçue comme étant entre les deux oreilles). Il est admis que le filtre acoustique naturel produit par la tête, le pavillon de l'oreille et le conduit auditif (caractérisé par une fonction mathématique de transfert appelé la fonction de transfert relative à la tête ou « *Head-related transfer function* »), ainsi que le filtre général dû aux propriétés acoustiques de l'environnement considéré sont responsables du percept d'externalisation. Cette capacité d'externalisation que détient notre système auditif a été peu étudiée et les indices acoustiques pris en compte dans l'établissement d'un tel percept ne sont actuellement pas clairement établis. Toutefois, deux paramètres principaux semblent être fondamentaux afin de recréer artificiellement l'effet perceptif de l'externalisation (voir par exemple, Catic, Santurette, et Dau 2015; Begault, Wenzel, et Anderson 2001; Hartmann et Wittenberg 1996). Ainsi, il a été démontré que plus la différence binaurale était marquée, plus l'effet perceptif d'externalisation serait important. En outre, il apparaît que l'ajout d'une réverbération résultant des propriétés acoustiques d'un environnement donné (par exemple une salle) augmente considérablement cet effet perceptif.

L'idée générale des différentes études que nous avons menées sur cet effet d'externalisation était de rendre la stimulation auditive plus réaliste, plus écologique afin d'augmenter sa saillance naturelle. Ainsi, une fois la stimulation auditive associée à un

effet perceptif d'externalisation, elle se distinguerait plus facilement du reste de l'environnement et pourrait ainsi être détectée sans peine, notamment chez les patients en état de conscience altérée. En outre, une précédente étude a démontré que le niveau de réverbération, qui pour rappel est impliqué dans le percept d'externalisation, influençait le plaisir et le niveau d'éveil associés à l'écoute d'un extrait musical (Västfjäll, Larsson, et Kleiner 2002). De cette manière, l'ajout d'un effet perceptif d'externalisation à une stimulation musicale présentée au casque permettrait de la rendre plus réelle ce qui pourrait amplifier les qualités éveillantes et émotionnelles de cette dernière.

Les différentes études portant sur l'effet perceptif de l'externalisation ont été réalisées en collaboration avec Mathieu Lavandier du Laboratoire Génie Civil et Bâtiment (ENTPE).

A. Etude comportementale sur l'effet perceptif d'externalisation

Le protocole présenté ici dans sa version finale a pu être mis en place grâce à de nombreux tests préliminaires menés en collaboration avec un étudiant en master de Neurosciences et une étudiante en orthophonie, Amaury Brehier et Elodie.

Par ailleurs, l'étude décrite par la suite a fait l'objet d'un mémoire de master réalisé par Richard Barrillet.

Protocole expérimental :

Afin d'évaluer cet effet perceptif d'externalisation, une première étude comportementale a été réalisée chez 17 participants sains. Deux stimulations auditives de nature différente ont été utilisées pour ce protocole : des extraits musicaux et des sons environnementaux, tous deux d'une durée de 8 secondes.

En outre, dans le but d'obtenir un effet perceptif d'externalisation ces stimulations étaient convoluées par une réponse impulsionnelle binaurale d'un amphithéâtre (réponse en face à 1,5 m). Cette convolution consistait à utiliser le signal réponse d'une salle (ici un amphithéâtre) à un stimulus auditif donné, signal appelé réponse impulsionnelle. Cette réponse impulsionnelle traduit les propriétés acoustiques de l'environnement dont elle est issue, y compris l'effet de réverbération. Cette réponse impulsionnelle était ensuite appliquée comme un filtre sur les signaux des différentes stimulations auditives employés. Ces dernières ainsi convoluées pourraient être associées à un effet perceptif

d'externalisation, résultant de l'ensemble des propriétés acoustiques de l'environnement à l'origine de la réponse impulsionnelle employée. En d'autres termes, les stimulations auditives convoluées « sonneront » comme si elles avaient été « jouées » dans le milieu dont est issue la réponse impulsionnelle, dans notre cas, un amphithéâtre.

Cette expérience était réalisée sur deux jours, un des jours étant dédié à la présentation des extraits musicaux alors que l'autre concernait les sons environnementaux (la moitié des participants commençait par les extraits musicaux alors que l'autre moitié débutait l'expérience par la présentation des sons environnementaux).

Pour chaque sorte de stimulation auditive (extrait musical ou son environnemental), le protocole d'expérimentation était divisé en trois blocs distincts, chacun étant associé à une tâche de jugement différent (effet d'externalisation, émotion ou implication). L'ordre des trois blocs était contrebalancé sur l'ensemble des participants. Chaque bloc consistait à présenter au casque les 40 stimulations auditives (extraits musicaux ou sons environnementaux) sous leur forme convoluée et sous leur forme diotique (signal identique aux deux oreilles), les deux versions d'une même stimulation n'étant jamais consécutives. Un bloc comprenait donc quatre-vingt stimulations auditives, i.e. deux versions différentes (diotique et convoluée) de 40 stimuli. A la suite de chaque stimulation auditive, les participants devaient réaliser une tâche de jugement à l'aide d'une échelle continue apparaissant à l'écran. Ce jugement était différent pour chacun des blocs et concernait soit l'effet perceptif d'externalisation, soit l'intensité de l'émotion ressentie, soit le degré d'implication provoqué par la stimulation auditive présentée (*Figure 1*).

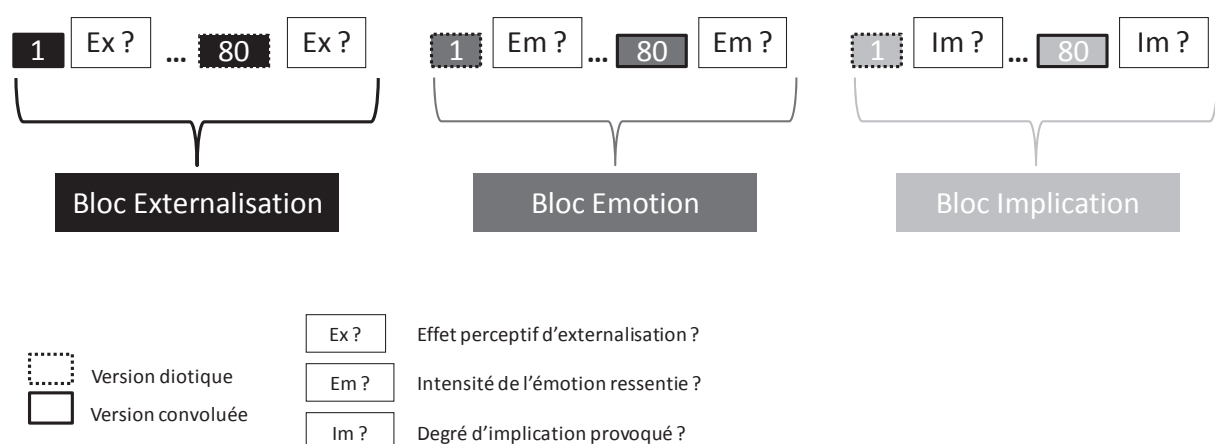


Figure 1 : Protocole expérimental.

Durant le bloc correspondant au jugement de l'effet perceptif d'externalisation, il était demandé aux participants d'indiquer, selon eux, la source de la stimulation auditive présentée, sur une échelle allant de « entre les deux oreilles » à « en dehors de la tête, dans un environnement proche ».

Durant le bloc de jugement de l'émotion, les participants devaient noter l'intensité de l'émotion ressentie, lors de l'écoute de la stimulation auditive, sur une échelle allant de « très faible » à « très forte », la valence de l'émotion n'étant pas à prendre en compte lors de ce jugement.

Durant le bloc représentant le jugement de l'implication, les participants avaient pour tâche d'indiquer le degré d'implication provoqué par l'écoute de la stimulation auditive sur une échelle allant de « très faible » à « très fort ».

Pendant toute l'expérience, les participants étaient assis dans une salle calme et il leur était demandé d'être attentif et de garder les yeux fermés pendant la présentation des stimulations.

Analyse des données :

Les réponses des participants indiquées sur l'échelle continue de cotation étaient converties en valeur numérique allant de 0 à 600 (ces valeurs correspondant aux deux extrémités de l'échelle) et ce, pour chaque bloc de jugement et pour les deux stimulations auditives considérées (extraits musicaux et sons environnementaux). Ces valeurs étaient ensuite normalisées au sein de chacun des blocs de jugement, et pour chacun des participants.

Des ANOVAs à mesures répétées ont été réalisées séparément sur les valeurs de jugement normalisées. Trois ANOVAs à deux facteurs (nature et type acoustique de la stimulation auditive) ont ainsi été effectuées sur les valeurs de chacun des jugements : effet perceptif de l'externalisation, intensité de l'émotion et niveau de l'implication. Les deux facteurs pris en compte dans l'analyse statistique étaient la nature de la stimulation auditive (extraits musicaux ou sons environnementaux) et le type acoustique de la stimulation (diotique ou convoluée).

Résultats :

L'ANOVA réalisée sur les valeurs de jugement correspondant à l'effet perceptif de l'externalisation a montré un effet significatif du type acoustique ($F(1,16) = 25,91$; $p \leq 0,001$) et également un effet significatif de la nature de la stimulation auditive ($F(1,16) = 12,76$; $p \leq 0,01$) (*Figure 2*). En revanche, aucune interaction significative entre le type et la nature de la stimulation n'a été mise en évidence.

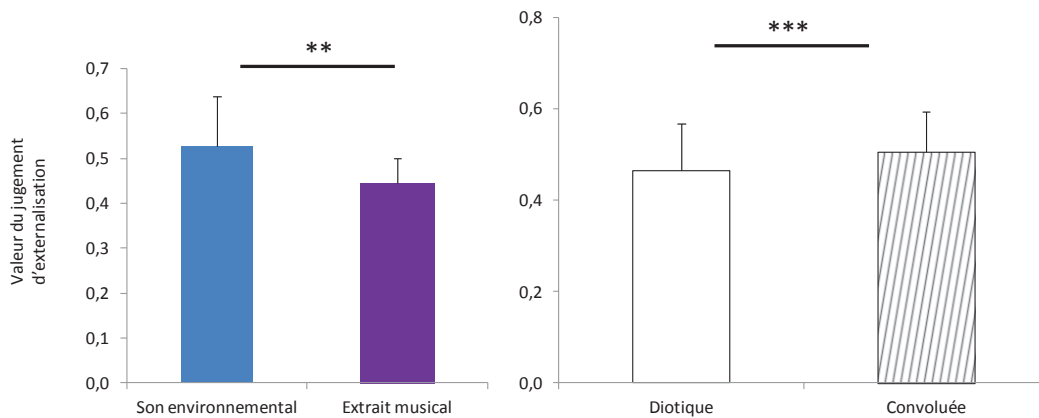


Figure 2 : L'effet perceptif d'externalisation selon la nature de la stimulation auditive (graphique de gauche) et le type acoustique (graphique de droite) ; *** $p \leq 0,001$, ** $p \leq 0,01$.

L'ANOVA effectuée sur les valeurs d'intensité de l'émotion ressentie n'a révélé aucun effet significatif, ni aucune interaction entre les deux facteurs.

Enfin, l'ANOVA menée sur les valeurs du niveau d'implication durant l'écoute a mis en évidence une interaction entre la nature de la stimulation et le type acoustique ($F(1,16) = 7,68$; $p \leq 0,01$). Les analyses de post-hoc réalisées (tests de Fischer) ont montré un effet significatif du type acoustique sur le niveau d'implication pour les extraits musicaux uniquement ($p \leq 0,01$) : le niveau d'implication des participants était significativement plus haut quand les extraits musicaux étaient présentés sous forme convoluée, relativement à leur forme diotique (*Figure 3*).

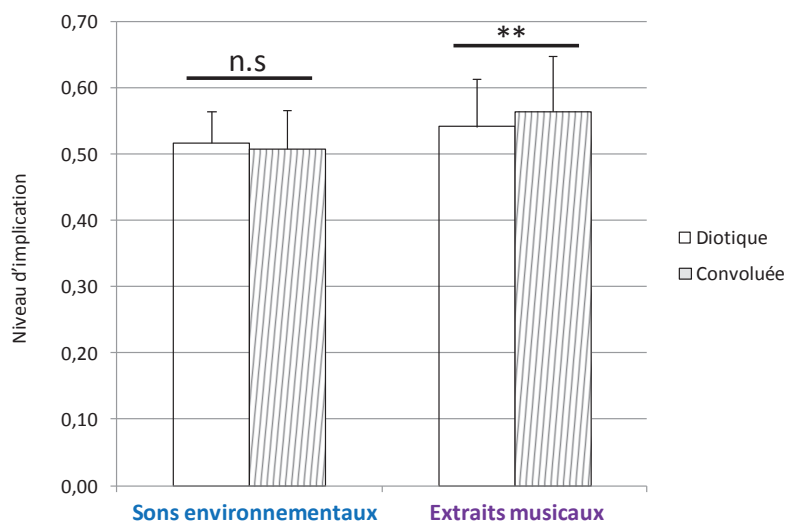


Figure 3 : Le niveau d'implication en fonction de la nature de la stimulation auditive et du type acoustique ; ** $p \leq 0,01$, n.s. : non significatif.

Discussion :

Le premier résultat de cette étude comportementale est que le type acoustique de la stimulation (diotique ou convoluée) possède un effet significatif sur le jugement subjectif de l'externalisation ($p \leq 0,001$). Ainsi, l'effet perceptif d'externalisation est considéré comme étant supérieur en présence de stimulations auditives convoluées, qu'ils s'agissent de sons environnementaux ou d'extraits musicaux, comparativement aux versions diotiques de ces mêmes stimulations. Il apparaît donc que la méthode de convolution employée dans cette étude permettrait d'obtenir un percept d'externalisation chez des participants sains.

En outre, au regard des résultats concernant l'effet perceptif de l'externalisation selon la nature de la stimulation, il semble que les sons environnementaux soient perçus, de manière générale, et ce quel que soit le type acoustique, comme étant davantage externalisés que les extraits musicaux. Ceci pourrait s'expliquer par le fait que les sons environnementaux, de par leur nature même, sont considérés comme appartenant au milieu extérieur.

Enfin, il a été montré que le niveau d'implication des participants dépend du type acoustique et de la nature de la stimulation auditive considérée. En effet, ce niveau d'implication est plus important lors de la présentation d'extraits musicaux convolués relativement à leurs homologues diotiques ($p \leq 0,01$). L'effet perceptif d'externalisation pour les stimulations convoluées ayant été validé statistiquement par le jugement d'externalisation, ces résultats suggèrent que le percept d'externalisation développé par les participants pourrait avoir une influence sur le niveau d'implication engendré par les extraits musicaux. Un extrait musical externalisé captiverait davantage le participant que sa version diotique.

Cette étude apporte deux aspects importants quant à l'effet perceptif d'externalisation. Le premier est que ce percept d'externalisation peut être obtenu par une méthode de convolution, des stimulations auditives, par une réponse impulsionnelle de salle. Ainsi, les extraits musicaux mais également les sons environnementaux ont pu, une fois convolués, être perçus comme étant externalisés alors qu'ils étaient délivrés au casque. Le deuxième aspect de cette étude est que l'externalisation des extraits musicaux permettrait d'augmenter le niveau d'implication des participants. Ainsi, il est envisageable qu'une manipulation acoustique de ce type puisse stimuler de façon positive l'attention de participants sains.

B. Etude électrophysiologique de l'effet de l'externalisation sur un traitement cognitif

L'étude comportementale sur l'effet perceptif d'externalisation nous a permis de développer une méthode permettant d'externaliser les stimulations auditives. De plus, les résultats comportementaux sur les conséquences d'une telle externalisation sous-entendent que ce percept d'externalisation pourrait être associé à un effet positif sur le niveau d'implication des participants.

A la lumière de ces résultats, il semble intéressant de déterminer si cet effet d'externalisation pourrait avoir un impact bénéfique sur un traitement cognitif ultérieur chez des participants sains. Le principe du protocole de l'étude 2 a été repris et adapté pour répondre à cette nouvelle question. Ce protocole expérimental consistait à enregistrer l'activité électroencéphalographique durant la présentation de séquences de prénoms, incluant le prénom du participant. Ces séries de prénoms étaient précédées soit par une stimulation auditive externalisée (par la même méthode de convolution que celle utilisée dans l'étude comportementale précédente), soit par son équivalent diotique. Les potentiels évoqués en réponse aux prénoms ont été analysés selon le contexte acoustique qui précédait : condition « externalisée » ou condition diotique.

Les résultats préliminaires ont montré deux effets importants associés à l'externalisation de la stimulation auditive. Le premier est un effet général de l'externalisation sur la perception des prénoms. Ainsi, l'amplitude de la réponse évoquée aux prénoms était augmentée en condition « externalisée » par rapport à la condition diotique. Cette augmentation d'amplitude avait lieu à une latence comprise entre 100 et 130 ms. Cet effet précoce sur le traitement des prénoms (propre prénom et autres prénoms non familiers) pourrait refléter un processus attentionnel automatique, de même type que la composante de négativité (Nd). Le deuxième effet serait spécifique au propre prénom : la composante discriminative P3 en réponse au propre prénom était évoquée seulement en condition « externalisée ». Ainsi, le contexte « externalisé » permettrait d'obtenir la réponse P3 au propre prénom, relativement aux autres prénoms non familiers.

Cette étude préliminaire a permis de mettre en évidence à la fois un effet attentionnel de l'externalisation sur la perception de stimuli verbaux mais également un effet positif plus tardif sur le traitement cognitif du propre prénom.

Bien que ces résultats demandent à être approfondis, il semble que l'externalisation puisse avoir un impact sur les capacités attentionnelles et cognitives et pourraient donc constituer un outil intéressant à mettre en place chez les patients présentant une altération de la conscience.

BIBLIOGRAPHIE

- Alho, K. 1995. « Cerebral Generators of Mismatch Negativity (MMN) and Its Magnetic Counterpart (MMNm) Elicited by Sound Changes ». *Ear and Hearing* 16 (1): 38-51.
- Amantini, Aldo, Antonello Grippo, Selvaggia Fossi, Chiara Cesaretti, Anna Piccioli, Adriano Peris, Aldo Ragazzoni, et Francesco Pinto. 2005. « Prediction of “Awakening” and Outcome in Prolonged Acute Coma from Severe Traumatic Brain Injury: Evidence for Validity of Short Latency SEPs ». *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 116 (1): 229-35. doi:10.1016/j.clinph.2004.07.008.
- American Congress of Rehabilitation Medicine. 1995. « Recommendations for Use of Uniform Nomenclature Pertinent to Patients with Severe Alterations in Consciousness. » *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 76 (2): 205-9.
- American Electroencephalographic Society. 1994. « Guideline seven : a proposal for standard montages to be used in clinical EEG ». *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society* 11: 30-36.
- Arfanakis, Konstantinos, Victor M. Haughton, John D. Carew, Baxter P. Rogers, Robert J. Dempsey, et M. Elizabeth Meyerand. 2002. « Diffusion Tensor MR Imaging in Diffuse Axonal Injury ». *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 23 (5): 794-802.
- Baars, Bernard J. 1993. *A Cognitive Theory of Consciousness*. Cambridge University Press.
- Baker, S. C., R. D. Rogers, A. M. Owen, C. D. Frith, R. J. Dolan, R. S. Frackowiak, et T. W. Robbins. 1996. « Neural Systems Engaged by Planning: A PET Study of the Tower of London Task ». *Neuropsychologia* 34 (6): 515-26.
- Balconi, Michela, Roberta Arangio, et Chiara Guarnerio. 2013. « Disorders of Consciousness and N400 ERP Measures in Response to a Semantic Task ». *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 25 (3): 237-43. doi:10.1176/appi.neuropsych.12090227.
- Bassetti, C. L., et M. S. Aldrich. 2001. « Sleep Electroencephalogram Changes in Acute Hemispheric Stroke ». *Sleep Medicine* 2 (3): 185-94.
- Baudena, P., E. Halgren, G. Heit, et J. M. Clarke. 1995. « Intracerebral Potentials to Rare Target and Distractor Auditory and Visual Stimuli. III. Frontal Cortex ». *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 94 (4): 251-64.
- Bauer, G., F. Gerstenbrand, et E. Rumpl. 1979. « Varieties of the Locked-in Syndrome ». *Journal of Neurology* 221 (2): 77-91.
- Bault, N., V. Chambon, N. Maïonchi-Pino, F. X. Pénicaud, B. Putois, et J. M. Roy. 2011. *Peut-on se passer de représentations en sciences cognitives? De Boeck*. <http://dare.uva.nl/record/1/357437>.
- Beckmann, Christian F., Marilena DeLuca, Joseph T. Devlin, et Stephen M. Smith. 2005. « Investigations into Resting-State Connectivity Using Independent Component Analysis ». *Philosophical Transactions of the Royal Society of London. Series B, Biological Sciences* 360 (1457): 1001-13. doi:10.1098/rstb.2005.1634.
- Begault, D. R., E. M. Wenzel, et M. R. Anderson. 2001. « Direct Comparison of the Impact of Head Tracking, Reverberation, and Individualized Head-Related Transfer Functions on the Spatial Perception of a Virtual Speech Source ». *Journal of the Audio Engineering Society. Audio Engineering Society* 49 (10): 904-16.
- Bekinschtein, T. A., D. A. Golombek, S. H. Simonetta, M. R. Coleman, et F. F. Manes. 2009. « Circadian Rhythms in the Vegetative State ». *Brain Injury* 23 (11): 915-19. doi:10.1080/02699050903283197.
- Bekinschtein, T., R. Leiguarda, J. Armony, A. Owen, S. Carpintiero, J. Niklison, L. Olmos, L. Sigman, et F. Manes. 2004. « Emotion Processing in the Minimally Conscious State ». *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 75 (5): 788.
- Bekinschtein, Tristan, Cecilia Tiberti, Jorge Niklison, Mercedes Tamashiro, Melania Ron, Silvina Carpintiero, Mirta Villarreal, Cecilia Forcato, Ramon Leiguarda, et Facundo Manes. 2005. « Assessing Level of Consciousness and Cognitive Changes from Vegetative State to Full Recovery ». *Neuropsychological Rehabilitation* 15 (3-4): 307-22. doi:10.1080/09602010443000443.
- Berlad, I., et H. Pratt. 1995. « P300 in Response to the Subject's Own Name ». *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 96 (5): 472-74.

- Bhatty, G. B., et N. Kapoor. 1993. « The Glasgow Coma Scale: A Mathematical Critique ». *Acta Neurochirurgica* 120 (3-4): 132-35.
- Biase, Stefano de, Gian Luigi Gigli, Simone Lorenzut, Claudio Bianconi, Patrizia Sfreddo, Gianluca Rossato, Federica Basaldella, et al. 2014. « The Importance of Polysomnography in the Evaluation of Prolonged Disorders of Consciousness: Sleep Recordings More Adequately Correlate than Stimulus-Related Evoked Potentials with Patients' Clinical Status ». *Sleep Medicine* 15 (4): 393-400. doi:10.1016/j.sleep.2013.09.026.
- Block, Ned. 2005. « Two Neural Correlates of Consciousness ». *Trends in Cognitive Sciences* 9 (2): 46-52. doi:10.1016/j.tics.2004.12.006.
- Blood, A. J., et R. J. Zatorre. 2001. « Intensely Pleasurable Responses to Music Correlate with Activity in Brain Regions Implicated in Reward and Emotion ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 98 (20): 11818-23. doi:10.1073/pnas.191355898.
- Blood, A. J., R. J. Zatorre, P. Bermudez, et A. C. Evans. 1999. « Emotional Responses to Pleasant and Unpleasant Music Correlate with Activity in Paralimbic Brain Regions ». *Nature Neuroscience* 2 (4): 382-87. doi:10.1038/7299.
- Boly, Mélanie, Marie-Elisabeth Faymonville, Philippe Peigneux, Bernard Lambermont, Pierre Damas, Guy Del Fiore, Christian Degueldre, et al. 2004. « Auditory Processing in Severely Brain Injured Patients: Differences between the Minimally Conscious State and the Persistent Vegetative State ». *Archives of Neurology* 61 (2): 233-38. doi:10.1001/archneur.61.2.233.
- Boly, Mélanie, Marie-Elisabeth Faymonville, Caroline Schnakers, Philippe Peigneux, Bernard Lambermont, Christophe Phillips, Patrizio Lancellotti, et al. 2008. « Perception of Pain in the Minimally Conscious State with PET Activation: An Observational Study ». *The Lancet. Neurology* 7 (11): 1013-20. doi:10.1016/S1474-4422(08)70219-9.
- Boly, Melanie, Marta Isabel Garrido, Olivia Gosseries, Marie-Aurélie Bruno, Pierre Boveroux, Caroline Schnakers, Marcello Massimini, Vladimir Litvak, Steven Laureys, et Karl Friston. 2011. « Preserved Feedforward but Impaired Top-down Processes in the Vegetative State ». *Science (New York, N.Y.)* 332 (6031): 858-62. doi:10.1126/science.1202043.
- Boly, M., L. Tshibanda, A. Vanhaudenhuyse, Q. Noirhomme, C. Schnakers, D. Ledoux, P. Boveroux, et al. 2009. « Functional Connectivity in the Default Network during Resting State Is Preserved in a Vegetative but Not in a Brain Dead Patient ». *Human Brain Mapping* 30 (8): 2393-2400. doi:10.1002/hbm.20672.
- Born, J. D., P. Hans, G. Dexters, K. Kalangu, J. Lenelle, G. Milbouw, et A. Stevenaert. 1982. « Practical assessment of brain dysfunction in severe head trauma ». *Neuro-Chirurgie* 28 (1): 1-7.
- Brédart, Serge, et Martial Van der Linden. 2012. *Identité et cognition*. de boeck. <http://orbi.ulg.ac.be/handle/2268/136951>.
- Brentano, Franz. 1874. *Psychologie vom empirischen Standpunkte*. Duncker & Humblot.
- Brown, Ritchie E., Radhika Basheer, James T. McKenna, Robert E. Strecker, et Robert W. McCarley. 2012. « Control of Sleep and Wakefulness ». *Physiological Reviews* 92 (3): 1087-1187. doi:10.1152/physrev.00032.2011.
- Bruno, Marie-Aurélie, Audrey Vanhaudenhuyse, Aurore Thibaut, Gustave Moonen, et Steven Laureys. 2011. « From Unresponsive Wakefulness to Minimally Conscious PLUS and Functional Locked-in Syndromes: Recent Advances in Our Understanding of Disorders of Consciousness ». *Journal of Neurology* 258 (7): 1373-84. doi:10.1007/s00415-011-6114-x.
- Buckner, Randy L., Jessica R. Andrews-Hanna, et Daniel L. Schacter. 2008. « The Brain's Default Network: Anatomy, Function, and Relevance to Disease ». *Annals of the New York Academy of Sciences* 1124 (mars): 1-38. doi:10.1196/annals.1440.011.
- Bullmore, Ed, et Olaf Sporns. 2009. « Complex Brain Networks: Graph Theoretical Analysis of Structural and Functional Systems ». *Nature Reviews. Neuroscience* 10 (3): 186-98. doi:10.1038/nrn2575.

- Cabeza, R., et L. Nyberg. 2000. « Neural Bases of Learning and Memory: Functional Neuroimaging Evidence ». *Current Opinion in Neurology* 13 (4): 415-21.
- Cabeza, Roberto, Steve E. Prince, Sander M. Daselaar, Daniel L. Greenberg, Matthew Budde, Florin Dolcos, Kevin S. LaBar, et David C. Rubin. 2004a. « Brain Activity during Episodic Retrieval of Autobiographical and Laboratory Events: An fMRI Study Using a Novel Photo Paradigm ». *Journal of Cognitive Neuroscience* 16 (9): 1583-94.
- . 2004b. « Brain Activity during Episodic Retrieval of Autobiographical and Laboratory Events: An fMRI Study Using a Novel Photo Paradigm ». *Journal of Cognitive Neuroscience* 16 (9): 1583-94.
- Cabeza, Roberto, et Peggy St Jacques. 2007a. « Functional Neuroimaging of Autobiographical Memory ». *Trends in Cognitive Sciences* 11 (5): 219-27. doi:10.1016/j.tics.2007.02.005.
- . 2007b. « Functional Neuroimaging of Autobiographical Memory ». *Trends in Cognitive Sciences* 11 (5): 219-27. doi:10.1016/j.tics.2007.02.005.
- Canedo, Angelo, Maureen C. Grix, et Jamee Nicoletti. 2002. « An Analysis of Assessment Instruments for the Minimally Responsive Patient (MRP): Clinical Observations ». *Brain Injury* 16 (5): 453-61. doi:10.1080/02699050110119853.
- Carruthers, Peter. 2009. « How We Know Our Own Minds: The Relationship between Mindreading and Metacognition ». *The Behavioral and Brain Sciences* 32 (2): 121-38; discussion 138-82. doi:10.1017/S0140525X09000545.
- Carter, B. G., et W. Butt. 2005. « A Prospective Study of Outcome Predictors after Severe Brain Injury in Children ». *Intensive Care Medicine* 31 (6): 840-45. doi:10.1007/s00134-005-2634-0.
- Casali, Adenauer G., Olivia Gosseries, Mario Rosanova, Mélanie Boly, Simone Sarasso, Karina R. Casali, Silvia Casarotto, et al. 2013. « A Theoretically Based Index of Consciousness Independent of Sensory Processing and Behavior ». *Science Translational Medicine* 5 (198): 198ra105. doi:10.1126/scitranslmed.3006294.
- Castro, Maïté, Barbara Tillmann, Jacques Luauté, Alexandra Corneyllie, Frédéric Dailier, Nathalie André-Obadia, et Fabien Perrin. 2015. « Boosting Cognition With Music in Patients With Disorders of Consciousness ». *Neurorehabilitation and Neural Repair* 29 (8): 734-42. doi:10.1177/1545968314565464.
- Catic, Jasmina, Sébastien Santurette, et Torsten Dau. 2015. « The Role of Reverberation-Related Binaural Cues in the Externalization of Speech ». *The Journal of the Acoustical Society of America* 138 (2): 1154. doi:10.1121/1.4928132.
- Cauda, F., B. M. Micon, K. Sacco, S. Duca, F. D'Agata, G. Geminiani, et S. Canavero. 2009. « Disrupted Intrinsic Functional Connectivity in the Vegetative State ». *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 80 (4): 429-31. doi:10.1136/jnnp.2007.142349.
- Cavaliere, Carlo, Marco Aiello, Carol Di Perri, Davinia Fernandez-Espejo, Adrian M. Owen, et Andrea Soddu. 2014. « Diffusion Tensor Imaging and White Matter Abnormalities in Patients with Disorders of Consciousness ». *Frontiers in Human Neuroscience* 8: 1028. doi:10.3389/fnhum.2014.01028.
- Cavanna, Andrea E. 2007. « The Precuneus and Consciousness ». *CNS Spectrums* 12 (7): 545-52.
- Cavinato, M., C. Volpato, S. Silvoni, M. Sacchetto, A. Merico, et F. Piccione. 2011. « Event-Related Brain Potential Modulation in Patients with Severe Brain Damage ». *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 122 (4): 719-24. doi:10.1016/j.clinph.2010.08.024.
- Celsis, P., K. Boulanouar, B. Doyon, J. P. Ranjeva, I. Berry, J. L. Nespoulous, et F. Chollet. 1999. « Differential fMRI Responses in the Left Posterior Superior Temporal Gyrus and Left Supramarginal Gyrus to Habituation and Change Detection in Syllables and Tones ». *NeuroImage* 9 (1): 135-44. doi:10.1006/nimg.1998.0389.
- Chabris, C. F. 1999. « Prelude or Requiem for the “Mozart Effect”? » *Nature* 400 (6747): 826-27; author reply 827-28. doi:10.1038/23608.
- Chalmers, David J. 1997. *The Conscious Mind: In Search of a Fundamental Theory*. Oxford University Press. Oxford: OUP USA.

- Changeux, Jean-Pierre. 1983. *L'homme neuronal*. Collection Le Temps des Sciences. Le Temps des Sciences. Fayard.
- Chatrian, G. E., L. E. White, et D. Daly. 1963. « Electroencephalographic Patterns Resembling Those of Sleep in Certain Comatose States after Injuries to the Head ». *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 15 (avril): 272-80.
- Churchland, Paul M. 1988. *Matter and Consciousness: A Contemporary Introduction to the Philosophy of Mind*. MIT Press.
- Cohen, Michael A., et Daniel C. Dennett. 2011. « Consciousness Cannot Be Separated from Function ». *Trends in Cognitive Sciences* 15 (8): 358-64. doi:10.1016/j.tics.2011.06.008.
- Coleman, Martin R., Jennifer M. Rodd, Matthew H. Davis, Ingrid S. Johnsrude, David K. Menon, John D. Pickard, et Adrian M. Owen. 2007. « Do Vegetative Patients Retain Aspects of Language Comprehension? Evidence from fMRI ». *Brain: A Journal of Neurology* 130 (Pt 10): 2494-2507. doi:10.1093/brain/awm170.
- Coleman, M. R., M. H. Davis, J. M. Rodd, T. Robson, A. Ali, A. M. Owen, et J. D. Pickard. 2009. « Towards the Routine Use of Brain Imaging to Aid the Clinical Diagnosis of Disorders of Consciousness ». *Brain: A Journal of Neurology* 132 (Pt 9): 2541-52. doi:10.1093/brain/awp183.
- Cologan, Victor, Xavier Drouot, Silvia Parapatics, Arnaud Delorme, Georg Gruber, Gustave Moonen, et Steven Laureys. 2013. « Sleep in the Unresponsive Wakefulness Syndrome and Minimally Conscious State ». *Journal of Neurotrauma* 30 (5): 339-46. doi:10.1089/neu.2012.2654.
- Cologan, Victor, Manvel Schabus, Didier Ledoux, Gustave Moonen, Pierre Maquet, et Steven Laureys. 2010. « Sleep in Disorders of Consciousness ». *Sleep Medicine Reviews* 14 (2): 97-105. doi:10.1016/j.smrv.2009.04.003.
- Conway, M. A., et C. W. Pleydell-Pearce. 2000. « The Construction of Autobiographical Memories in the Self-Memory System ». *Psychological Review* 107 (2): 261-88.
- Conway, Martin A. 2005. « Memory and the self ». *Journal of Memory and Language* 53 (4): 594-628. doi:10.1016/j.jml.2005.08.005.
- Corbetta, M. 1998. « Frontoparietal Cortical Networks for Directing Attention and the Eye to Visual Locations: Identical, Independent, or Overlapping Neural Systems? » *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 95 (3): 831-38.
- Crone, Julia Sophia, Matthias Schurz, Yvonne Höller, Jürgen Bergmann, Martin Monti, Elisabeth Schmid, Eugen Trinka, et Martin Kronbichler. 2015. « Impaired Consciousness Is Linked to Changes in Effective Connectivity of the Posterior Cingulate Cortex within the Default Mode Network ». *NeuroImage* 110 (avril): 101-9. doi:10.1016/j.neuroimage.2015.01.037.
- Crowley, Kate, Edith V. Sullivan, Elfar Adalsteinsson, Adolf Pfefferbaum, et Ian M. Colrain. 2005. « Differentiating Pathologic Delta from Healthy Physiologic Delta in Patients with Alzheimer Disease ». *Sleep* 28 (7): 865-70.
- Cruse, Damian, Srivas Chennu, Camille Chatelle, Tristan A. Bekinschtein, Dávid Fernández-Espejo, John D. Pickard, Steven Laureys, et Adrian M. Owen. 2011. « Bedside Detection of Awareness in the Vegetative State: A Cohort Study ». *Lancet (London, England)* 378 (9809): 2088-94. doi:10.1016/S0140-6736(11)61224-5.
- Cruse, Damian, Aurore Thibaut, Athena Demertzi, Julia C. Nantes, Marie-Aurélié Bruno, Olivia Gosseries, Audrey Vanhauzenhuysse, Tristan A. Bekinschtein, Adrian M. Owen, et Steven Laureys. 2013. « Actigraphy Assessments of Circadian Sleep-Wake Cycles in the Vegetative and Minimally Conscious States ». *BMC Medicine* 11: 18. doi:10.1186/1741-7015-11-18.
- Cruse, D., S. Chennu, C. Chatelle, D. Fernández-Espejo, T. A. Bekinschtein, J. D. Pickard, S. Laureys, et A. M. Owen. 2012. « Relationship between Etiology and Covert Cognition in the Minimally Conscious State ». *Neurology* 78 (11): 816-22. doi:10.1212/WNL.0b013e318249f764.
- Daltrozzo, Jérôme, Carine Signoret, Barbara Tillmann, et Fabien Perrin. 2011. « Subliminal Semantic Priming in Speech ». *PloS One* 6 (5): e20273. doi:10.1371/journal.pone.0020273.

- Damasio, Antonio. 2010. *Autre moi-même (L') : Les nouvelles cartes du cerveau, de la conscience et des émotions*. Odile Jacob.
- Damoiseaux, J. S., S. a. R. B. Rombouts, F. Barkhof, P. Scheltens, C. J. Stam, S. M. Smith, et C. F. Beckmann. 2006. « Consistent Resting-State Networks across Healthy Subjects ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103 (37): 13848-53. doi:10.1073/pnas.0601417103.
- D'Argembeau, Arnaud, Fabienne Collette, Martial Van der Linden, Steven Laureys, Guy Del Fiore, Christian Degueldre, André Luxen, et Eric Salmon. 2005. « Self-Referential Reflective Activity and Its Relationship with Rest: A PET Study ». *NeuroImage* 25 (2): 616-24. doi:10.1016/j.neuroimage.2004.11.048.
- Dehaene, S., et L. Naccache. 2001. « Towards a Cognitive Neuroscience of Consciousness: Basic Evidence and a Workspace Framework ». *Cognition* 79 (1-2): 1-37.
- Delacour, Jean. 2001. *Conscience & cerveau: la nouvelle frontière des neurosciences*. De Boeck Supérieur.
- De Luca, M., C. F. Beckmann, N. De Stefano, P. M. Matthews, et S. M. Smith. 2006. « fMRI Resting State Networks Define Distinct Modes of Long-Distance Interactions in the Human Brain ». *NeuroImage* 29 (4): 1359-67. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.08.035.
- Demertzi, Athena, Georgios Antonopoulos, Lizette Heine, Henning U. Voss, Julia Sophia Crone, Carlo de Los Angeles, Mohamed Ali Bahri, et al. 2015. « Intrinsic Functional Connectivity Differentiates Minimally Conscious from Unresponsive Patients ». *Brain: A Journal of Neurology* 138 (Pt 9): 2619-31. doi:10.1093/brain/awv169.
- Demertzi, Athena, Francisco Gómez, Julia Sophia Crone, Audrey Vanhauzenhuyse, Luaba Tshibanda, Quentin Noirhomme, Marie Thonnard, et al. 2014. « Multiple fMRI System-Level Baseline Connectivity Is Disrupted in Patients with Consciousness Alterations ». *Cortex; a Journal Devoted to the Study of the Nervous System and Behavior* 52 (mars): 35-46. doi:10.1016/j.cortex.2013.11.005.
- Demertzi, Athena, Andrea Soddu, et Steven Laureys. 2013. « Consciousness Supporting Networks ». *Current Opinion in Neurobiology* 23 (2): 239-44. doi:10.1016/j.conb.2012.12.003.
- Di, H. B., S. M. Yu, X. C. Weng, S. Laureys, D. Yu, J. Q. Li, P. M. Qin, Y. H. Zhu, S. Z. Zhang, et Y. Z. Chen. 2007. « Cerebral Response to Patient's Own Name in the Vegetative and Minimally Conscious States ». *Neurology* 68 (12): 895-99. doi:10.1212/01.wnl.0000258544.79024.do.
- Di Stefano, Cristina, Alessandra Cortesi, Stefano Masotti, Loredana Simoncini, et Roberto Piperno. 2012. « Increased Behavioural Responsiveness with Complex Stimulation in VS and MCS: Preliminary Results ». *Brain Injury* 26 (10): 1250-56. doi:10.3109/02699052.2012.667588.
- Dreyfus, Hubert L. 1982. *Husserl, Intentionality, and Cognitive Science*. MIT Press. The MIT Press.
- Duval, Céline, Béatrice Desgranges, Francis Eustache, et Pascale Piolino. 2009. « Looking at the self under the microscope of cognitive neurosciences: from self-consciousness to consciousness of others ». *Psychologie & Neuropsychiatrie Du Vieillessement* 7 (1): 7-19. doi:10.1684/pnv.2009.0163.
- Duval, Céline, Francis Eustache, et Pascale Piolino. 2007. « Self multidimensionnel, mémoire autobiographique et vieillissement. » *Psychologie & neuropsychiatrie du vieillissement* 5 (3): 179-92.
- Duval, Shelley, et Robert A. Wicklund. 1972. *A Theory of Objective Self Awareness*. Academic Press.
- Evans, B. M., et J. R. Bartlett. 1995. « Prediction of Outcome in Severe Head Injury Based on Recognition of Sleep Related Activity in the Polygraphic Electroencephalogram ». *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 59 (1): 17-25.
- Fellinger, R., W. Klimesch, C. Schnakers, F. Perrin, R. Freunberger, W. Gruber, S. Laureys, et M. Schabus. 2011. « Cognitive Processes in Disorders of Consciousness as Revealed by EEG Time-Frequency Analyses ». *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 122 (11): 2177-84. doi:10.1016/j.clinph.2011.03.004.

- Fernández-Espejo, Davinia, Tristan Bekinschtein, Martin M. Monti, John D. Pickard, Carme Junque, Martin R. Coleman, et Adrian M. Owen. 2011. « Diffusion Weighted Imaging Distinguishes the Vegetative State from the Minimally Conscious State ». *NeuroImage* 54 (1): 103-12. doi:10.1016/j.neuroimage.2010.08.035.
- Fernández-Espejo, Davinia, Carme Junque, Damian Cruse, Montserrat Bernabeu, Teresa Roig-Rovira, Neus Fábregas, Eva Rivas, et Jose M. Mercader. 2010. « Combination of Diffusion Tensor and Functional Magnetic Resonance Imaging during Recovery from the Vegetative State ». *BMC Neurology* 10: 77. doi:10.1186/1471-2377-10-77.
- Fernández-Espejo, Davinia, Andrea Soddu, Damian Cruse, Eva M. Palacios, Carme Junque, Audrey Vanhaudenhuyse, Eva Rivas, et al. 2012. « A Role for the Default Mode Network in the Bases of Disorders of Consciousness ». *Annals of Neurology* 72 (3): 335-43. doi:10.1002/ana.23635.
- Fischer, Catherine, Jacques Luauté, Patrice Adeleine, et Dominique Morlet. 2004. « Predictive Value of Sensory and Cognitive Evoked Potentials for Awakening from Coma ». *Neurology* 63 (4): 669-73.
- Fischer, Catherine, Jacques Luauté, et Dominique Morlet. 2010. « Event-Related Potentials (MMN and Novelty P3) in Permanent Vegetative or Minimally Conscious States ». *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 121 (7): 1032-42. doi:10.1016/j.clinph.2010.02.005.
- Fischer, Catherine, Jacques Luauté, Chantal Némoy, Dominique Morlet, Gilbert Kirkorian, et François Mauguière. 2006. « Improved Prediction of Awakening or Nonawakening from Severe Anoxic Coma Using Tree-Based Classification Analysis ». *Critical Care Medicine* 34 (5): 1520-24. doi:10.1097/01.CCM.0000215823.36344.99.
- Fodor, J. A., et Z. W. Pylyshyn. 1988. « Connectionism and Cognitive Architecture: A Critical Analysis ». *Cognition* 28 (1-2): 3-71.
- Folmer, R. L., et C. D. Yingling. 1997. « Auditory P3 Responses to Name Stimuli ». *Brain and Language* 56 (2): 306-11. doi:10.1006/brln.1997.1828.
- Formisano, R., V. Vinicola, F. Penta, M. Matteis, S. Brunelli, et J. W. Weckel. 2001. « Active Music Therapy in the Rehabilitation of Severe Brain Injured Patients during Coma Recovery ». *Annali dell'Istituto Superiore Di Sanità* 37 (4): 627-30.
- Fox, Michael D., Maurizio Corbetta, Abraham Z. Snyder, Justin L. Vincent, et Marcus E. Raichle. 2006. « Spontaneous Neuronal Activity Distinguishes Human Dorsal and Ventral Attention Systems ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 103 (26): 10046-51. doi:10.1073/pnas.0604187103.
- Fox, Michael D., Abraham Z. Snyder, Justin L. Vincent, Maurizio Corbetta, David C. Van Essen, et Marcus E. Raichle. 2005. « The Human Brain Is Intrinsically Organized into Dynamic, Anticorrelated Functional Networks ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 102 (27): 9673-78. doi:10.1073/pnas.0504136102.
- Fransson, Peter. 2005. « Spontaneous Low-Frequency BOLD Signal Fluctuations: An fMRI Investigation of the Resting-State Default Mode of Brain Function Hypothesis ». *Human Brain Mapping* 26 (1): 15-29. doi:10.1002/hbm.20113.
- Fuster, Joaquín M. 2009. « Cortex and Memory: Emergence of a New Paradigm ». *Journal of Cognitive Neuroscience* 21 (11): 2047-72. doi:10.1162/jocn.2009.21280.
- Galanaud, Damien, Vincent Perlberg, Rajiv Gupta, Robert D. Stevens, Paola Sanchez, Eléonore Tollard, Nicolas Menjot de Champfleury, et al. 2012. « Assessment of White Matter Injury and Outcome in Severe Brain Trauma: A Prospective Multicenter Cohort ». *Anesthesiology* 117 (6): 1300-1310. doi:10.1097/ALN.0b013e3182755558.
- Gallagher, null. 2000. « Philosophical Conceptions of the Self: Implications for Cognitive Science ». *Trends in Cognitive Sciences* 4 (1): 14-21.
- Gallup, G. G. 1998. « Self-Awareness and the Evolution of Social Intelligence ». *Behavioural Processes* 42 (2-3): 239-47.
- Ghatan, P. H., J. C. Hsieh, A. Wirsén-Meurling, R. Wredling, L. Eriksson, S. Stone-Elander, S. Levander, et M. Ingvar. 1995. « Brain Activation Induced by the Perceptual Maze Test: A PET Study of Cognitive Performance ». *NeuroImage* 2 (2): 112-24.

- Giacino, Joseph T., S. Ashwal, N. Childs, R. Cranford, B. Jennett, D. I. Katz, J. P. Kelly, et al. 2002. « The Minimally Conscious State: Definition and Diagnostic Criteria ». *Neurology* 58 (3): 349-53.
- Giacino, Joseph T., Kathleen Kalmar, et John Whyte. 2004. « The JFK Coma Recovery Scale-Revised: Measurement Characteristics and Diagnostic Utility ». *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 85 (12): 2020-29.
- Giacino, J. T., M. A. Kezarsky, J. DeLuca, et K. D. Cicerone. 1991. « Monitoring Rate of Recovery to Predict Outcome in Minimally Responsive Patients ». *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 72 (11): 897-901.
- Gilboa, Asaf. 2004. « Autobiographical and Episodic Memory--One and the Same? Evidence from Prefrontal Activation in Neuroimaging Studies ». *Neuropsychologia* 42 (10): 1336-49. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2004.02.014.
- Gillihan, Seth J., et Martha J. Farah. 2005. « Is Self Special? A Critical Review of Evidence from Experimental Psychology and Cognitive Neuroscience ». *Psychological Bulletin* 131 (1): 76-97. doi:10.1037/0033-2909.131.1.76.
- Gill-Thwaites, Helen. 2006. « Lotteries, Loopholes and Luck: Misdiagnosis in the Vegetative State Patient ». *Brain Injury* 20 (13-14): 1321-28.
- Glass, I., L. Sazbon, et Z. Groswasser. 1998. « Mapping "Cognitive" Event-Related Potentials in Prolonged Postcoma Unawareness State ». *Clinical EEG (electroencephalography)* 29 (1): 19-30.
- Goldberg, Ilan I., Michal Harel, et Rafael Malach. 2006. « When the Brain Loses Its Self: Prefrontal Inactivation during Sensorimotor Processing ». *Neuron* 50 (2): 329-39. doi:10.1016/j.neuron.2006.03.015.
- Golland, Yulia, Shlomo Bentin, Hagar Gelbard, Yoav Benjamini, Ruth Heller, Yuval Nir, Uri Hasson, et Rafael Malach. 2007. « Extrinsic and Intrinsic Systems in the Posterior Cortex of the Human Brain Revealed during Natural Sensory Stimulation ». *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)* 17 (4): 766-77. doi:10.1093/cercor/bhk030.
- Gottselig, J. M., C. L. Bassetti, et P. Achermann. 2002. « Power and Coherence of Sleep Spindle Frequency Activity Following Hemispheric Stroke ». *Brain: A Journal of Neurology* 125 (Pt 2): 373-83.
- Greicius, Michael D., Ben Krasnow, Allan L. Reiss, et Vinod Menon. 2003. « Functional Connectivity in the Resting Brain: A Network Analysis of the Default Mode Hypothesis ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 100 (1): 253-58. doi:10.1073/pnas.0135058100.
- Guérit, Jean-Michel, et Emile-Christian Laterre. 1993. *Les potentiels évoqués*. Paris, France.
- Guérit, J. M., D. Verougstraete, M. de Tourtchaninoff, D. Debatisse, et C. Witdoeck. 1999. « ERPs Obtained with the Auditory Oddball Paradigm in Coma and Altered States of Consciousness: Clinical Relationships, Prognostic Value, and Origin of Components ». *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 110 (7): 1260-69.
- Gusnard, D. A., et M. E. Raichle. 2001a. « Searching for a Baseline: Functional Imaging and the Resting Human Brain ». *Nature Reviews. Neuroscience* 2 (10): 685-94. doi:10.1038/35094500.
- . 2001b. « Searching for a Baseline: Functional Imaging and the Resting Human Brain ». *Nature Reviews. Neuroscience* 2 (10): 685-94. doi:10.1038/35094500.
- Halgren, E., P. Baudena, J. M. Clarke, G. Heit, C. Liégeois, P. Chauvel, et A. Musolino. 1995. « Intracerebral Potentials to Rare Target and Distractor Auditory and Visual Stimuli. I. Superior Temporal Plane and Parietal Lobe ». *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 94 (3): 191-220.
- Hansotia, P., P. Gottschalk, P. Green, et D. Zais. 1981. « Spindle Coma: Incidence, Clinicopathologic Correlates, and Prognostic Value ». *Neurology* 31 (1): 83-87.
- Harris, D. P., et J. W. Hall. 1990. « Feasibility of Auditory Event-Related Potential Measurement in Brain Injury Rehabilitation ». *Ear and Hearing* 11 (5): 340-50.
- Hartmann, W. M., et A. Wittenberg. 1996. « On the Externalization of Sound Images ». *The Journal of the Acoustical Society of America* 99 (6): 3678-88.
- Haupt, Walter F., Gunter Pawlik, et Alexander Thiel. 2006. « Initial and Serial Evoked Potentials in Cerebrovascular Critical Care Patients ». *Journal of Clinical*

- Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society 23 (5): 389-94. doi:10.1097/01.wnp.0000223454.04161.cf.
- He, Jiang-Hong, Yi Yang, Yi Zhang, Si-You Qiu, Zhen-Yu Zhou, Yuan-Yuan Dang, Yi-Wu Dai, Yi-Jun Liu, et Ru-Xiang Xu. 2014. « Hyperactive External Awareness against Hypoactive Internal Awareness in Disorders of Consciousness Using Resting-State Functional MRI: Highlighting the Involvement of Visuo-Motor Modulation ». *NMR in Biomedicine* 27 (8): 880-86. doi:10.1002/nbm.3130.
- Hetland, Lois. 2000. « Listening to Music Enhances Spatial-Temporal Reasoning: Evidence for the “Mozart Effect” ». *Journal of Aesthetic Education* 34 (3/4): 105-48. doi:10.2307/3333640.
- Hillyard, S. A., R. F. Hink, V. L. Schwent, et T. W. Picton. 1973. « Electrical Signs of Selective Attention in the Human Brain ». *Science (New York, N.Y.)* 182 (4108): 177-80.
- Hobson, J. Allan, et Edward F. Pace-Schott. 2002. « The Cognitive Neuroscience of Sleep: Neuronal Systems, Consciousness and Learning ». *Nature Reviews. Neuroscience* 3 (9): 679-93. doi:10.1038/nrn915.
- Iber, C, S Ancoli-Israel, AL Jr Chesson, et SF Quan. 2007. *The AASM manual for scoring sleep and associated events: rules, terminology and technical specifications*. Wetchester, IL: American Academy of Sleep Medicine.
- Isono, Mitsuo, Yukihiro Wakabayashi, Minoru Fujiki M, Tohru Kamida, et Hidenori Kobayashi. 2002. « Sleep Cycle in Patients in a State of Permanent Unconsciousness ». *Brain Injury* 16 (8): 705-12. doi:10.1080/02699050210127303.
- Jagger, J., J. A. Jane, et R. Rimel. 1983. « The Glasgow Coma Scale: To Sum or Not to Sum? » *Lancet (London, England)* 2 (8341): 97.
- Janata, Petr. 2009a. « The Neural Architecture of Music-Evoked Autobiographical Memories ». *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)* 19 (11): 2579-94. doi:10.1093/cercor/bhp008.
- . 2009b. « The Neural Architecture of Music-Evoked Autobiographical Memories ». *Cerebral Cortex (New York, N.Y.: 1991)* 19 (11): 2579-94. doi:10.1093/cercor/bhp008.
- Jennett, B., G. Teasdale, et R. Knill-Jones. 1975. « Prognosis after Severe Head Injury ». *Ciba Foundation Symposium*, no 34: 309-24.
- Kampf, A., E. Schmutzhard, G. Franz, B. Pfausler, H. P. Haring, H. Ulmer, S. Felber, S. Golaszewski, et F. Aichner. 1998. « Prediction of Recovery from Post-Traumatic Vegetative State with Cerebral Magnetic-Resonance Imaging ». *Lancet (London, England)* 351 (9118): 1763-67. doi:10.1016/S0140-6736(97)10301-4.
- Kane, N. M., S. H. Curry, S. R. Butler, et B. H. Cummins. 1993. « Electrophysiological Indicator of Awakening from Coma ». *Lancet (London, England)* 341 (8846): 688.
- Kane, N. M., S. H. Curry, C. A. Rowlands, A. R. Manara, T. Lewis, T. Moss, B. H. Cummins, et S. R. Butler. 1996. « Event-Related Potentials--Neurophysiological Tools for Predicting Emergence and Early Outcome from Traumatic Coma ». *Intensive Care Medicine* 22 (1): 39-46.
- Kaplan, P. W., D. Genoud, T. W. Ho, et P. Jallon. 2000. « Clinical Correlates and Prognosis in Early Spindle Coma ». *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 111 (4): 584-90.
- Knauff, Markus, Thomas Fangmeier, Christian C. Ruff, et P. N. Johnson-Laird. 2003. « Reasoning, Models, and Images: Behavioral Measures and Cortical Activity ». *Journal of Cognitive Neuroscience* 15 (4): 559-73. doi:10.1162/089892903321662949.
- Koelsch, Stefan. 2009. « A Neuroscientific Perspective on Music Therapy ». *Annals of the New York Academy of Sciences* 1169 (juillet): 374-84. doi:10.1111/j.1749-6632.2009.04592.x.
- . 2010. « Towards a Neural Basis of Music-Evoked Emotions ». *Trends in Cognitive Sciences* 14 (3): 131-37. doi:10.1016/j.tics.2010.01.002.
- . 2014. « Brain Correlates of Music-Evoked Emotions ». *Nature Reviews. Neuroscience* 15 (3): 170-80. doi:10.1038/nrn3666.
- Koenig, Matthew A., John L. Holt, Thomas Ernst, Steven D. Buchthal, Kazuma Nakagawa, Victor A. Stenger, et Linda Chang. 2014. « MRI Default Mode Network Connectivity

- Is Associated with Functional Outcome after Cardiopulmonary Arrest ». *Neurocritical Care* 20 (3): 348-57. doi:10.1007/s12028-014-9953-3.
- Kosslyn, Stephen M. 1980. *Image and Mind*. Harvard University Press.
- Kosslyn, Stephen Michael, et Olivier Koenig. 1992. *Wet Mind: The New Cognitive Neuroscience*. Simon and Schuster.
- Kotchoubey, B., S. Lang, G. Mezger, D. Schmalohr, M. Schneck, A. Semmler, V. Bostanov, et N. Birbaumer. 2005. « Information Processing in Severe Disorders of Consciousness: Vegetative State and Minimally Conscious State ». *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 116 (10): 2441-53. doi:10.1016/j.clinph.2005.03.028.
- Kotchoubey, Boris, Susanne Merz, Simone Lang, Alexandra Markl, Friedemann Müller, Tao Yu, et Christian Schwarzbauer. 2013. « Global Functional Connectivity Reveals Highly Significant Differences between the Vegetative and the Minimally Conscious State ». *Journal of Neurology* 260 (4): 975-83. doi:10.1007/s00415-012-6734-9.
- Kotz, Sonja A., Yves D. von Cramon, et Angela D. Friederici. 2005. « On the Role of Phonological Short-Term Memory in Sentence Processing: ERP Single Case Evidence on Modality-Specific Effects ». *Cognitive Neuropsychology* 22 (8): 931-58. doi:10.1080/02643290442000400.
- Kutas, M., et S. A. Hillyard. 1980. « Reading Senseless Sentences: Brain Potentials Reflect Semantic Incongruity ». *Science (New York, N.Y.)* 207 (4427): 203-5.
- Laird, Angela R., P. Mickle Fox, Simon B. Eickhoff, Jessica A. Turner, Kimberly L. Ray, D. Reese McKay, David C. Glahn, Christian F. Beckmann, Stephen M. Smith, et Peter T. Fox. 2011. « Behavioral Interpretations of Intrinsic Connectivity Networks ». *Journal of Cognitive Neuroscience* 23 (12): 4022-37. doi:10.1162/jocn_a_00077.
- Lancioni, Giulio E., Andrea Bosco, Marta Olivetti Belardinelli, Nirbhay N. Singh, Mark F. O'Reilly, et Jeff Sigafoos. 2010. « An Overview of Intervention Options for Promoting Adaptive Behavior of Persons with Acquired Brain Injury and Minimally Conscious State ». *Research in Developmental Disabilities* 31 (6): 1121-34. doi:10.1016/j.ridd.2010.06.019.
- Landsness, Eric, Marie-Aurélié Bruno, Quentin Noirhomme, Brady Riedner, Olivia Gosseries, Caroline Schnakers, Marcello Massimini, Steven Laureys, Giulio Tononi, et Mélanie Boly. 2011. « Electrophysiological Correlates of Behavioural Changes in Vigilance in Vegetative State and Minimally Conscious State ». *Brain: A Journal of Neurology* 134 (Pt 8): 2222-32. doi:10.1093/brain/awr152.
- Laureys, S., M. E. Faymonville, C. Degueldre, G. D. Fiore, P. Damas, B. Lambermont, N. Janssens, et al. 2000. « Auditory Processing in the Vegetative State ». *Brain: A Journal of Neurology* 123 (Pt 8) (août): 1589-1601.
- Laureys, S., M. E. Faymonville, P. Peigneux, P. Damas, B. Lambermont, G. Del Fiore, C. Degueldre, et al. 2002. « Cortical Processing of Noxious Somatosensory Stimuli in the Persistent Vegetative State ». *NeuroImage* 17 (2): 732-41.
- Laureys, S., C. Lemaire, P. Maquet, C. Phillips, et G. Franck. 1999. « Cerebral Metabolism during Vegetative State and after Recovery to Consciousness ». *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 67 (1): 121.
- Laureys, S., F. Perrin, M.-E. Faymonville, C. Schnakers, M. Boly, V. Bartsch, S. Majerus, G. Moonen, et P. Maquet. 2004. « Cerebral Processing in the Minimally Conscious State ». *Neurology* 63 (5): 916-18.
- Laureys, Steven, Gastone G. Celesia, Francois Cohadon, Jan Lavrijsen, José León-Carrión, Walter G. Sannita, Leon Sazbon, et al. 2010. « Unresponsive Wakefulness Syndrome: A New Name for the Vegetative State or Apallic Syndrome ». *BMC Medicine* 8: 68. doi:10.1186/1741-7015-8-68.
- Laureys, Steven, Adrian M. Owen, et Nicholas D. Schiff. 2004. « Brain Function in Coma, Vegetative State, and Related Disorders ». *The Lancet. Neurology* 3 (9): 537-46. doi:10.1016/S1474-4422(04)00852-X.
- Ledoux, D., S. Piret, P. Boveroux, M. -A. Bruno, A. Vanhauzenhuyse, P. Damas, G. Moonen, et S. Laureys. 2008. « Les échelles d'évaluation des états de conscience altérée ». *Réanimation* 17 (7): 695-701. doi:10.1016/j.reaurg.2008.07.004.
- Lew, Henry L., Sureyya Dikmen, Jefferson Slimp, Nancy Temkin, Eun Ha Lee, David Newell, et Lawrence R. Robinson. 2003. « Use of Somatosensory-Evoked Potentials and

- Cognitive Event-Related Potentials in Predicting Outcomes of Patients with Severe Traumatic Brain Injury ». *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation / Association of Academic Physiatrists* 82 (1): 53-61; quiz 62-64, 80. doi:10.1097/01.PHM.0000043771.90606.81.
- Liégeois-Chauvel, C., J. M. Badier, P. Marquis, et P. Chauvel. 1994. « Evoked Potentials Recorded from the Auditory Cortex in Man: Evaluation and Topography of the Middle Latency Components ». *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 92 (3): 204-14.
- Logi, F., C. Fischer, L. Murri, et F. Mauguière. 2003. « The Prognostic Value of Evoked Responses from Primary Somatosensory and Auditory Cortex in Comatose Patients ». *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 114 (9): 1615-27.
- Lombardi, Francesco, Mariangela Taricco, Antonio De Tanti, Elena Telaro, et Alessandro Liberati. 2002. « Sensory Stimulation of Brain-Injured Individuals in Coma or Vegetative State: Results of a Cochrane Systematic Review ». *Clinical Rehabilitation* 16 (5): 464-72.
- Lopez, Maria R., Roy Freeman, et Donald Schomer. 2002. « Spindle Coma Secondary to Vasovagal Syncope ». *Epilepsy & Behavior: E&B* 3 (3): 289-91.
- Lou, Hans C., Bruce Luber, Michael Crupain, Julian P. Keenan, Markus Nowak, Troels W. Kjaer, Harold A. Sackeim, et Sarah H. Lisanby. 2004. « Parietal Cortex and Representation of the Mental Self ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 101 (17): 6827-32. doi:10.1073/pnas.0400049101.
- Luauté, Jacques, Catherine Fischer, Patrice Adeleine, Dominique Morlet, Laurence Tell, et Dominique Boisson. 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. doi:10.1016/j.apmr.2004.08.011.
- Lu, Jing, Hua Yang, Xingxing Zhang, Hui He, Cheng Luo, et Dezhong Yao. 2015. « The Brain Functional State of Music Creation: An fMRI Study of Composers ». *Scientific Reports* 5: 12277. doi:10.1038/srep12277.
- Luyt, Charles-Edouard, Damien Galanaud, Vincent Perlbarg, Audrey Vanhauzenhuyse, Robert D. Stevens, Rajiv Gupta, Hortense Besancenot, et al. 2012. « Diffusion Tensor Imaging to Predict Long-Term Outcome after Cardiac Arrest: A Bicentric Pilot Study ». *Anesthesiology* 117 (6): 1311-21. doi:10.1097/ALN.0b013e318275148c.
- Lycan, W. G. 1991. *Mind and Cognition*. Wiley-Blackwell.
- Magee, Wendy L. 2005. « Music Therapy with Patients in Low Awareness States: Approaches to Assessment and Treatment in Multidisciplinary Care ». *Neuropsychological Rehabilitation* 15 (3-4): 522-36. doi:10.1080/09602010443000461.
- . 2007. « Development of a Music Therapy Assessment Tool for Patients in Low Awareness States ». *NeuroRehabilitation* 22 (4): 319-24.
- Majerus, Steve, Helen Gill-Thwaites, Keith Andrews, et Steven Laureys. 2005. « Behavioral Evaluation of Consciousness in Severe Brain Damage ». *Progress in Brain Research* 150: 397-413. doi:10.1016/S0079-6123(05)50028-1.
- Majerus, Steve, Martial Vanr De Linden, et Agnes Shiel. 2000. « Wessex Head Injury Matrix and Glasgow/Glasgow-Liege Coma Scale: A Validation and Comparison Study ». *Neuropsychological Rehabilitation* 10 (2): 167-84. doi:10.1080/096020100389237.
- Malinowska, Urszula, Camille Chatelle, Marie-Aurélie Bruno, Quentin Noirhomme, Steven Laureys, et Piotr J. Durka. 2013. « Electroencephalographic Profiles for Differentiation of Disorders of Consciousness ». *Biomedical Engineering Online* 12: 109. doi:10.1186/1475-925X-12-109.
- Mason, Malia F., Michael I. Norton, John D. Van Horn, Daniel M. Wegner, Scott T. Grafton, et C. Neil Macrae. 2007. « Wandering Minds: The Default Network and Stimulus-Independent Thought ». *Science (New York, N.Y.)* 315 (5810): 393-95. doi:10.1126/science.1131295.
- McNamara, Patrick, Patricia Johnson, Deirdre McLaren, Erica Harris, Catherine Beauharnais, et Sanford Auerbach. 2010. « REM and NREM Sleep Mentation ». *International Review of Neurobiology* 92: 69-86. doi:10.1016/S0074-7742(10)92004-7.

- Merleau-Ponty. 1945. *Phénoménologie de la perception*. Bibliothèque des idées. Librairie Gallimard.
- Monti, Martin M., Audrey Vanhauzenhuyse, Martin R. Coleman, Melanie Boly, John D. Pickard, Luaba Tshibanda, Adrian M. Owen, et Steven Laureys. 2010. « Willful Modulation of Brain Activity in Disorders of Consciousness ». *The New England Journal of Medicine* 362 (7): 579-89. doi:10.1056/NEJMoa0905370.
- Moreno, Sylvain, Ellen Bialystok, Raluca Barac, E. Glenn Schellenberg, Nicholas J. Cepeda, et Tom Chau. 2011. « Short-Term Music Training Enhances Verbal Intelligence and Executive Function ». *Psychological Science* 22 (11): 1425-33. doi:10.1177/0956797611416999.
- Moskopp, D., C. Stähle, et H. Wassmann. 1995. « Problems of the Glasgow Coma Scale with Early Intubated Patients ». *Neurosurgical Review* 18 (4): 253-57.
- Näätänen, R., et T. Picton. 1987. « The N1 Wave of the Human Electric and Magnetic Response to Sound: A Review and an Analysis of the Component Structure ». *Psychophysiology* 24 (4): 375-425.
- Naccache, Lionel. 2006. *Nouvel inconscient (Le): Freud, le Christophe Colomb des neurosciences*. Odile Jacob.
- Naccache, Lionel, Louis Puybasset, Raphaël Gaillard, Emilie Serve, et Jean-Claude Willer. 2005. « Auditory Mismatch Negativity Is a Good Predictor of Awakening in Comatose Patients: A Fast and Reliable Procedure ». *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 116 (4): 988-89. doi:10.1016/j.clinph.2004.10.009.
- Nakamura, K., R. Kawashima, M. Sugiura, T. Kato, A. Nakamura, K. Hatano, S. Nagumo, et al. 2001. « Neural Substrates for Recognition of Familiar Voices: A PET Study ». *Neuropsychologia* 39 (10): 1047-54.
- Nakayama, N., A. Okumura, J. Shinoda, T. Nakashima, et T. Iwama. 2006. « Relationship between Regional Cerebral Metabolism and Consciousness Disturbance in Traumatic Diffuse Brain Injury without Large Focal Lesions: An FDG-PET Study with Statistical Parametric Mapping Analysis ». *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 77 (7): 856-62. doi:10.1136/jnnp.2005.080523.
- Nantais, Kristin M., et E. Glenn Schellenberg. 1999. « The Mozart Effect: An Artifact of Preference ». *Psychological Science* 10 (4): 370-73. doi:10.1111/1467-9280.00170.
- Newcombe, Virginia, Doris Chatfield, Joanne Outtrim, Sarah Vowler, Anne Manktelow, Justin Cross, Daniel Scoffings, et al. 2011. « Mapping Traumatic Axonal Injury Using Diffusion Tensor Imaging: Correlations with Functional Outcome ». *PloS One* 6 (5): e19214. doi:10.1371/journal.pone.0019214.
- Nogueira de Melo, A., G. L. Krauss, et E. Niedermeyer. 1990. « Spindle Coma: Observations and Thoughts ». *Clinical EEG (electroencephalography)* 21 (3): 151-61.
- Northoff, Georg, Alexander Heinzl, Moritz de Greck, Felix Bermppohl, Henrik Dobrowolny, et Jaak Panksepp. 2006a. « Self-Referential Processing in Our Brain--a Meta-Analysis of Imaging Studies on the Self ». *NeuroImage* 31 (1): 440-57. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.12.002.
- . 2006b. « Self-Referential Processing in Our Brain--a Meta-Analysis of Imaging Studies on the Self ». *NeuroImage* 31 (1): 440-57. doi:10.1016/j.neuroimage.2005.12.002.
- Norton, L., R. M. Hutchison, G. B. Young, D. H. Lee, M. D. Sharpe, et S. M. Mirsattari. 2012. « Disruptions of Functional Connectivity in the Default Mode Network of Comatose Patients ». *Neurology* 78 (3): 175-81. doi:10.1212/WNL.0b013e31823fed61.
- Ochsner, Kevin N., Kyle Knierim, David H. Ludlow, Josh Hanelin, Tara Ramachandran, Gary Glover, et Sean C. Mackey. 2004. « Reflecting upon Feelings: An fMRI Study of Neural Systems Supporting the Attribution of Emotion to Self and Other ». *Journal of Cognitive Neuroscience* 16 (10): 1746-72. doi:10.1162/0898929042947829.
- O'Kelly, Julian, L. James, R. Palaniappan, J. Taborin, J. Fachner, et W. L. Magee. 2013. « Neurophysiological and Behavioral Responses to Music Therapy in Vegetative and Minimally Conscious States ». *Frontiers in Human Neuroscience* 7: 884. doi:10.3389/fnhum.2013.00884.
- Okumura, Yuka, Yoshitaka Asano, Shunsuke Takenaka, Seisuke Fukuyama, Shingo Yonezawa, Yukinori Kasuya, et Jun Shinoda. 2014. « Brain Activation by Music in

- Patients in a Vegetative or Minimally Conscious State Following Diffuse Brain Injury ». *Brain Injury* 28 (7): 944-50. doi:10.3109/02699052.2014.888477.
- Oujamaa, L., A. Marquer, G. Francony, P. Davoine, A. Chrispin, J.-F. Payen, et D. Pérennou. 2012. « Intérêt d'une rééducation précoce pour les patients neurologiques ». *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* 31 (10): e253-63. doi:10.1016/j.annfar.2012.08.005.
- Owen, Adrian M., Martin R. Coleman, Melanie Boly, Matthew H. Davis, Steven Laureys, et John D. Pickard. 2006. « Detecting Awareness in the Vegetative State ». *Science (New York, N.Y.)* 313 (5792): 1402. doi:10.1126/science.1130197.
- Owen, Adrian M., Martin R. Coleman, David K. Menon, Ingrid S. Johnsrude, Jennifer M. Rodd, Matthew H. Davis, Karen Taylor, et John D. Pickard. 2005. « Residual Auditory Function in Persistent Vegetative State: A Combined PET and fMRI Study ». *Neuropsychological Rehabilitation* 15 (3-4): 290-306. doi:10.1080/09602010443000579.
- Pereira, Carlos Silva, João Teixeira, Patrícia Figueiredo, João Xavier, São Luís Castro, et Elvira Brattico. 2011a. « Music and Emotions in the Brain: Familiarity Matters ». *PloS One* 6 (11): e27241. doi:10.1371/journal.pone.0027241.
- . 2011b. « Music and Emotions in the Brain: Familiarity Matters ». *PloS One* 6 (11): e27241. doi:10.1371/journal.pone.0027241.
- Peretz, Isabelle, et Robert J. Zatorre. 2005. « Brain Organization for Music Processing ». *Annual Review of Psychology* 56: 89-114. doi:10.1146/annurev.psych.56.091103.070225.
- Perrin, Fabien, Hélène Bastuji, et Luis Garcia-Larrea. 2002. « Detection of Verbal Discordances during Sleep ». *Neuroreport* 13 (10): 1345-49.
- Perrin, Fabien, Maïté Castro, Barbara Tillmann, et Jacques Luauté. 2015a. « Promoting the Use of Personally Relevant Stimuli for Investigating Patients with Disorders of Consciousness ». *Frontiers in Psychology* 6: 1102. doi:10.3389/fpsyg.2015.01102.
- . 2015b. « Promoting the Use of Personally Relevant Stimuli for Investigating Patients with Disorders of Consciousness ». *Frontiers in Psychology* 6: 1102. doi:10.3389/fpsyg.2015.01102.
- Perrin, Fabien, Pierre Maquet, Philippe Peigneux, Perrine Ruby, Christian Degueldre, Evelyne Balteau, Guy Del Fiore, Gustave Moonen, André Luxen, et Steven Laureys. 2005a. « Neural Mechanisms Involved in the Detection of Our First Name: A Combined ERPs and PET Study ». *Neuropsychologia* 43 (1): 12-19. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2004.07.002.
- . 2005b. « Neural Mechanisms Involved in the Detection of Our First Name: A Combined ERPs and PET Study ». *Neuropsychologia* 43 (1): 12-19. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2004.07.002.
- Perrin, Fabien, Caroline Schnakers, Manuel Schabus, Christian Degueldre, Serge Goldman, Serge Brédart, Marie-Elisabeth Faymonville, et al. 2006. « Brain Response to One's Own Name in Vegetative State, Minimally Conscious State, and Locked-in Syndrome ». *Archives of Neurology* 63 (4): 562-69. doi:10.1001/archneur.63.4.562.
- Picard, Laurence, Francis Eustache, et Pascale Piolino. 2009. « De La Mémoire épisodique à La Mémoire Autobiographique: Approche Développementale ». *L'Année Psychologique* 109 (02): 197. doi:10.4074/S0003503309002012.
- Picton, T. W. 1992. « The P300 Wave of the Human Event-Related Potential ». *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society* 9 (4): 456-79.
- Picton, T. W., S. A. Hillyard, H. I. Krausz, et R. Galambos. 1974. « Human Auditory Evoked Potentials. I. Evaluation of Components ». *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 36 (2): 179-90.
- Pinku, Guy, et Joseph Tzelgov. 2006. « Consciousness of the Self (COS) and Explicit Knowledge ». *Consciousness and Cognition* 15 (4): 655-61. doi:10.1016/j.concog.2005.10.001.
- Piolino, Pascale, Béatrice Desgranges, Karim Benali, et Francis Eustache. 2002. « Episodic and Semantic Remote Autobiographical Memory in Ageing ». *Memory (Hove, England)* 10 (4): 239-57. doi:10.1080/09658210143000353.

- Piolino, Pascale, Béatrice Desgranges, et Francis Eustache. 2000. *La mémoire autobiographique : théorie et pratique*. Neuropsychologie. Solal.
- Plailly, Jane, Barbara Tillmann, et Jean-Pierre Royet. 2007. « The Feeling of Familiarity of Music and Odors: The Same Neural Signature? » *Cerebral Cortex* (New York, N.Y.: 1991) 17 (11): 2650-58. doi:10.1093/cercor/bhl173.
- Plum, Fred, et Jerome B. Posner. 1982. *The Diagnosis of Stupor and Coma*. Oxford University Press.
- Premack, David, et Guy Woodruff. 1978. « Does the chimpanzee have a theory of mind? » *Behavioral and Brain Sciences* 1 (04): 515-26. doi:10.1017/S0140525X00076512.
- Püttgen, H. Adrian, et Romergryko Geocadin. 2007. « Predicting Neurological Outcome Following Cardiac Arrest ». *Journal of the Neurological Sciences* 261 (1-2): 108-17. doi:10.1016/j.jns.2007.04.041.
- Qin, Pengmin, Yijun Liu, Jinfu Shi, Yuzhi Wang, Niall Duncan, Qiyong Gong, Xuchu Weng, et Georg Northoff. 2012. « Dissociation between Anterior and Posterior Cortical Regions during Self-Specificity and Familiarity: A Combined fMRI-Meta-Analytic Study ». *Human Brain Mapping* 33 (1): 154-64. doi:10.1002/hbm.21201.
- Qin, Pengmin, et Georg Northoff. 2011. « How Is Our Self Related to Midline Regions and the Default-Mode Network? » *NeuroImage* 57 (3): 1221-33. doi:10.1016/j.neuroimage.2011.05.028.
- Raichle, M. E., A. M. MacLeod, A. Z. Snyder, W. J. Powers, D. A. Gusnard, et G. L. Shulman. 2001. « A Default Mode of Brain Function ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 98 (2): 676-82. doi:10.1073/pnas.98.2.676.
- Rämä, Pia, Kristiina Relander-Syrjänen, Juha Ohman, Aki Laakso, Risto Näätänen, et Teija Kujala. 2010. « Semantic Processing in Comatose Patients with Intact Temporal Lobes as Reflected by the N400 Event-Related Potential ». *Neuroscience Letters* 474 (2): 88-92. doi:10.1016/j.neulet.2010.03.012.
- Rappaport, M., K. L. McCandless, W. Pond, et M. C. Krafft. 1991. « Passive P300 Response in Traumatic Brain Injury Patients ». *The Journal of Neuropsychiatry and Clinical Neurosciences* 3 (2): 180-85.
- Rauscher, F. H., G. L. Shaw, et K. N. Ky. 1993. « Music and Spatial Task Performance ». *Nature* 365 (6447): 611. doi:10.1038/365611a0.
- Rechtschaffen, A, et A Kales. 1968. *A manual of standardized terminology, techniques and scoring system for sleep stages of human subjects*. US Government Printing Office, US Public Health Service.
- Rigaux, P., et C. Kiefer. 2003. « [Indications, effectiveness and tolerance of the rehabilitation techniques aimed at improving recovery of awareness following a traumatic brain injury] ». *Annales De Réadaptation Et De Médecine Physique: Revue Scientifique De La Société Française De Rééducation Fonctionnelle De Réadaptation Et De Médecine Physique* 46 (5): 219-26.
- Rissman, Jesse, James C. Eliassen, et Sheila E. Blumstein. 2003. « An Event-Related FMRI Investigation of Implicit Semantic Priming ». *Journal of Cognitive Neuroscience* 15 (8): 1160-75. doi:10.1162/089892903322598120.
- Robinson, Lawrence R., Paula J. Micklesen, David L. Tirschwell, et Henry L. Lew. 2003. « Predictive Value of Somatosensory Evoked Potentials for Awakening from Coma ». *Critical Care Medicine* 31 (3): 960-67. doi:10.1097/01.CCM.0000053643.21751.3B.
- Rochat, Philippe. 2003. « Five Levels of Self-Awareness as They Unfold Early in Life ». *Consciousness and Cognition* 12 (4): 717-31.
- Rohaut, Benjamin, Frédéric Faugeras, Nicolas Chausson, Jean-Rémi King, Imen El Karoui, Laurent Cohen, et Lionel Naccache. 2015. « Probing ERP Correlates of Verbal Semantic Processing in Patients with Impaired Consciousness ». *Neuropsychologia* 66 (janvier): 279-92. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2014.10.014.
- Rosanova, Mario, Olivia Gosseries, Silvia Casarotto, Mélanie Boly, Adenauer G. Casali, Marie-Aurélié Bruno, Maurizio Mariotti, et al. 2012. « Recovery of Cortical Effective Connectivity and Recovery of Consciousness in Vegetative Patients ». *Brain: A Journal of Neurology* 135 (Pt 4): 1308-20. doi:10.1093/brain/awr340.
- Rumelhart, D, et J. L. Mc Lelland. 1987. *Parrallel Distributed Processing*. MIT Press.

- Rutgers, D. R., P. Fillard, G. Paradot, M. Tadié, P. Lasjaunias, et D. Ducreux. 2008. « Diffusion Tensor Imaging Characteristics of the Corpus Callosum in Mild, Moderate, and Severe Traumatic Brain Injury ». *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 29 (9): 1730-35. doi:10.3174/ajnr.A1213.
- Sacks, Oliver. 2006. « The Power of Music ». *Brain: A Journal of Neurology* 129 (Pt 10): 2528-32. doi:10.1093/brain/awl234.
- Salimpoor, Valorie N., Mitchel Benovoy, Gregory Longo, Jeremy R. Cooperstock, et Robert J. Zatorre. 2009. « The Rewarding Aspects of Music Listening Are Related to Degree of Emotional Arousal ». *PloS One* 4 (10): e7487. doi:10.1371/journal.pone.0007487.
- Saper, Clifford B., Thomas E. Scammell, et Jun Lu. 2005. « Hypothalamic Regulation of Sleep and Circadian Rhythms ». *Nature* 437 (7063): 1257-63. doi:10.1038/nature04284.
- Särkämö, Teppo, Elina Pihko, Sari Laitinen, Anita Forsblom, Seppo Soynila, Mikko Mikkonen, Taina Autti, et al. 2010. « Music and Speech Listening Enhance the Recovery of Early Sensory Processing after Stroke ». *Journal of Cognitive Neuroscience* 22 (12): 2716-27. doi:10.1162/jocn.2009.21376.
- Särkämö, Teppo, Mari Tervaniemi, Sari Laitinen, Anita Forsblom, Seppo Soynila, Mikko Mikkonen, Taina Autti, et al. 2008. « Music Listening Enhances Cognitive Recovery and Mood after Middle Cerebral Artery Stroke ». *Brain: A Journal of Neurology* 131 (Pt 3): 866-76. doi:10.1093/brain/awn013.
- Satoh, M., K. Takeda, K. Nagata, E. Shimosegawa, et S. Kuzuhara. 2006. « Positron-Emission Tomography of Brain Regions Activated by Recognition of Familiar Music ». *AJNR. American Journal of Neuroradiology* 27 (5): 1101-6.
- Schellenberg,. 2006. « Exposure to music: The truth about the consequences ». In *The child as musician: A handbook of musical development*, 111-34. New York, NY, US: Oxford University Press.
- Schellenberg, E. Glenn. 2006. *Exposure to Music: The Truth about the Consequences*. Oxford University Press. zotero://attachment/323/.
- Schiff, N. D., D. Rodriguez-Moreno, A. Kamal, K. H. S. Kim, J. T. Giacino, F. Plum, et J. Hirsch. 2005. « fMRI Reveals Large-Scale Network Activation in Minimally Conscious Patients ». *Neurology* 64 (3): 514-23. doi:10.1212/01.WNL.0000150883.10285.44.
- Schnakers, Caroline, Steve Majerus, Joseph Giacino, Audrey Vanhauzenhuyse, Marie-Aurelie Bruno, Melanie Boly, Gustave Moonen, et al. 2008. « A French Validation Study of the Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R) ». *Brain Injury* 22 (10): 786-92. doi:10.1080/02699050802403557.
- Schnakers, Caroline, Audrey Vanhauzenhuyse, Joseph Giacino, Manfredi Ventura, Melanie Boly, Steve Majerus, Gustave Moonen, et Steven Laureys. 2009. « Diagnostic Accuracy of the Vegetative and Minimally Conscious State: Clinical Consensus versus Standardized Neurobehavioral Assessment ». *BMC Neurology* 9: 35. doi:10.1186/1471-2377-9-35.
- Schnakers, C., F. Perrin, M. Schabus, S. Majerus, D. Ledoux, P. Damas, M. Boly, et al. 2008. « Voluntary Brain Processing in Disorders of Consciousness ». *Neurology* 71 (20): 1614-20. doi:10.1212/01.wnl.0000334754.15330.69.
- Schoenle, Paul W., et W. Witzke. 2004. « How Vegetative Is the Vegetative State? Preserved Semantic Processing in VS Patients--Evidence from N 400 Event-Related Potentials ». *NeuroRehabilitation* 19 (4): 329-34.
- Schorr, Barbara, Winfried Schlee, Marion Arndt, Dorothée Lulé, Iris-Tatjana Kolassa, Alex Lopez-Rolon, Alexander Lopez-Rolon, et Andreas Bender. 2015. « Stability of Auditory Event-Related Potentials in Coma Research ». *Journal of Neurology* 262 (2): 307-15. doi:10.1007/s00415-014-7561-y.
- Seel, Ronald T., Mark Sherer, John Whyte, Douglas I. Katz, Joseph T. Giacino, Amy M. Rosenbaum, Flora M. Hammond, et al. 2010. « Assessment Scales for Disorders of Consciousness: Evidence-Based Recommendations for Clinical Practice and Research ». *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 91 (12): 1795-1813. doi:10.1016/j.apmr.2010.07.218.

- Seger, Carol A., Maria Stone, et Julian P. Keenan. 2004. « Cortical Activations during Judgments about the Self and an Other Person ». *Neuropsychologia* 42 (9): 1168-77. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2004.02.003.
- Sharon, Haggai, Yotam Pasternak, Eti Ben Simon, Michal Gruberger, Nir Giladi, Ben Zion Krimchanski, David Hassin, et Talma Hendler. 2013. « Emotional Processing of Personally Familiar Faces in the Vegetative State ». *PloS One* 8 (9): e74711. doi:10.1371/journal.pone.0074711.
- Shiel, A., S. A. Horn, B. A. Wilson, M. J. Watson, M. J. Campbell, et D. L. McLellan. 2000. « The Wessex Head Injury Matrix (WHIM) Main Scale: A Preliminary Report on a Scale to Assess and Monitor Patient Recovery after Severe Head Injury ». *Clinical Rehabilitation* 14 (4): 408-16.
- Shulman, G. L., J. A. Fiez, M. Corbetta, R. L. Buckner, F. M. Miezin, M. E. Raichle, et S. E. Petersen. 1997. « Common Blood Flow Changes across Visual Tasks: II. Decreases in Cerebral Cortex ». *Journal of Cognitive Neuroscience* 9 (5): 648-63. doi:10.1162/jocn.1997.9.5.648.
- Signorino, M., S. D'Acunto, F. Angeleri, et P. Pietropaoli. 1995. « Eliciting P300 in Comatose Patients ». *Lancet (London, England)* 345 (8944): 255-56.
- Silber, Michael H., Sonia Ancoli-Israel, Michael H. Bonnet, Sudhansu Chokroverty, Madeleine M. Grigg-Damberger, Max Hirshkowitz, Sheldon Kapen, et al. 2007. « The Visual Scoring of Sleep in Adults ». *Journal of Clinical Sleep Medicine: JCSM: Official Publication of the American Academy of Sleep Medicine* 3 (2): 121-31.
- Silva, S., X. Alacoque, O. Fourcade, K. Samii, P. Marque, R. Woods, J. Mazziotta, F. Chollet, et I. Loubinoux. 2010. « Wakefulness and Loss of Awareness: Brain and Brainstem Interaction in the Vegetative State ». *Neurology* 74 (4): 313-20. doi:10.1212/WNL.ob013e3181cbcd96.
- Smolensky, Paul. 1988. « On the proper treatment of connectionism ». *Behavioral and Brain Sciences* 11 (01): 1-23. doi:10.1017/S0140525X00052432.
- Soddu, Andrea, Audrey Vanhauzenhuysse, Mohamed Ali Bahri, Marie-Aurelie Bruno, Mélanie Boly, Athena Demertzi, Jean-Flory Tshibanda, et al. 2012. « Identifying the Default-Mode Component in Spatial IC Analyses of Patients with Disorders of Consciousness ». *Human Brain Mapping* 33 (4): 778-96. doi:10.1002/hbm.21249.
- Soto, David, María J. Funes, Azucena Guzmán-García, Tracy Warbrick, Pia Rotshtein, et Glyn W. Humphreys. 2009a. « Pleasant Music Overcomes the Loss of Awareness in Patients with Visual Neglect ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 106 (14): 6011-16. doi:10.1073/pnas.0811681106.
- . 2009b. « Pleasant Music Overcomes the Loss of Awareness in Patients with Visual Neglect ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 106 (14): 6011-16. doi:10.1073/pnas.0811681106.
- Sousa, Luiz Carlos A. de, Benedicto O. Colli, Marcelo R. T. Piza, Sady S. da Costa, Marcus Ferez, et Marco Lavrador. 2007. « Auditory Brainstem Response: Prognostic Value in Patients with a Score of 3 on the Glasgow Coma Scale ». *Otology & Neurotology: Official Publication of the American Otological Society, American Neurotology Society [and] European Academy of Otology and Neurotology* 28 (3): 426-28. doi:10.1097/MAO.ob013e3180326170.
- Squires, N. K., K. C. Squires, et S. A. Hillyard. 1975. « Two Varieties of Long-Latency Positive Waves Evoked by Unpredictable Auditory Stimuli in Man ». *Electroencephalography and Clinical Neurophysiology* 38 (4): 387-401.
- Staffen, W., M. Kronbichler, M. Aichhorn, A. Mair, et G. Ladurner. 2006. « Selective Brain Activity in Response to One's Own Name in the Persistent Vegetative State ». *Journal of Neurology, Neurosurgery, and Psychiatry* 77 (12): 1383-84. doi:10.1136/jnnp.2006.095166.
- Steppacher, Inga, Simon Eickhoff, Todor Jordanov, Michael Kaps, Wolfgang Witzke, et Johanna Kissler. 2013. « N400 Predicts Recovery from Disorders of Consciousness ». *Annals of Neurology* 73 (5): 594-602. doi:10.1002/ana.23835.
- Sugiura, Motoaki, Yuko Sassa, Hyeonjeong Jeong, Naoki Miura, Yuko Akitsuki, Kaoru Horie, Shigeru Sato, et Ryuta Kawashima. 2006. « Multiple Brain Networks for Visual Self-

- Recognition with Different Sensitivity for Motion and Body Part ». *NeuroImage* 32 (4): 1905-17. doi:10.1016/j.neuroimage.2006.05.026.
- Sutton, S., M. Braren, J. Zubin, et E. R. John. 1965. « Evoked-Potential Correlates of Stimulus Uncertainty ». *Science (New York, N.Y.)* 150 (3700): 1187-88.
- Svoboda, Eva, Margaret C. McKinnon, et Brian Levine. 2006a. « The Functional Neuroanatomy of Autobiographical Memory: A Meta-Analysis ». *Neuropsychologia* 44 (12): 2189-2208. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2006.05.023.
- . 2006b. « The Functional Neuroanatomy of Autobiographical Memory: A Meta-Analysis ». *Neuropsychologia* 44 (12): 2189-2208. doi:10.1016/j.neuropsychologia.2006.05.023.
- Synek, V. M. 1988. « Prognostically Important EEG Coma Patterns in Diffuse Anoxic and Traumatic Encephalopathies in Adults ». *Journal of Clinical Neurophysiology: Official Publication of the American Electroencephalographic Society* 5 (2): 161-74.
- Tasseau, F., J. Rome, E. Cuny, et E. Emery. 2002. « How can we define the modalities and clinical levels of coma to wakefulness? » *Annales De Réadaptation Et De Médecine Physique: Revue Scientifique De La Société Française De Rééducation Fonctionnelle De Réadaptation Et De Médecine Physique* 45 (8): 439-47.
- Taylor, Christine M., Vanessa H. Aird, Robyn L. Tate, et Michele H. Lammi. 2007. « Sequence of Recovery during the Course of Emergence from the Minimally Conscious State ». *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 88 (4): 521-25. doi:10.1016/j.apmr.2007.01.013.
- Teasdale, G. 1975. « Acute Impairment of Brain Function-1. Assessing "Conscious Level" ». *Nursing Times* 71 (24): 914-17.
- Teasdale, G., et B. Jennett. 1974. « Assessment of Coma and Impaired Consciousness. A Practical Scale ». *Lancet (London, England)* 2 (7872): 81-84.
- Teoh, L. S., J. R. Gowardman, P. D. Larsen, R. Green, et D. C. Galletly. 2000. « Glasgow Coma Scale: Variation in Mortality among Permutations of Specific Total Scores ». *Intensive Care Medicine* 26 (2): 157-61.
- Thaut, Michael H. 2010a. « Neurologic Music Therapy in Cognitive Rehabilitation ». *Music Perception: An Interdisciplinary Journal* 27 (4): 281-85. doi:10.1525/mp.2010.27.4.281.
- . 2010b. « Neurologic Music Therapy in Cognitive Rehabilitation ». *Music Perception: An Interdisciplinary Journal* 27 (4): 281-85. doi:10.1525/mp.2010.27.4.281.
- The Multi-Society Task Force on PVS. 1994. « Medical Aspects of the Persistent Vegetative State. » *The New England Journal of Medicine* 330 (22): 1572-79. doi:10.1056/NEJM199406023302206.
- Thibaut, Aurore, Marie-Aurélié Bruno, Camille Chatelle, Olivia Gosseries, Audrey Vanhauzenhuyse, Athena Demertzi, Caroline Schnakers, et al. 2012. « Metabolic Activity in External and Internal Awareness Networks in Severely Brain-Damaged Patients ». *Journal of Rehabilitation Medicine* 44 (6): 487-94. doi:10.2340/16501977-0940.
- Thompson, W. F., E. G. Schellenberg, et G. Husain. 2001. « Arousal, Mood, and the Mozart Effect ». *Psychological Science* 12 (3): 248-51.
- Tian, Lixia, Tianzi Jiang, Yong Liu, Chunshui Yu, Kun Wang, Yuan Zhou, Ming Song, et Kuncheng Li. 2007. « The Relationship within and between the Extrinsic and Intrinsic Systems Indicated by Resting State Correlational Patterns of Sensory Cortices ». *NeuroImage* 36 (3): 684-90. doi:10.1016/j.neuroimage.2007.03.044.
- Tulving, Endel. 1972. « Episodic and semantic memory ». In *Organization of memory*, New York: Academic Press, 381-402.
- . 2002. « Episodic Memory: From Mind to Brain ». *Annual Review of Psychology* 53: 1-25. doi:10.1146/annurev.psych.53.100901.135114.
- Tulving, E., D. L. Schacter, D. R. McLachlan, et M. Moscovitch. 1988. « Priming of Semantic Autobiographical Knowledge: A Case Study of Retrograde Amnesia ». *Brain and Cognition* 8 (1): 3-20.
- Tzovara, Athina, Andrea O. Rossetti, Lucas Spierer, Jeremy Grivel, Micah M. Murray, Mauro Oddo, et Marzia De Lucia. 2013. « Progression of Auditory Discrimination Based on

- Neural Decoding Predicts Awakening from Coma ». *Brain: A Journal of Neurology* 136 (Pt 1): 81-89. doi:10.1093/brain/aws264.
- Utevsky, Amanda V., David V. Smith, et Scott A. Huettel. 2014. « Precuneus Is a Functional Core of the Default-Mode Network ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 34 (3): 932-40. doi:10.1523/JNEUROSCI.4227-13.2014.
- Valente, M., F. Placidi, A. J. Oliveira, A. Bigagli, I. Morghen, R. Proietti, et G. L. Gigli. 2002. « Sleep Organization Pattern as a Prognostic Marker at the Subacute Stage of Post-Traumatic Coma ». *Clinical Neurophysiology: Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 113 (11): 1798-1805.
- Vanhaudenhuyse, Audrey, Athena Demertzi, Manuel Schabus, Quentin Noirhomme, Serge Bredart, Melanie Boly, Christophe Phillips, et al. 2011. « Two Distinct Neuronal Networks Mediate the Awareness of Environment and of Self ». *Journal of Cognitive Neuroscience* 23 (3): 570-78. doi:10.1162/jocn.2010.21488.
- Vanhaudenhuyse, Audrey, Steven Laureys, et Fabien Perrin. 2008. « Cognitive Event-Related Potentials in Comatose and Post-Comatose States ». *Neurocritical Care* 8 (2): 262-70. doi:10.1007/s12028-007-9016-0.
- Vanhaudenhuyse, Audrey, Quentin Noirhomme, Luaba J.-F. Tshibanda, Marie-Aurelie Bruno, Pierre Boveroux, Caroline Schnakers, Andrea Soddu, et al. 2010. « Default Network Connectivity Reflects the Level of Consciousness in Non-Communicative Brain-Damaged Patients ». *Brain: A Journal of Neurology* 133 (Pt 1): 161-71. doi:10.1093/brain/awp313.
- Varela, Francisco, Evan Thompson, et Eléonor Rosch. 1991. *L'inscription corporelle de l'esprit : Sciences cognitives et expérience humaine*. Seuil.
- Västfjäll, Daniel, Pontus Larsson, et Mendel Kleiner. 2002. « Emotion and Auditory Virtual Environments: Affect-Based Judgments of Music Reproduced with Virtual Reverberation Times ». *Cyberpsychology & Behavior: The Impact of the Internet, Multimedia and Virtual Reality on Behavior and Society* 5 (1): 19-32.
- Verger, J., S. Ruiz, B. Tillmann, M. Ben Romdhane, M. De Quelen, M. Castro, L. Tell, J. Luauté, et F. Perrin. 2014. « Beneficial effect of preferred music on cognitive functions in minimally conscious state patients ». *Revue Neurologique* 170 (11): 693-99. doi:10.1016/j.neurol.2014.06.005.
- Verleger, Rolf. 1988. « Event-related potentials and cognition: A critique of the context updating hypothesis and an alternative interpretation of P3 ». *Behavioral and Brain Sciences* 11 (03): 343-56. doi:10.1017/S0140525X00058015.
- Wang, Jun Yi, Khamid Bakhadirov, Michael D. Devous, Hervé Abdi, Roddy McColl, Carol Moore, Carlos D. Marquez de la Plata, et al. 2008. « Diffusion Tensor Tractography of Traumatic Diffuse Axonal Injury ». *Archives of Neurology* 65 (5): 619-26. doi:10.1001/archneur.65.5.619.
- Weiss, Anthony P., Cameron B. Ellis, Joshua L. Roffman, Steven Stufflebeam, Matti S. Hamalainen, Margaret Duff, Donald C. Goff, et Daniel L. Schacter. 2009. « Aberrant Frontoparietal Function during Recognition Memory in Schizophrenia: A Multimodal Neuroimaging Investigation ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 29 (36): 11347-59. doi:10.1523/JNEUROSCI.0617-09.2009.
- Weiss, Nicolas, Damien Galanaud, Alexandre Carpentier, Sophie Tezenas de Montcel, Lionel Naccache, Pierre Coriat, et Louis Puybasset. 2008. « A Combined Clinical and MRI Approach for Outcome Assessment of Traumatic Head Injured Comatose Patients ». *Journal of Neurology* 255 (2): 217-23. doi:10.1007/s00415-008-0658-4.
- Weiss, N., G. Mutlu, F. Essardy, C. Nacabal, C. Sauves, C. Bally, M. Houbert, et al. 2009. « The French version of the FOUR score: A new coma score ». *Revue Neurologique* 165 (10): 796-802. doi:10.1016/j.neurol.2009.01.045.
- Wijdicks, Eelco F. M., William R. Bamlet, Boby V. Maramattom, Edward M. Manno, et Robyn L. McClelland. 2005. « Validation of a New Coma Scale: The FOUR Score ». *Annals of Neurology* 58 (4): 585-93. doi:10.1002/ana.20611.
- Wijnen, V. J. M., G. J. M. van Boxtel, H. J. Eilander, et B. de Gelder. 2007. « Mismatch Negativity Predicts Recovery from the Vegetative State ». *Clinical Neurophysiology*:

- Official Journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology 118 (3): 597-605. doi:10.1016/j.clinph.2006.11.020.
- Working Party of the Royal College of Physicians of London. 2003. « The Vegetative State: Guidance on Diagnosis and Management ». *Clinical Medicine (London, England)* 3 (3): 249-54.
- Wyart, Valentin, et Catherine Tallon-Baudry. 2008. « Neural Dissociation between Visual Awareness and Spatial Attention ». *The Journal of Neuroscience: The Official Journal of the Society for Neuroscience* 28 (10): 2667-79. doi:10.1523/JNEUROSCI.4748-07.2008.
- Young, G. B., R. S. McLachlan, J. H. Kreeft, et J. D. Demelo. 1997. « An Electroencephalographic Classification for Coma ». *The Canadian Journal of Neurological Sciences. Le Journal Canadien Des Sciences Neurologiques* 24 (4): 320-25.
- Zatorre, Robert J., et Valorie N. Salimpoor. 2013. « From Perception to Pleasure: Music and Its Neural Substrates ». *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 110 Suppl 2 (juin): 10430-37. doi:10.1073/pnas.1301228110.
- Zatorre, Robert, et James McGill. 2005. « Music, the Food of Neuroscience? » *Nature* 434 (7031): 312-15. doi:10.1038/434312a.
- Zeman, A. 2001. « Consciousness ». *Brain: A Journal of Neurology* 124 (Pt 7): 1263-89.
- . 2005. « What in the World Is Consciousness? » *Progress in Brain Research* 150: 1-10. doi:10.1016/S0079-6123(05)50001-3.

ANNEXES

***I. Annexe 1 : questionnaire sur les
préférences musicales employé dans le
cadre de l'étude 1***

PRÉFÉRENCES MUSICALES

Pour améliorer la sensibilité du test, nous voudrions connaître les préférences musicales de votre proche qui est actuellement hospitalisé.

Si vous ne pouvez pas répondre ou si vous n'avez qu'une réponse partielle à une question, **ce n'est pas grave**, passez à la question suivante. Nous sommes conscients qu'il n'est pas toujours facile de décrire les préférences musicales d'un proche, c'est pourquoi il vous est demandé d'indiquer à côté de chacune de vos réponses dans quelle mesure vous êtes sûr(e) de cette dernière en cochant une des deux cases « Sûr(e) » ou « Pas sûr(e) ». **Merci pour votre participation.**

Quelles sont ses 5 chansons/morceaux préféré(e)s ? Merci de les classer par ordre de préférence (1 = préféré(e) ; 5 = un peu moins) et d'indiquer aussi le nom du compositeur ou de l'artiste (interprète, groupe...). Si possible, indiquez des morceaux de différents genres musicaux.

- | | | |
|---------|---------------------------------|-------------------------------------|
| 1-..... | Sûr(e) <input type="checkbox"/> | Pas sûr(e) <input type="checkbox"/> |
| 2-..... | Sûr(e) <input type="checkbox"/> | Pas sûr(e) <input type="checkbox"/> |
| 3-..... | Sûr(e) <input type="checkbox"/> | Pas sûr(e) <input type="checkbox"/> |
| 4-..... | Sûr(e) <input type="checkbox"/> | Pas sûr(e) <input type="checkbox"/> |
| 5-..... | Sûr(e) <input type="checkbox"/> | Pas sûr(e) <input type="checkbox"/> |

Quels sont ses 5 artistes préférés ? Merci de les classer par ordre de préférence (1 = préféré ; 5 = un peu moins) et d'indiquer aussi, si vous le pouvez, un ou des albums préférés(s).

- | | | |
|---------|---------------------------------|-------------------------------------|
| 1-..... | Sûr(e) <input type="checkbox"/> | Pas sûr(e) <input type="checkbox"/> |
| 2-..... | Sûr(e) <input type="checkbox"/> | Pas sûr(e) <input type="checkbox"/> |
| 3-..... | Sûr(e) <input type="checkbox"/> | Pas sûr(e) <input type="checkbox"/> |
| 4-..... | Sûr(e) <input type="checkbox"/> | Pas sûr(e) <input type="checkbox"/> |
| 5-..... | Sûr(e) <input type="checkbox"/> | Pas sûr(e) <input type="checkbox"/> |

Quels sont ses styles musicaux préférés (chanson, rock, classique, jazz, etc.) ? Merci de les classer par ordre de préférence (1 = préféré ; 5 = un peu moins).

- | | | |
|---------|---------------------------------|-------------------------------------|
| 1-..... | Sûr(e) <input type="checkbox"/> | Pas sûr(e) <input type="checkbox"/> |
| 2-..... | Sûr(e) <input type="checkbox"/> | Pas sûr(e) <input type="checkbox"/> |
| 3-..... | Sûr(e) <input type="checkbox"/> | Pas sûr(e) <input type="checkbox"/> |
| 4-..... | Sûr(e) <input type="checkbox"/> | Pas sûr(e) <input type="checkbox"/> |
| 5-..... | Sûr(e) <input type="checkbox"/> | Pas sûr(e) <input type="checkbox"/> |

Est-il ou est-elle : droitier(ère) gaucher(ère) ambidextre vous ne savez pas

***II. Annexe 2 : questionnaire sur les
préférences musicales employé dans le
cadre de l'étude 2***

Bonjour,

Nous réalisons habituellement des tests qui évaluent les capacités d'éveil des patients. Nous souhaiterions présenter de la musique au même moment que ces tests car des recherches récentes montrent que la présentation de musiques familières pourrait améliorer les performances cérébrales.

Nous voudrions donc connaître les préférences musicales de votre proche qui est actuellement hospitalisé.

Si vous ne pouvez pas répondre ou si vous n'avez qu'une réponse partielle à une question, ce n'est pas grave, passez à la question suivante.

Nous sommes conscients qu'il n'est pas toujours facile de décrire les préférences musicales d'un proche, c'est pourquoi il vous est demandé d'indiquer à côté de chacune de vos réponses dans quelle mesure vous êtes sûr(e) de cette dernière, en cochant une des deux cases « Sûr(e) » ou « Pas sûr(e) ».

A votre avis, quelles sont ses 5 chansons ou morceaux préférés. Merci de les classer par ordre de préférence (1 = préféré ; 5 = un peu moins) et d'indiquer aussi, si vous le pouvez, le nom du compositeur ou de l'artiste (interprète, groupe musical...). Si possible, indiquez des morceaux de différents genres musicaux.

1 : Sûr(e) Pas sûr(e)
2 : Sûr(e) Pas sûr(e)
3 : Sûr(e) Pas sûr(e)
4 : Sûr(e) Pas sûr(e)
5 : Sûr(e) Pas sûr(e)

A votre avis, quels sont ses 5 artistes préférés. Merci de les classer par ordre de préférence (1 = préféré ; 5 = un peu moins) et d'indiquer aussi, si vous le pouvez, un ou des albums préférés.

1 : Sûr(e) Pas sûr(e)
2 : Sûr(e) Pas sûr(e)
3 : Sûr(e) Pas sûr(e)
4 : Sûr(e) Pas sûr(e)
5 : Sûr(e) Pas sûr(e)

A votre avis, quels sont ses 2 styles musicaux préférés (chanson, rock, classique, jazz, etc). Merci de les classer par ordre de préférence (1 = préféré ; 2 = un peu moins).

1 : Sûr(e) Pas sûr(e)
2 : Sûr(e) Pas sûr(e)

Est-il ou est-elle : droitier(ère) gaucher(ère) ambidextre vous ne savez pas

Est-ce que votre proche a un surnom ou diminutif ? Oui Non

Si oui, quel est son surnom ou diminutif ?

Si oui, est-ce que ses proches l'appellent TOUS par ce surnom ou diminutif ? Oui Non

Parmi les prénoms suivants, y en a-t-il qui lui soient très familiers ? Merci de faire une croix à côté des prénoms très familiers et de préciser qui ils sont pour lui/elle (ami, père, etc.).

Kévin	Bruno	Martine	Chantal(e)	Laurent
Pascal(e)	Romain	Sandrine	Corinne	Brigitte
David	Eric	Nicole	Annie	
Guillaume	Antoine	Christelle	Léa	

MERCI DE VOTRE AIDE

***III. Annexe 3 : questionnaire sur les
préférences musicales et les
compositions du sujet employé dans le
cadre de l'étude 3***

Questionnaire - Préférences musicales

Pour notre étude, nous voudrions connaître vos préférences musicales de manière plus détaillée. Merci de prendre le temps de compléter ce questionnaire.

Quelles sont vos 8 *chansons préférées* (si possible, celles qui ont une importance particulière pour vous) ?

Merci de les classer par ordre de préférence (1 = préférée ; 8 = un peu moins) et d'indiquer le nom du compositeur ou de l'artiste (interprète, groupe musical...). Si possible, indiquez des morceaux de différents genres musicaux.

- 1 :
- 2 :
- 3 :
- 4 :
- 5 :
- 6 :
- 7 :
- 8 :

Quels sont vos 5 *artistes préférés* ?

Merci de les classer par ordre de préférence (1 = préféré ; 5 = un peu moins) et d'indiquer, si vous le pouvez, un ou des albums préférés.

- 1 :
- 2 :
- 3 :
- 4 :
- 5 :

Quels sont vos *styles musicaux préférés* (chanson, rock, classique, jazz, etc.).

Merci de les classer par ordre de préférence (1 = préféré ; 5 = un peu moins).

- 1 :
- 2 :
- 3 :
- 4 :
- 5 :

Indiquez ci-dessous les titres de vos *compositions musicales* que vous apporterez en enregistrement.

Merci de les classer par ordre de préférence (1 = préférée ; 8 = un peu moins).

- 1 :
- 2 :
- 3 :
- 4 :
- 5 :
- 6 :
- 7 :
- 8 :

***IV. Annexe 4 : article de Verger et al.,
2014***



Disponible en ligne sur

ScienceDirect
www.sciencedirect.com

Elsevier Masson France

EM|consulte
www.em-consulte.com



Mémoire

Effets bénéfiques de la musique préférée sur les capacités cognitives des patients en état de conscience minimale

Beneficial effect of preferred music on cognitive functions in minimally conscious state patients

J. Verger^{a,b}, S. Ruiz^{a,b}, B. Tillmann^a, M. Ben Romdhane^b, M. De Quelen^b, M. Castro^a, L. Tell^b, J. Luauté^{b,c}, F. Perrin^{a,*}

^aÉquipe cognition auditive et psychoacoustique, université Lyon 1, CNRS UMR5292, inserm U1028, centre de recherche en neurosciences de Lyon, 50 avenue Tony-Garnier, 69366 Lyon cedex 07, France

^bService de médecine physique et de réadaptation, hôpital Henry Gabrielle, 20, route de Vourles, 69230 Saint Genis Laval, France

^cÉquipe IMPACT, inserm U1028, université Lyon 1, CNRS UMR5292, centre de recherche en neurosciences de Lyon, 16, avenue du Doyen-Lépine, 69675 Bron cedex, France



INFO ARTICLE

Historique de l'article :

Reçu le 4 décembre 2013

Reçu sous la forme révisée le
7 mars 2014

Accepté le 5 juin 2014

Disponible sur Internet le
5 octobre 2014

Mots clés :

État de conscience minimale

Musique

Fonctions cognitives

Coma Recovery Scale-Revised

Keywords:

Minimally conscious state

Music

RÉSUMÉ

De rares études de cas suggèrent un effet bénéfique de la musique chez les patients ayant un trouble de conscience mais la portée de ces résultats est limitée en raison de l'absence de mesure quantifiée et de condition contrôle. L'objectif de ce travail était de comparer les effets de la musique à celui d'un son continu sur le comportement relationnel de patients en état de conscience minimale (ECM). Les réponses comportementales de six patients ont été évaluées une fois par semaine, pendant quatre semaines, à l'aide d'items de l'échelle de récupération du coma (CRS-R) dans deux conditions : précédée de la musique préférée du patient ou précédée d'un son continu (condition contrôle). L'analyse qualitative et quantitative des résultats montre que sur les dix-huit passations effectuées, douze (66,6 %) donnent un meilleur résultat dans la condition musique que dans la condition contrôle. Ce nouveau protocole de recherche suggère donc que la musique préférée a un effet bénéfique sur les capacités cognitives des patients en ECM. Les résultats suggèrent également que la plasticité cérébrale peut être favorisée en plaçant les patients dans un contexte autobiographique. L'augmentation du nombre de patients permettra de valider l'hypothèse d'un effet bénéfique de la musique sur la récupération cognitive.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

* Auteur correspondant.

Adresse e-mail : fabien.perrin@univ-lyon1.fr (F. Perrin).

<http://dx.doi.org/10.1016/j.neurol.2014.06.005>

0035-3787/© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Cognitive abilities
Coma Recovery Scale-Revised

ABSTRACT

Several studies have shown that music can boost cognitive functions in normal and brain-damaged subjects. A few studies have suggested a beneficial effect of music in patients with a disorder of consciousness but it is difficult to conclude since they did not use quantified measures and a control condition/group. The aim of the present study was to compare the effect of music to that of a continuous sound on the relational behavior of patients in a minimally conscious state (MCS). Behavioral responses of six MCS patients were evaluated using items from the Coma Recovery Scale-Revised. Weekly evaluation sessions were carried out, over four weeks, under two conditions: following the presentation of either the patient's preferred music, or following a continuous sound (control condition). Qualitative and quantitative analyses showed that twelve of the eighteen sessions (66.6%) showed a better result for the music condition than for the control condition. This new protocol suggests that preferred music has a beneficial effect on the cognitive abilities of MCS patients. The results further suggest that cerebral plasticity may be enhanced in autobiographical (emotional and familiar) contexts. These findings should now be further extended with an increased number of patients to further validate the hypothesis of the beneficial effect of music on cognitive recovery.

© 2014 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

1. Introduction

L'état de conscience minimale (ECM) est un trouble de la conscience qui fait suite à une période de coma puis à un état végétatif, ou syndrome d'éveil non-répondant [1]. Il se caractérise par la présence de signes comportementaux inconstants mais reproductibles en faveur d'un état conscient [2]. Récemment, il a été proposé une sous-catégorisation en fonction de la complexité du comportement des patients [3]. L'ECM- fait référence à des patients avec des réponses comportementales de bas niveau comme par exemple la poursuite visuelle, la localisation à la stimulation nociceptive ou des réponses émotionnelles (sourires, pleurs...) adaptées au contexte. L'ECM+ concerne des patients ayant des réponses comportementales de plus haut niveau comme la réponse à une demande ou des verbalisations intelligibles. On considère qu'il y a émergence de l'ECM lorsque le patient est capable d'utiliser un système de communication de manière constante et fonctionnelle et/ou plusieurs objets de la vie courante de manière adéquate [2].

Un des enjeux cliniques auprès des patients en ECM est d'améliorer leurs capacités communicationnelles. Des techniques de stimulation sensorielle ont été utilisées depuis de nombreuses années pour favoriser l'éveil et la reprise de conscience après le coma. Au plan théorique, ces travaux reposent sur la prévention de la déprivation sensorielle dont certains travaux ont montré les effets délétères sur les capacités perceptives et cognitives [4]. L'autre argument repose sur les résultats d'expérimentations animales ayant montré qu'un environnement enrichi favorise les capacités d'apprentissage, la mémoire et plus généralement la plasticité cérébrale (pour une revue voir [5]). Une revue de littérature a été réalisée dans le cadre de la conférence de consensus de 2002 sur la prise en charge du traumatisme crânien du coma à l'éveil [6] ainsi qu'une revue *Cochrane* [7]. Globalement, le niveau de preuve en faveur d'un effet bénéfique des

programmes de stimulations intensives multi-sensorielles sur l'éveil de coma est faible. Les résultats décevants de ces approches pourraient être liés à des phénomènes d'habituation ou de fatigue dont on connaît l'importance chez le patient cérébro-lésé. Le concept de régulation sensorielle utilise préférentiellement des stimuli ayant un caractère saillant et signifiant en alternance avec des plages de repos [8]. Cette approche, qui peut prendre des formes variables selon les services qui prennent en charge des patients au stade de l'éveil, est privilégiée dans la pratique.

La musique a une place particulière parmi les stimulations sensorielles en raison des effets observés chez des sujets sains et des patients cérébro-lésés. En effet, l'écoute musicale améliorerait l'humeur des patients ayant été victimes d'un accident vasculaire cérébral et permettrait une meilleure récupération cognitive dans les domaines de la mémoire, de l'attention et du langage [9]. De même, l'écoute préalable de la musique préférée par rapport à une musique non appréciée pourrait améliorer les performances visuo-attentionnelles de patients héminégligents [10]. L'écoute musicale induit un effet émotionnel et augmenterait le niveau d'éveil du participant [11]. En outre, une étude récente a montré que la musique diminue le niveau d'anxiété chez des patients hospitalisés en réanimation [12].

Chez les patients ayant un trouble de conscience, la musique pourrait également améliorer le niveau d'éveil et la communication en agissant à plusieurs niveaux : effets du tempo et de la mélodie ; effets sur la mémoire autobiographique et les émotions ; facteur stimulant de la plasticité cérébrale ; facteur de lien social. Formisano et al. [13] observent une amélioration en termes d'initiative psychomotrice et d'interaction avec l'environnement chez 34 patients en ECM depuis une durée moyenne de 52 jours, après des séances de stimulation musicale. Magee [14] décrit le cas d'une patiente de 50 ans considérée en état végétatif dans les suites d'une encéphalopathie anoxique. Des séances de musique ont

permis d'améliorer son expression et sa communication : réponses émotionnelles reproductibles se manifestant par une modification de la mimique du visage. Chez cette patiente, la musique a permis de reconsidérer le diagnostic d'état végétatif en ECM. Si ces résultats sont très intéressants, il faut toutefois les considérer avec prudence car l'absence de mesures quantifiées et de groupe (ou condition) témoin limite la portée des résultats (voir aussi [15]).

L'objectif de la présente étude était de comparer les effets de la musique à celui d'un son continu sur le comportement relationnel de patients en ECM. Les réponses comportementales de six patients ont été évaluées une fois par semaine, pendant quatre semaines, à l'aide d'items de l'échelle de récupération du coma (CRS-R) dans deux conditions : précédée de la musique préférée du patient, ou précédée d'un son continu (condition contrôle).

2. Matériel et méthode

2.1. Patients

Six patient(e)s cérébro-lésés en état de conscience minimale, d'âge moyen de 40 ans ($\pm 10,46$ ans), ont été sélectionnés (voir détails cliniques dans le [Tableau 1](#)). Ils/elles avaient un score inférieur à douze sur l'échelle de Glasgow (Glasgow Coma Scale, GCS) et ne souffraient pas d'agitation neuro-végétative ni d'une instabilité médicale. Les patients ne possédaient pas de déficience sensorielle importante, telle que la surdité ou la

c c t . Cette étude a été conduite avec l'accord des familles, en suivant les recommandations de la déclaration d'Helsinki, et faisait partie d'un projet de recherche plus général qui a reçu un avis favorable du comité éthique local (CPP Sud Est II, n  2012-036-2).

2.2. Protocole expérimental

Le ou la patient(e)  tait vu lors d'une première session d'environ quinze minutes durant laquelle la passation complète de l'échelle d'évaluation du coma (Coma Recovery Scale-Revised, CRS-R)  tait réalisée (voir score global dans le [Tableau 1](#)). Sur la base du résultat à la CRS-R, mais aussi à partir des observations de l'équipe clinique et plus particulièrement des orthophonistes, l'item de l'échelle qui semblait être le plus pertinent pour une évaluation future de l'évolution du patient était choisi (voir items sélectionnés dans le [Tableau 1](#)). Il n'était pas envisageable de choisir le même item pour tous les patient(e)s du fait de la variabilité des déficits fonctionnels (certains avec déficits moteurs, d'autres plutôt verbaux, etc.). Parallèlement, un questionnaire sur les préférences musicales du patient était transmis aux proches du ou de la patient(e). Les réponses au questionnaire ont permis de sélectionner 5 minutes de musiques préférées (extraits de 2 morceaux).

Une session d'évaluation de l'item était constituée de 2 conditions ([Fig. 1](#)). Dans la condition musique, l'évaluation était précédée de 5 minutes de musique préférée. Dans la condition contrôle, l'évaluation était précédée de 5 minutes

Tableau 1 – Données cliniques des patients.

Patient N�/sexe	âge (années)	Durée après entrée (mois)	�tiologie	IRM ou scanner	Diagnostic	Score global à la CRS-R	Item sélectionné de la CRS-R
1/F	41	12	Accident vasculaire cérébral	Hématomes thalamiques et du tronc cérébral gauche, calcifications noyaux gris centraux et cervelet	ECM+	10/23	Communication
2/H	27	6	Traumatisme crânien	Lésions bilatérales orbito-frontales médianes	ECM+	11/23	Mouvement systématique (fonction auditive)
3/H	35	36	Traumatisme crânien	Lésions bilatérales du tronc cérébral, du thalamus gauche et du cortex temporo-occipital gauche	ECM+	15/23	Communication
4/F	46	18	Encéphalopathie anoxique	Lésions bilatérales diffuses : tronc cérébral, noyaux gris centraux, cortex occipital et temporal	ECM+	7/23	Communication
5/F	32	2	Encéphalopathie anoxique	Lésions bilatérales du tronc cérébral, des noyaux gris centraux et cortex temporal médian, lésions corticales diffuses	ECM+	10/23	Poursuite visuelle
6/F	59	12	Accident vasculaire cérébral	Lésions bilatérales orbito-frontales médianes et pré-frontales dorsales médianes, du cervelet gauche et du cortex pariétal droit	ECM-	0/23	Mouvement systématique (fonction auditive)

F : femme ; H : homme ; ECM :  tat de conscience minimale ; durée après entrée : nombre de mois entre l'entrée dans le service et la première passation de la présente étude ; CRS-R :  chelle d'évaluation du coma.

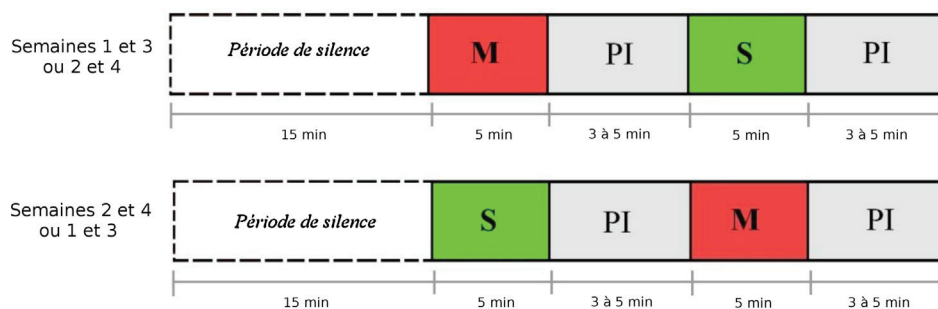


Fig. 1 – Protocole expérimental. Une session d'évaluation est réalisée chaque semaine pendant 4 semaines. Une session est constituée d'une période de silence suivie d'une condition musicale et d'une condition contrôle (son) : l'item de la CSR-R sélectionné (PI) est évalué après la présentation de la musique préférée (M) et après celle d'un son continu (S). L'ordre des conditions est alterné entre les semaines (1, 2, 3 et 4) et entre les patients.

d'un son continu (ne ressemblant pas du tout à de la musique mais avec des caractéristiques fréquentielles et d'enveloppe spectro-temporelle proches de celles de la musique). Chacune des deux conditions était précédée d'un temps calme de 15 minutes. Pour les 2 premiers patients (P1, P2), le temps de stimulation auditive était d'une minute et les deux conditions étaient effectuées à une heure d'intervalle.

Une session d'évaluation a été réalisée une fois par semaine, durant quatre semaines (exceptés pour les patients P3 et P5 pour lesquels l'évaluation n'a pu être faite que sur trois semaines), le même jour, à la même heure et par la même expérimentatrice. L'ordre de présentation des conditions contrôle et musique était alterné entre les sessions/semaines et entre les patients.

2.3. Analyse des données

Le score obtenu à l'item, ainsi que le temps de réponse chronométré (le délai entre la fin de la consigne et le début de la réponse), constituaient les données quantitatives. Les temps de réaction de P5 ne sont pas rapportés car il n'a pas été possible de mesurer spécifiquement la poursuite visuelle (item retenu chez ce patient). Pour chaque item, les observations qualitatives ont été converties en scores qualitatifs : ouverture des yeux = 3, éveil attentionnel = 2, sourire = 1. L'observation « ouverture des yeux » prenait en compte la fermeture ou non des paupières du patient, mais aussi la qualité de son regard et son orientation vers l'expérimentateur. L'observation « éveil attentionnel » prenait en compte le degré d'implication du patient dans l'échange ainsi que la clarté des réponses obtenues dans l'évaluation.

Un premier groupe d'analyses a permis d'étudier, pour chaque patient, l'effet général de la condition, indépendamment de la session/semaine. Les résultats des scores obtenus à l'item ont été moyennés (mesures de chaque session/semaine) pour chaque patient et chaque condition, puis convertis en pourcentage de réussite par rapport à la valeur maximale possible à l'item (Fig. 2a). Les résultats des temps de réponse ont été moyennés (mesures de chaque session/semaine) pour chaque patient et chaque condition (Fig. 2b). Les scores qualitatifs ont été moyennés pour chaque patient et condition (mesures de chaque session/semaine), et convertis

en pourcentage par rapport au score maximal possible (Fig. 2c).

Un second groupe d'analyses a permis d'observer, pour chaque patient, l'effet plus spécifique de la condition à travers les quatre semaines (Fig. 2d). À chaque session et pour chaque patient, les trois données (score item, temps de réaction, score qualitatif) ont été traduites en 5 degrés d'influence par session possible : +2 lorsque les trois données étaient en faveur de la condition musique, +1 lorsque deux des données étaient en faveur de la condition musique, 0 lorsqu'il n'a pas été possible de trancher entre les deux conditions, -1 lorsque deux des données étaient en faveur de la condition contrôle, -2 lorsque les trois données étaient en faveur de la condition contrôle.

Il n'a pas été possible de rapporter les résultats de P6, diagnostiquée EPR-, car aucune réponse adaptée à l'item n'a été observée. Seules quelques données qualitatives en faveur de la musique ont été observées (calme, ouverture de yeux) ; elles ne sont pas rapportées dans les résultats.

3. Résultats

Les scores quantitatifs obtenus (Fig. 2a) ont montré des pourcentages de réussite supérieurs après la condition musique (comparativement à la condition contrôle) pour quatre patients sur cinq. Seuls les résultats de P1 étaient légèrement favorables à la condition contrôle. De la même façon, l'analyse qualitative (Fig. 2c) a mis en évidence de meilleurs résultats après la condition musique pour tous les patients sauf P1, pour lequel la qualité des réponses ne variait pas selon les conditions. Enfin, la moyenne des temps de réponses (Fig. 2b) était inférieure après la condition musique pour trois patients sur quatre. Dans le cas de P2, les temps de réponses après l'écoute de la musique étaient équivalents à ceux obtenus pour la condition contrôle.

L'analyse de l'effet de la musique à travers les (3 ou) 4 sessions/semaine a montré que sur les dix-huit passations effectuées, douze (66,6 %) étaient en faveur de la condition musique (Fig. 2d). Dans 11,1 % des cas, la condition musique donnait le même résultat que la condition contrôle et dans 22,2 % des cas les résultats étaient meilleurs pour la condition contrôle.

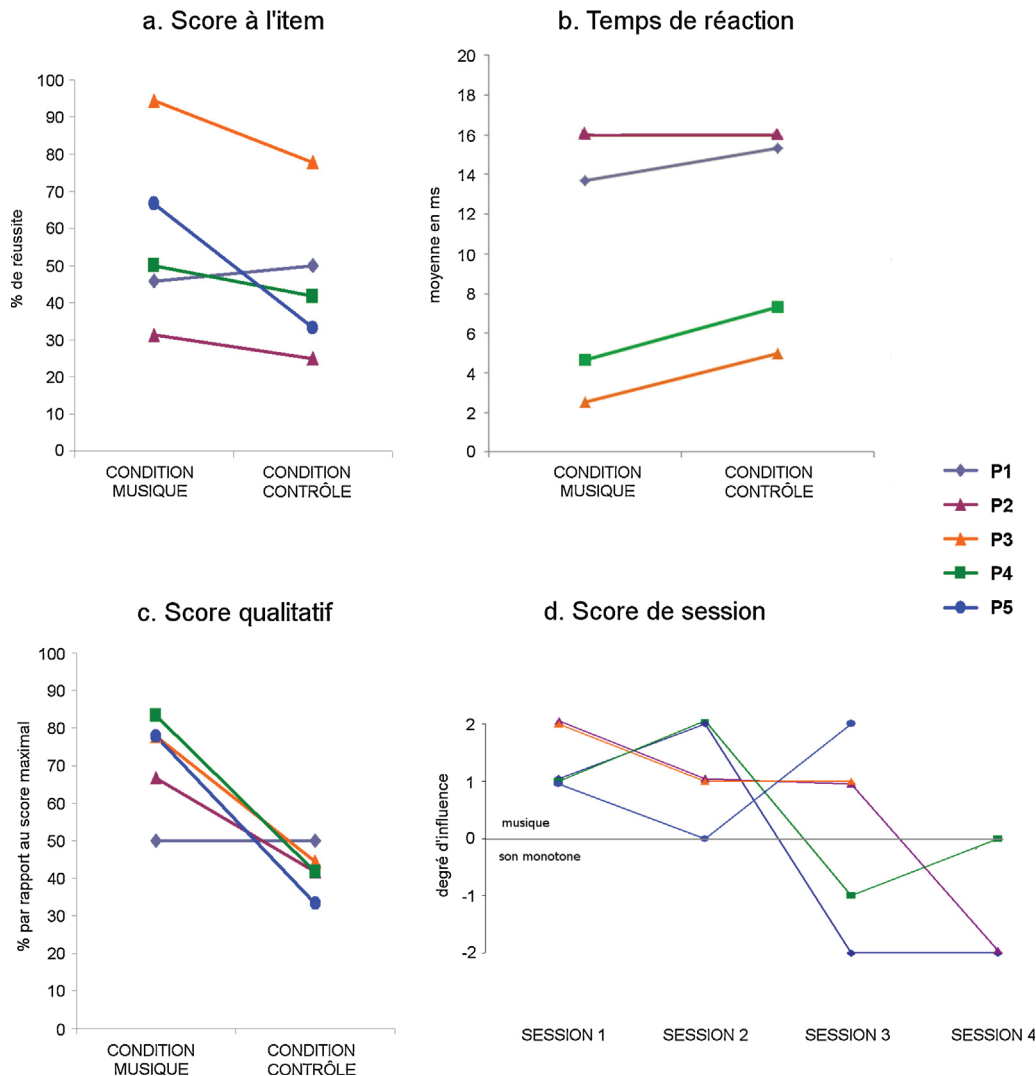


Fig. 2 – Résultats : a : score moyen à l'item (exprimé en pourcentage de réussite) pour les deux conditions (musique, contrôle) et pour chaque patient (P1 à P5) ; b : temps de réaction moyen (en ms) à l'item pour les deux conditions et pour chaque patient (absence de données pour P5) ; c : score qualitatif (ouverture des yeux = 3, éveil attentionnel = 2, sourire = 1) moyen (exprimé en pourcentage par rapport au score maximal possible) pour les deux conditions et pour chaque patient ; d : degré d'influence (calculé à partir des 3 données précédentes) de la musique ou du son monotone à travers les 3 ou 4 sessions d'évaluation.

Tous patients confondus, les meilleurs scores ont été obtenus pour la condition musique durant les deux premières semaines (Fig. 2d) : 9 sessions sur 10 (90 %) étaient en faveur de la musique, aucune session en faveur de la condition contrôle. En prenant en considération les trois premières semaines, ce pourcentage passait à 80 % (12 sessions sur 15, 2 sessions en faveur de la condition contrôle).

4. Discussion

Les résultats de cette étude suggèrent que la présentation préalable de musique améliore la réponse (quantitative et/ou qualitative) à l'item sélectionné, par rapport à une même évaluation précédée d'un son continu (condition contrôle).

Lorsque les résultats étaient analysés de façon globale, patient par patient et indépendamment de la session, une amélioration de la réponse à l'item était observée après la musique dans 66,6 % (douze sur dix-huit) des passations. Même si ces résultats sont à interpréter avec prudence, compte tenu du faible effectif, ils encouragent donc à adapter l'environnement sensoriel des patients avec un trouble de la conscience, notamment par l'utilisation de la musique.

Différentes caractéristiques de la musique sélectionnée pourraient expliquer les effets observés, notamment le tempo et les dimensions autobiographique et émotionnelle. Premièrement, les morceaux sélectionnés différaient par leur style musical et leur tempo. Par exemple, si la sélection faite pour P6 correspondait à deux chansons d'un tempo assez lent, les proches de P4 avaient choisi des musiques très rythmées et

mélodiquement joyeuses. Or, nous avons pu observer très peu de réactions et une absence totale de réponse chez P6, alors que P4 a développé un éveil bien prononcé à l'écoute de la musique, avec ouverture des yeux et sourire. Si cette simple comparaison ne permet pas de tirer de conclusions sur la pertinence des caractéristiques rythmiques de la musique choisie, d'autant plus que P6 présentait le diagnostic le plus péjoratif des patients enregistrés (MCS-), elle enjoint cependant à approfondir cette question. En effet, Gomez et Danuser [16] démontrent dans leur étude que le tempo, l'accentuation et l'articulation rythmique d'un morceau sont les paramètres induisant le plus de correspondances avec les mesures physiologiques et agiraient sur l'éveil des participants. De plus, les auteurs affirment que la complexité harmonique, la tonalité et l'articulation rythmique d'un morceau agiraient sur l'humeur du participant. Ceci est d'ailleurs en accord avec Schellenberg [17] qui suggère que la musique modifie l'humeur et l'éveil.

Deuxièmement, nous pouvons nous demander quel est l'impact des dimensions autobiographique et émotionnelle du morceau choisi sur les effets observés. En effet, il est possible que la musique préférée évoquait un souvenir et/ou déclenchait une émotion qui seraient responsables de la stimulation des fonctions cognitives du patient. Dans le cadre de la musicothérapie, ces aspects autobiographiques et/ou émotionnels de la musique ont déjà abordé. En effet, Magee [14] rapporte des réactions comportementales chez la patiente étudiée lorsqu'elle lui présentait des musiques jouées à la guitare (instrument pratiqué par le fils de la patiente) ou lorsqu'elle lui faisait écouter un morceau faisant référence à un souvenir avec son mari. Toutefois, en l'absence de condition contrôle, il est difficile de dissocier les effets provoqués par les différentes caractéristiques de la musique. Il faut donc envisager la possibilité que l'effet observé soit la conséquence d'un effet global du stimulus musical sur la cognition de la patiente. Il en est de même dans notre étude. Il serait donc intéressant, dans l'avenir, d'étudier plus spécifiquement le rôle joué par chacune des caractéristiques de la musique, en comparant des conditions dont les différences de caractéristiques sont plus fines : musique avec tempo rapide contre tempo lent (pour étudier l'effet du tempo), musique préférée contre non préférée (pour étudier l'effet de la préférence, c'est-à-dire de ce qui est apprécié), musique familière contre non familière (pour étudier l'effet de la familiarité, c'est-à-dire de ce qui a été déjà entendu et est représenté en mémoire à long terme), etc.

Par ailleurs, l'analyse qualitative suggère une diminution des performances à travers les quatre semaines d'enregistrement, c'est-à-dire un phénomène d'habituation. Il se traduit par l'apparition progressive, au cours des quatre semaines, de certains signes comportementaux, comme le détournement du regard ou des soupirs, et parfois même par une absence de réponse. Ce phénomène d'habituation a eu des conséquences sur les performances générales à l'item (en condition musique et en condition contrôle). Une diminution progressive des performances a été particulièrement observée pour P4 pour qui aucune réponse n'a été obtenue lors de la dernière passation (elle fuyait l'expérimentatrice du regard). La diminution des performances s'est répercutée sur les effets de la musique puisque l'analyse session par session a montré

une diminution progressive de l'influence positive de la musique sur le score à l'item de la CRS-R. En effet, l'effet positif de la musique est retrouvé dans 80 % (douze sur quinze) des passations pour les trois premières semaines contre 66,6 % (douze sur dix-huit) des passations pour les quatre semaines. En analysant les deux premières sessions, les performances passent même à 90 % (neuf sur dix). La diminution générale de performances à travers les semaines/sessions peut être due à l'écoute répétée du même morceau musical (et du son continu) d'une session à une autre et/ou à la présentation répétée du même item et/ou au déroulement du protocole en lui-même (c'est-à-dire la présentation de la musique suivie de l'item test), provoquant ainsi une réaction d'ennui voire de rejet. Ce résultat est concordant avec l'étude de Wood et al. [8] qui suggère qu'un trop grand nombre de stimulations nuit à la capacité de traitement des informations du patient. Il serait donc judicieux, dans de prochaines études, de changer les stimulations (item et/ou musique) au cours des semaines, voire même de faire varier le protocole.

Tous les patients n'ont pas présenté d'effet bénéfique de la musique préférée. Ces différences inter-individuelles pourraient être expliquées par la localisation des lésions cérébrales. En effet, nous savons que les structures corticales temporales et frontales (parfois aussi pariétales), avec une prépondérance de l'hémisphère droit, et certaines structures sous-corticales comme les ganglions de la base et le cervelet, jouent un rôle important dans les processus associés au traitement de la musique [18]. Nous savons également que le cortex pré-frontal (notamment ventral médian et orbito-frontal médian) est fortement impliqué dans la mémoire autobiographique [19]. Or, l'imagerie cérébrale structurale réalisée chez les patients pour lesquels les effets de la musique sont peu ou pas observés, à savoir P1 et P6, montre des lésions dans l'hémisphère cérébral droit, les noyaux gris centraux, le cervelet et/ou le cortex orbito-frontal médian (lésions cumulatives chez P6). Toutefois, ce résultat est à considérer avec prudence dans la mesure où des effets positifs de la musique ont été observés chez des patients qui présentaient des lésions dans une de ces structures, mais aussi où l'étendue des lésions était différente selon les patients.

Si ces résultats sont confirmés sur un échantillon plus grand de patients, trois bénéfices cliniques pourront être envisagés. Premièrement, cela signifierait que la qualité des évaluations cliniques pourrait être améliorée en plaçant les patients dans des conditions favorables à l'expression de leurs fonctions cognitives et conscientes : la sensibilité des tests s'en trouverait ainsi améliorée. Dans le cadre de l'élaboration du diagnostic, les échelles comportementales pourraient être précédées d'un contexte autobiographique (comme de la musique préférée) afin de révéler davantage de fonctions résiduelles. L'étude de cas de Magee [14] a par exemple révélé la présence de certaines capacités de communication chez une patiente suite à la présentation de musique préférée. Grâce à cela, son diagnostic est passé d'état végétatif à ECM. Deuxièmement, un potentiel effet de la musique sur la cognition illustrerait l'importance de l'environnement des patients avec un trouble de la conscience. Alors qu'il a été montré que les stimulations sonores non spécifiques et non contrôlées peuvent avoir des effets négatifs sur les patients en éveil de coma [20], nos résultats suggéreraient en plus qu'il est

préférable de choisir un environnement familial pour avoir des effets positifs et favoriser la plasticité cérébrale. Troisièmement, nous pouvons nous demander dans quelle mesure le résultat obtenu à ce protocole pourrait être un indice pronostique concernant l'évolution du patient. Un lien de corrélation entre une réponse augmentée par la musique et une évolution favorable du patient (ou l'absence d'amélioration par la musique et une évolution défavorable) serait alors un argument supplémentaire pour adapter l'environnement sonore des patients avec un trouble de la conscience.

Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

Remerciements

Une partie de cette recherche a été financée par la fondation France Traumatisme Crânien. Ce travail a été réalisé en partie au sein du Labex CeLyA de l'Université de Lyon, géré par l'Agence Nationale de la Recherche (ANR-10-LABX-0060/ANR-11-IDEX-0007).

R É F É R E N C E S

- [1] Laureys S, Celesia GG, Cohadon F, Lavrijsen J, León-Carrión J, Sannita WG, et al. Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome. *BMC Med* 2010;8:68.
- [2] Giacino JT, Ashwal S, Childs N, Cranford R, Jennet B, Katz D, et al. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology* 2002;58:349-53.
- [3] Bruno MA, Vanhaudenhuyse A, Thibaut A, Moonen G, Laureys S. From unresponsive wakefulness to minimally conscious PLUS and functional locked-in syndromes: recent advances in our understanding of disorders of consciousness. *J Neurol* 2011;258(7):1373-84.
- [4] Oleson DS, Zubek JP. Effect of one day of sensory deprivation on a battery of open-ended cognitive tests. *Percept Mot Skills* 1970;31(3):919-23.
- [5] Vary CPH, Carmody M, LeBlanc R, Hayes T, Rundell C, Keilson L, et al. Sensory stimulation: theoretical perspectives and the evidence for effectiveness. *Neurorehabilitation* 1996;6(1):69-78.
- [6] Rigaux P, Kiefer C. Indications, effectiveness and tolerance of the rehabilitation techniques aimed at improving recovery of awareness following a traumatic brain injury. *Ann Readapt Med Phys* 2003;46(5):219-26.
- [7] Lombardi F, Taricco M, De Tanti A, Telaro E, Liberati A. Sensory stimulation of brain-injured individuals in coma or vegetative state: results of a Cochrane systematic review. *Clin Rehabil* 2002;16(5):464-72.
- [8] Wood RL, Winkowski TB, Miller JL, Tierney L, Goldman L. Evaluating sensory regulation as a method to improve awareness in patients with altered states of consciousness: a pilot study. *Brain Injury* 1992;6(5):411-8.
- [9] Särkämö T, Tervaniemi M, Laitinen S, Forsblom A, Soinila S, Mikkonen M, et al. Music listening enhances cognitive recovery and mood after middle cerebral artery stroke. *Brain* 2008;131(3):866-76.
- [10] Soto D, Funes MJ, Guzmán-García A, Warbrick T, Rotshtein P, Humphreys GW. Pleasant music overcomes the loss of awareness in patients with visual neglect. *Proc Natl Acad Sci USA* 2009;106(14):6011-6.
- [11] Salimpoor VN, Benovoy M, Larcher K, Dagher A, Zatorre RJ. The rewarding aspects of music listening are related to degree of emotional arousal. *PLoS One* 2009;4(10):e7487.
- [12] Chlan LL, Weinert CR, Heiderscheit A, Tracy MF, Skaar DJ, Guttormson JL, et al. Effects of patient-directed music intervention on anxiety and sedative exposure in critically ill patients receiving mechanical ventilatory support: a randomized clinical trial. *JAMA* 2013;309(22):2335-44.
- [13] Formisano R, Vinicola V, Penta F, Matteis M, Brunelli S, Weckel JW. Active music therapy in the rehabilitation of severe brain-injured patients during coma recovery. *Ann Ist Super Sanita* 2001;37(4):627-30.
- [14] Magee WL. Music therapy with patients in low awareness states: Approaches to assessment and treatment in multidisciplinary care. *Neuropsychol Rehabil* 2005;15(3/4):522-36.
- [15] Wilson SL, Cranny SM, Andrews K. The efficacy of music for stimulation in prolonged coma: four single case experiments. *Clin Rehabil* 1992;6:181-7.
- [16] Gomez P, Danuser B. Relationships between musical structure and psychophysiological measures of emotion. *Emotion* 2007;7(2):377-87.
- [17] Schellenberg EG. Music and non-musical abilities. *Ann NY Acad Sci* 2001;930:355-71.
- [18] Peretz I, Zatorre RJ. Brain organization for music processing. *Annu Rev Psychol* 2005;56:89-114.
- [19] Cabeza R, St Jacques P. Functional neuroimaging of autobiographical memory. *Trends Cogn Sci* 2007;11(5):219-27.
- [20] Ryherd EE, Waye KP, Ljungkvist L. Characterizing noise and perceived work environment in a neurological intensive care unit. *JASA* 2008;123(2):747-56.

V. Annexe 5 : article de Perrin et al., 2015

Promoting the use of personally relevant stimuli for investigating patients with disorders of consciousness

Fabien Perrin^{1*}, Maité Castro¹, Barbara Tillmann¹ and Jacques Luauté^{2,3,4}

¹ Auditory Cognition and Psychoacoustics Team, Lyon Neuroscience Research Center (UCBL, CNRS UMR5292, Inserm U1028), Lyon, France, ² Henry Gabrielle Hospital, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France, ³ Neurological Hospital, Hospices Civils de Lyon, Lyon, France, ⁴ IMPACT, Lyon Neuroscience Research Center (UCBL, CNRS UMR5292, Inserm U1028), Lyon, France

OPEN ACCESS

Edited by:

Adam B. Barrett,
University of Sussex, UK

Reviewed by:

Srivas Chennu,
University of Cambridge, UK
Damian Cruse,
University of Western Ontario, Canada

*Correspondence:

Fabien Perrin,
Auditory Cognition
and Psychoacoustics Team, Lyon
Neuroscience Research Center
(UCBL, CNRS UMR5292, Inserm
U1028), 50 Avenue Tony Garnier,
Lyon 69366 Cedex 07, France
fabien.perrin@univ-lyon1.fr

Specialty section:

This article was submitted to
Consciousness Research,
a section of the journal
Frontiers in Psychology

Received: 02 June 2015

Accepted: 17 July 2015

Published: 30 July 2015

Citation:

Perrin F, Castro M, Tillmann B
and Luauté J (2015) Promoting
the use of personally relevant stimuli
for investigating patients with
disorders of consciousness.
Front. Psychol. 6:1102.
doi: 10.3389/fpsyg.2015.01102

Sensory stimuli are used to evaluate and to restore cognitive functions and consciousness in patients with a disorder of consciousness (DOC) following a severe brain injury. Although sophisticated protocols can help assessing higher order cognitive functions and awareness, one major drawback is their lack of sensitivity. The aim of the present review is to show that stimulus selection is crucial for an accurate evaluation of the state of patients with disorders of consciousness as it determines the levels of processing that the patient can have with stimulation from his/her environment. The probability to observe a behavioral response or a cerebral response is increased when her/his personal history and/or her/his personal preferences are taken into account. We show that personally relevant stimuli (i.e., with emotional, autobiographical, or self-related characteristics) are associated with clearer signs of perception than are irrelevant stimuli in patients with DOC. Among personally relevant stimuli, music appears to be a promising clinical tool as it boosts perception and cognition in patients with DOC and could also serve as a prognostic tool. We suggest that the effect of music on cerebral processes in patients might reflect the music's capacity to act both on the external and internal neural networks supporting consciousness.

Keywords: disorders of consciousness, music, autobiographical memory, self-processing, internal and external networks, vegetative state, minimally conscious state, coma

Using Stimulation to Evaluate and Restore Cognitive Functions and Awareness in Disorder of Consciousness (DOC) Patients

Survivors of severe brain injury generally transit through different states of decrease or loss of awareness (both of their environment and of their self), named coma, vegetative state (VS) –or unresponsive wakefulness syndrome (UWS)– and minimally conscious state (MCS). Evaluating cognition, probing consciousness, and predicting recovery are critical clinical issues. Currently, repeated behavioral clinical examination provides the main approach to establish diagnosis in clinical practice. However, these behaviors are often fluctuating and their detection can be unreliable. Indeed, some studies have observed that up to 40% of MCS patients are erroneously diagnosed as vegetative by non-expert teams, this being explained by arousal fluctuation, motor disabilities, poor expertise in behavioral assessment, or the use of insensitive

behavioral assessment scales (e.g., Schnakers et al., 2006). One additional important issue concerns the difficulty of the correct recognition of affective behaviors that is part of the definition of MCS (Giacino et al., 2002). Indeed, the detection of subtle, but potentially meaningful affective behaviors remains difficult and hard to differentiate from purely automatic responses. Moreover, a part of subjectivity and interpretation of behavioral responses is often difficult to avoid because of facing dramatic situations and family expectations. As misdiagnosis has consequences on treatment and end-of-life decisions, developing additional methods in order to improve the detection of signs of consciousness is therefore crucial.

Over the last 20 years, neurophysiological studies have been developed, both at rest or using sensory stimulations, to better evaluate the preserved cerebral functions in patients with disorders of consciousness (DOC). General brain network organization has been explored using functional connectivity analyses at rest, i.e., when patients are not perceptively solicited. This allows evaluating spontaneous brain activity, including networks that probably serve basic functions related to consciousness (Boly et al., 2008). Indeed, this method helps understanding whether information processing can be locally amplified and distributed on a long-distance, whole-brain scale (e.g., Tononi et al., 1994), with the latter one being probably a prerequisite for conscious access (Dehaene and Naccache, 2001). Using resting state functional magnetic resonance imaging connectivity analyses, it has been shown that the default mode network connectivity was negatively correlated with the degree of clinical consciousness impairment, ranging from MCS patients over VS patients to coma patients (Vanhaudenhuyse et al., 2010; Stender et al., 2014). Using ^{15}O -radiolabeled water PET measurements of regional cerebral blood flow performed at rest, Silva et al. (2010) have also identified an impaired functional connectivity between the ascending reticular activating system and the precuneus during persistent VS.

Most frequently, evaluations rest on sensory stimulations. In this case, specific cerebral activations are investigated, from sensory detection to higher order cognitive processes, sometimes also including stimulus awareness. Most importantly, these neurophysiological studies have shown that patients with little or no behavioral evidence of conscious awareness may retain critical cognitive capacities (for a review, see for example Laureys and Schiff, 2012). For example, the primary and secondary auditory cortices are often activated by auditory stimuli in DOC patients. It has also been shown that an acoustically deviant stimulus (such as an infrequent high pitch tone compared to frequent low pitch tones) can evoke an early event-related potential (ERP) referred to as MisMatch Negativity (MMN), thus demonstrating that an automatic echoic memory can still be preserved in these patients (e.g., Fischer et al., 2010). Interestingly, the presence of the MMN is a predictor of awakening and precludes comatose patients from moving to a permanent VS (Fischer et al., 2004). Furthermore, the preservation of linguistic functions has been also investigated. While ERP studies showed that the cerebral signatures to the detection of incongruous speech, i.e., the N400 potential, is still observed in some VS and MCS patients (Schoenle and Witzke, 2004; Kotchoubey et al., 2005; Rämä et al., 2010; Steppacher

et al., 2013), fMRI studies suggested that the cortical structures associated to speech processing (notably the temporal lobe) are also activated in these patients (Schiff et al., 2005; Coleman et al., 2007; Fernández-Espejo et al., 2008).

More recently, active paradigms (i.e., paradigms in which patients are asked to follow the researcher's instructions) have been developed to investigate the preservation of the patient's voluntary brain functions. A new MMN paradigm has been developed to test the ability to actively maintain mental representations in working memory and to use these informations strategically, by measuring cerebral responses to violations of local or global temporal regularities (Bekinschtein et al., 2009). Faugeras et al. (2011) have shown that two patients who developed the neural signature of long-term violation detection showed unequivocal clinical signs of consciousness within the 3–4 days following the ERP recording. In another active paradigm, Schnakers et al. (2008) have evaluated the ability for DOC patients to count their own first name. They showed that the P300 potential, which indicates that the individual discriminates her/his own name (Perrin et al., 1999), was greater in an active condition than in a passive condition (i.e., without any instruction to count) in both controls and MCS patients. This finding suggests that MCS patients can direct active attention to an auditory target when asked to follow instructions. Finally, a neuroimaging study has also shown that a presumably VS patient was still able to understand and follow verbal instructions, such as "imagine you are walking around in your house" or "imagine you are playing tennis," although clinical evaluation failed to detect her as conscious (Owen et al., 2006). However, the number of VS patients who could actually pass that test was extremely low: in a more recent study testing 54 DOC patients with this paradigm, only five patients were able to perform both mental activities on request and only one patient was able to associate these activities with a yes-or-no response and communicate with the researchers (Monti et al., 2010). Thus, although the achievement of this kind of sustained mental imagery tasks offers a specific criterion to detect patients that are conscious and highly functioning, one major drawback of this criterion is its lack of sensitivity. These tests cannot detect patients who are in the process of recovering awareness, but who are unable to understand complex verbal commands and/or to produce the mental effort required by sustained mental imagery tasks.

In addition to its use in evaluating the patient's state and diagnosis, sensory stimulation has been also proposed as an intervention strategy to enhance the patient's engagement with the immediate environment and to increase her/his consciousness level (Canedo et al., 2002). The background tenets for supporting stimulation initiatives include (a) the general fear that sensory deprivation connected with the virtual isolation of the person after severe brain injury may have additional negative effects on her/his condition (Oleson and Zubek, 1970) and (b) the view that the plasticity of the central nervous system could definitely benefit from a rich stimulation regimen (Canedo et al., 2002; Lombardi et al., 2002; Elliott and Walker, 2005). The use of sensory stimulation for DOC patients has gained popularity during the 1980s, but beliefs

and opinions about its effectiveness vary substantially among health professionals. Canedo et al. (2002) and Bekinschtein et al. (2005) tested the effect of multisensory stimulation (auditory, visual, tactile, gustatory, and olfactory stimulation) on DOC patients. They both showed clear progress for the patients with consistent responses to stimulations and progressively the ability to respond to yes/no questions. Di Stefano et al. (2012) have also used multisensory stimulation and showed that familiar stimuli elicited a greater range of behavioral responses. However, other studies could not bring reliable evidence to support beneficial effects of multisensory stimulation (for reviews, see Formisano et al., 2001; Lombardi et al., 2002; Rigaux and Kiefer, 2003; Lancioni et al., 2010). Sensory stimulation approaches are thus still controversial, notably because of the absence of control conditions and/or statistical analyses, but also because the fatigability of these particular patients is not considered (Wood et al., 1992). In clinical practice, sensory regulation approaches are preferred over these sensory stimulation programs, that are programs in which salient and significant stimuli are delivered, but in which resting periods are also required.

Personalized Stimuli Enhance the Probability to Observe a Response in DOC Patients

Most of the clinical tests are standardized protocols in which well-controlled stimuli (such as pure tones) are used. While neutral stimuli facilitate comparisons between patients' data, they might also be associated with a high number of false negatives because they cannot personally engage patients with disorders of consciousness. In line with this hypothesis, it has been shown that, in contrast to neutral stimuli, personalized stimuli enhance the probability to observe a cerebral response in DOC patients.

Familiarity has been frequently used to capture the patient's attention and to evoke an emotional reaction. For example, Bekinschtein et al. (2004) have shown, in one MCS patient, an extended brain activation of the emotional network (amygdala, insula, inferior frontal gyrus) in response to his mother's voice reading a story, as compared to a non-familiar voice. Similarly, familiar faces (but not unfamiliar faces) succeed in eliciting activations in face-selective brain areas (with further limbic and cortical activations) in VS patients (Sharon et al., 2013). Personal significance also increases the probability to observe a brain response in DOC patients. Enhanced cognitive responses evoked by emotional and salient (personal) stimuli were first demonstrated with ERP methodology (for a review, see Perrin, 2004). While the P300 component to rare tones is observed only in a few patients (Harris and Hall, 1990; Yingling et al., 1990; Gott et al., 1991; Rappaport et al., 1991; De Giorgio et al., 1993; Glass et al., 1998), its probability of occurrence is enhanced with relevant and meaningful stimuli. Indeed, Signorino et al. (1997) have shown that the P300 to tones is more frequently observed when a short phrase spoken by a member of the family is presented simultaneously. Similarly, the P300 response is

enhanced and can be analyzed, even on an individual level, when the deviant stimulus is not a tone stimulus but the patient's own name. Perrin et al. (2006) have shown that, when the subject's own name (SON) is presented in series of equiprobable unfamiliar first names, the P300 can be observed in all MCS patients, and in certain VS patients (see also the studies of Mazzini et al., 2001; Fischer et al., 2008; Höller et al., 2011; Riseti et al., 2013 in which the SON is used as a novel stimulus). As compared to the P300 to rare tones, the P300 to the SON is elicited more frequently (Cavinato et al., 2011). This is in agreement with behavioral assessments in which patients show more localization to the SON as compared to neutral sound (Cheng et al., 2013), and with fMRI studies in which a widespread activation in the temporal structures was observed for meaningful sounds (infant cries and SON) as compared to meaningless noise stimuli (Laureys et al., 2004).

The cerebral response following the presentation of the SON has been interpreted, in both healthy participants and DOC patients, as an index of a discriminative processing to a very salient and emotional word (Perrin et al., 1999, 2006) and might be associated to the enhancement of both top-down attentional and/or arousal mechanisms (for a review see Chennu and Bekinschtein, 2012), as well as of self-processing (Laureys et al., 2007). These functional hypotheses are supported by neuroimaging studies in which it has been shown that SON processing is associated, in controls and DOC patients, with regional cerebral blood flow changes in the superior temporal gyrus and in the medial (both in frontal and parietal) cortical structures (Laureys et al., 2004; Perrin et al., 2005; Northoff et al., 2006; Staffen et al., 2006; Di et al., 2007; Qin et al., 2010; Crone et al., 2013; Huang et al., 2014; Nicholas et al., 2014).

Music Evokes Attention, Emotion, Autobiographical, and Self-Processing in Healthy Subjects

One of the most emotional and salient stimulus of our environment is probably music. Neuroimaging studies have shown that music listening activates a vast bilateral network related to attention, semantic processing, memory, and the sensori-motor system (for a review, see for example Zatorre, 2013), but also to emotion. Indeed, the entire limbic/paralimbic system, including the amygdala, the hippocampus, the parahippocampal gyrus, the nucleus accumbens, the ventral tegmental area, the anterior cingulate, and the orbitofrontal cortex have been shown to be activated when listening to music (for a review, Koelsch, 2010). Music also evokes autobiographical memories (e.g., Janata et al., 2007). Indeed, neuroimaging studies suggest that the dorsal medial prefrontal cortex (MPFC) plays a central role when we experience episodic memories that are triggered by familiar songs from our personal past. MPFC (as part of an internal network) might act in concert with more lateral brain structures, such as the lateral prefrontal and posterior cortices (as part of an external network) both in terms of overall responsiveness to familiar and autobiographically salient songs

and tonality tracking and musical structure processing (Janata, 2009a).

Autobiographical memory is recognized as being multifaceted, containing a body of general knowledge (shared with other individuals), as well as unique experiences specific to an individual, which have been accumulated since childhood, and which allow ourselves to construct a feeling of identity and continuity (Conway and Pleydell-Pearce, 2000; Piolino et al., 2009). Tulving's (1993) conception of memory emphasizes the episodic aspects of the self, defending the role of a phenomenological self in the construction and maintenance of subjective continuity in time and personal identity. Constructing autobiographical memories involves search, monitoring, and self-referential processes that are associated with activations in different regions in the prefrontal cortex (Cabeza and St Jacques, 2007). This is accordance with studies investigating music perception and emotion; these studies reported that the amount of activation in the MPFC depends on the likelihood of experiencing a chill while listening to self-selected music (Blood and Zatorre, 2001; Janata, 2009a).

Music perception thus requires complex processing, including numerous cognitive functions, some of them being specific to music, and others being shared with other materials or functions (Zatorre, 2005). Consequently, it has been proposed that music listening can convey beneficial effects on cognitive processes (e.g., Schellenberg, 2006; Thaut, 2010). For example, it has been shown that listening to music daily over a 2-month period leads to an enhancement of cognitive recovery (memory, attention, language) and mood, as well as long-term plastic changes in early sensory processing (as indexed by the MMN), after cerebral artery stroke (Särkämö et al., 2008). An enhancement of visual attention has been also described in patients with visual neglect when the tasks are performed while listening to preferred music relative to unpreferred music (Soto et al., 2009). Listening to a short musical excerpt improves subsequent linguistic syntax processing in patients with basal ganglia lesions (Kotz et al., 2005), patients with Parkinson disease (Kotz and Gunter, 2015) as well as in patients with developmental language disorders (Przybylski et al., 2013). Recently, it has been shown for conscious patients from intensive care units that music exposure resulted in greater reduction of sedation frequency, in comparison to usual care or noise-canceling conditions (Chlan et al., 2013). The beneficial effects of music have been attributed to the stimulation and recovery of cerebral networks required for the processing of different information (e.g., music and language), but also to the emotional characteristics of music, which are able to increase arousal (Thompson et al., 2001) and to activate the reward system (Salimpoor et al., 2011).

Music Boosts Cognition in DOC Patients

From the research reviewed here above (but see also Bigand et al., 2015), music appears to be one of the best candidates to stimulate cerebral processes in DOC patients. This particular stimulus could engage patients and helps them to reach a higher level of cognition.

In DOC patients, music has been mostly used in therapy up to now. Formisano et al. (2001) have used active music therapy in 34 severe brain-injured patients. This music therapy approach consisted in activities related to musical improvisation between the patient and the therapist by singing or by playing different musical instruments, according to the vital functions, the neurological conditions and the motor abilities of the patients. Formisano et al. (2001) showed an improvement of the collaboration capacity of the patients and a reduction of undesired behaviors, such as inertia (reduced psychomotor initiative) or psychomotor agitation. Magee (2005, 2007) reported an increased participation of a VS patient following exposure to live music and to familiar songs, changing the diagnosis to MCS. Similar effects have been also described in other behavioral single-case studies (e.g., Bower et al., 2013). However, it is difficult to draw firm conclusions from these studies as they did not use quantified measures and were missing control conditions/groups (for a review, see Lancioni et al., 2010). Recently, the beneficial effect of music has been started to be investigated in more experimental approaches for DOC patients. For example, the effect of preferred music on performance to the Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R) was compared to that of a control condition using a noise stimulus (a meaningless, non-aversive, acoustically matched sound stimulus) in six MCS patients (Verger et al., 2014). Qualitative and quantitative analyses showed in 66.6% of the assessments a better result for the music condition than for the control condition. Thus, this study suggests that preferred music, as compared to the control condition, has a beneficial effect on the cognitive abilities of MCS patients.

The effect of music therapy on physiological parameters has been also explored in DOC patients. Lee et al. (2011) have observed in a VS patient the enhancement of the cardiovascular activity following 14-day stimulation with a musical stimulus (i.e., Mahler's Second Symphony). Autonomic changes with possible emotional value were also observed in both healthy controls and six VS patients while they passively listened to music samples (Riganello et al., 2010). Finally, alterations in oxygen saturation, breathing frequency and facial expression were found following preferred music in 30 DOC patients (Puggina et al., 2011).

Up to now, only few studies have used neurophysiological methodologies to assess the effect of music on DOC patients' cerebral responses. Using power spectra analyses, O'Kelly et al. (2013) have shown an increased EEG amplitude in alpha and theta bands when listening to the patients' preferred music in six VS and four MCS patients (see also Aldridge et al., 1990). To investigate auditory perception of comatose and post-comatose patients, Jones et al. (2000) measured the MMN responses following tones that were either played with complex synthesized instrumental timbres or with simple pure tones (Jones et al., 2000). It has been shown that the harmonically richer musical tones elicited an MMN more frequently and with larger amplitude than did the simple sine wave tones (Kotchoubey et al., 2003). Very recently, Castro et al. (2015) have demonstrated that music boosts cognition in comatose and post-comatose patients. In this study, the patient's names were presented after either an excerpt of the patient's preferred music (music

condition) or a meaningless noise stimulus (control condition). Seven of the 13 patients showed a significant discriminative ERP (N200 and/or P300) to the patient's own name, whereas, in the control condition, only one patient showed this response. Furthermore, the results showed that the presence/absence of the cerebral response was associated with, respectively, good/bad outcomes.

Recently, two neuroimaging studies have also explored the effect of music on the brain functioning of DOC patients. Okumura et al. (2014) showed that a famous, generally well-known music, which should thus probably be also familiar to the patient ('Les Toreador' from 'Carmen' Suite No. 1 by Bizet) activated the bilateral superior temporal gyri in 2/2 MCS and 1/5 VS patients. Interestingly, although DOC patients generally lose long-range functional connections, listening to music elicits increased functional connectivity, as compared to a noise condition, in regions belonging to the auditory network (see Heine et al., personal communication).

The Effect of Music on Consciousness

The beneficial effects of music on cognitive functions of patients with DOC might be explained by an overall cortical arousal and/or an awareness enhancement. This is in agreement with "the arousal and mood hypothesis," suggesting that the effect of music listening on cognitive abilities can be attributed to changes in listeners' arousal and mood (Nantais and Schellenberg, 1999). The beneficial effects of music might be also associated to its "engagement" properties. Indeed, two types of brain networks interact when listening the music (Janata, 2009b). An external network and an internal network. The network for external engagement is generally associated with cognitive functions of language processing (including semantics), working memory, mental imagery, attention, etc. (for a review, see Cabeza and Nyberg, 2000). This network could be conceptualized as the perception/action cycle that implies the lateral posterior part of the brain in sensation and perception and the lateral anterior part in action (Fuster, 2009). The network for internal engagement is anticorrelated to the previous one (when one is activated, the other is generally deactivated) and encompasses mainly medial brain areas (Vanhaudenhuyse et al., 2011). It is engaged in various forms of self-referential (Wicker et al., 2003; Northoff et al., 2006) and autobiographical re-experiencing processes (Cabeza and St Jacques, 2007), which both support the "default-mode" hypothesis (Raichle et al., 2001). In summary, the internal network would be associated to awareness of the self, while the external network would be involved in awareness of environment (Vanhaudenhuyse et al., 2011). Both networks would be particularly coupled in listening to familiar or preferred music (for a review, see Janata, 2009b). This proposal of internal and external engagement when listening to music can be connected to the proposal of internal and external networks related to consciousness, providing a hypothesis for the neural basis of the beneficial effects of music in DOC patients. The connectivity within an external fronto-parietal network (i.e., between primary cortices and "higher-order"

associative cortices), as well as the connectivity inside the nodes of an internal network (precuneus/posterior cingulate, meso-frontal/anterior cingulate, and temporo-parietal cortices), has been shown to have a correlation that is decreasing with an increasing level of consciousness (Laureys and Schiff, 2012). Thus, it could be suggested that the effect of music on cerebral processes in DOC patients might reflect the music's capacity to act on these two major networks supporting consciousness.

Conclusion and Clinical Perspectives

This review strongly suggests that personally relevant stimuli are associated with enhanced behavioral responses and/or cerebral responses indicating perception in DOC patients, as compared to irrelevant or neutral stimuli. Preferred music appears to be a promising clinical tool, as it seems boosting some cognitive processes and/or awareness in patients with DOC, and could further serve as a prognostic tool as well. Future studies should identify what kind of cognitive and/or conscious processes could be enhanced following the presentation of preferred music, for example whether attention and awareness could be boosted in active paradigms or whether word processing be enhanced also for common names (as observed for the SON). Future studies should also disentangle a general effect of music (because of its acoustic and structural features) from its autobiographical effects (because of its emotional and meaningful contents in relation to the patients' personal memory). The beneficial effects of the preferred music could be indeed due to its sound complexity (rhythm, melody, tempo, syntactic-like structural organization, etc.), as well as to familiarity, emotional, episodic/autobiographical, and self-related features. For example, it would be interesting to contrast familiar and unfamiliar music or to compare the effect of preferred music with either fast or slow tempo, as previous studies have shown that these features can modulate cognition (e.g., Gomez and Danuser, 2007; Nombela et al., 2013; Tillmann et al., 2014).

The challenge is also to incorporate personally relevant stimuli into standardized assessments that will be comparable across patients. This issue appears even more critical as one of the current diagnostic criteria for MCS is the detection of "affective behaviors that occur in contingent relation to relevant environmental stimuli and are not due to reflexive activity" (Giacino et al., 2002). Although this criterion is used to define MCS, the assessment of affective behavior is poorly addressed (in the supplementary items) by the CRS-R that is the current gold standard clinical scale. Moreover, the method to assess this very important criterion is based on the observation or the reports from family and clinician of affective behaviors like smiling, laughing, frowning, crying that occur spontaneously or in response to a specific stimulus. The incorporation of personally relevant stimuli in clinical practice is difficult, but it could be done with success: indeed, more and more hospitals now use SON protocols even though they request a personalized voice recording. For music, one perspective for future development

would be to test whether similar effects could be obtained with familiar music (and not only with personally preferred music). If it is the case, then one could imagine developing (for a given country or culture) a set of musical pieces (selected per age group) that could be used to stimulate cognition in DOC patients before the behavioral or the neurophysiological assessments.

Finally, this review also point to a potential role of music in rehabilitation, i.e., for a long-term effect of music on cognition and consciousness in patients with DOC. It is not possible to assert that the presentation of the music was responsible for a long-term increase of the level of arousal and awareness, but it has been previously shown that music can induce long-term cognitive improvement. For example, for patients after cerebral stroke, listening to music daily during a 2-month period has improved significantly verbal memory and focused attention 6 months after (Särkämö et al., 2008, 2010). Furthermore, it

has been previously demonstrated that listening music after neural damage can induce long-term plastic changes in early sensory processing, which, in turn, may facilitate the recovery of higher cognitive functions (Särkämö et al., 2010). Thus, these data encourage testing in future research the potential long-term role of music listening on cerebral plasticity in DOC patients.

Acknowledgment

This work was supported by institutional grants from the LabEx CeLyA (“Centre Lyonnais d’Acoustique,” ANR-10-LABX-60), by the grant ANR CogniComa (ANR-14-CE-5-0013), the “France Traumatisme Crânien” Association and the “Gueules Cassées” Fondation.

References

- Aldridge, D., Gustorff, D., and Hannich, H. J. (1990). Where am I? Music therapy applied to coma patients. *J. R. Soc. Med.* 83, 345–346.
- Bekinschtein, T. A., Dehaene, S., Rohaut, B., Tadel, F., Cohen, L., and Naccache, L. (2009). Neural signature of the conscious processing of auditory regularities. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 106, 1672–1677. doi: 10.1073/pnas.0809667106
- Bekinschtein, T., Leiguarda, R., Armony, J., Owen, A., Carpintiero, S., Niklison, J., et al. (2004). Emotion processing in the minimally conscious state. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 75, 788. doi: 10.1136/jnnp.2003.034876
- Bekinschtein, T., Tiberti, C., Niklison, J., Tamashiro, M., Ron, M., Carpintiero, S., et al. (2005). Assessing level of consciousness and cognitive changes from vegetative state to full recovery. *Neuropsychol. Rehabil.* 15, 307–322. doi: 10.1080/09602010443000443
- Bigand, E., Tillmann, B., Peretz, I., Zatorre, R. J., Lopez, L., and Majno, M. (2015). “THE NEUROSCIENCES AND MUSIC V - Cognitive Stimulation and Rehabilitation,” in *Proceedings of the International Meeting held on May 29-June 1, 2014, in Dijon (FRANCE)*, Vol. 1337. New York: Annals of the New York Academy of Sciences, 271.
- Blood, A. J., and Zatorre, R. J. (2001). Intensely pleasurable responses to music correlate with activity in brain regions implicated in reward and emotion. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 98, 11818–11823. doi: 10.1073/pnas.191355898
- Boly, M., Phillips, C., Tshibanda, L., Vanhaudenhuyse, A., Schabus, M., Dang-Vu, T. T., et al. (2008). Intrinsic brain activity in altered states of consciousness: how conscious is the default mode of brain function? *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1129, 119–129. doi: 10.1196/annals.1417.015
- Bower, J., Catroppa, C., Grocke, D., and Shoemark, H. (2013). Music therapy for early cognitive rehabilitation post-childhood TBI: an intrinsic mixed methods case study. *Dev. Neurorehabil.* 17, 339–346. doi: 10.3109/17518423.2013.778910
- Cabeza, R., and Nyberg, L. (2000). Imaging cognition II: an empirical review of 275 PET and fMRI studies. *J. Cogn. Neurosci.* 12, 1–47. doi: 10.1162/08989290051137585
- Cabeza, R., and St Jacques, P. (2007). Functional neuroimaging of autobiographical memory. *Trends Cogn. Sci.* 11, 219–227. doi: 10.1016/j.tics.2007.02.005
- Canedo, A., Grix, M. C., and Nicoletti, J. (2002). An analysis of assessment instruments for the minimally responsive patient (MRP): clinical observations. *Brain Inj.* 16, 453–461. doi: 10.1080/02699050110119853
- Castro, M., Tillmann, B., Luauté, J., Corneillie, A., Dailier, F., André-Obadia, N., et al. (2015). Boosting cognition with music in patients with disorders of consciousness. *Neurorehabil. Neural Repair* doi: 10.1177/1545968314565464 [Epub ahead of print]
- Cavinato, M., Volpato, C., Silvoni, S., Sacchetto, M., Merico, A., and Piccione, F. (2011). Event-related brain potential modulation in patients with severe brain damage. *Clin. Neurophysiol.* 122, 719–724. doi: 10.1016/j.clinph.2010.08.024
- Cheng, L., Gosseries, O., Ying, L., Hu, X., Yu, D., Gao, H., et al. (2013). Assessment of localisation to auditory stimulation in post-comatose states: use the patient’s own name. *BMC Neurol.* 13:27. doi: 10.1186/1471-2377-13-27
- Chennu, S., and Bekinschtein, T. A. (2012). Arousal modulates auditory attention and awareness: insights from sleep, sedation, and disorders of consciousness. *Front. Psychol.* 3:65. doi: 10.3389/fpsyg.2012.00065
- Chlan, L. L., Weinert, C. R., Heiderscheid, A., Tracy, M. F., Skaar, D. J., Guttormson, J. L., et al. (2013). Effects of patient-directed music intervention on anxiety and sedative exposure in critically ill patients receiving mechanical ventilatory support: a randomized clinical trial. *JAMA* 309, 2335–2344. doi: 10.1001/jama.2013.5670
- Coleman, M. R., Rodd, J. M., Davis, M. H., Johnsrude, I. S., Menon, D. K., Pickard, J. D., et al. (2007). Do vegetative patients retain aspects of language comprehension? Evidence from fMRI. *Brain* 130(Pt 10), 2494–2507. doi: 10.1093/brain/awm170
- Conway, M. A., and Pleydell-Pearce, C. W. (2000). The construction of autobiographical memories in the self-memory system. *Psychol. Rev.* 107, 261–288. doi: 10.1037/0033-295X.107.2.261
- Crone, J. S., Höller, Y., Bergmann, J., Golaszewski, S., Trinka, E., and Kronbichler, M. (2013). Self-related processing and deactivation of cortical midline regions in disorders of consciousness. *Front. Hum. Neurosci.* 7:504. doi: 10.3389/fnhum.2013.00504
- De Giorgio, C. M., Rabinowicz, A. L., and Gott, P. S. (1993). Predictive value of P300 event-related potentials compared with EEG and somatosensory evoked potentials in non-traumatic coma. *Acta Neurol. Scand.* 87, 423–427. doi: 10.1111/j.1600-0404.1993.tb04128.x
- Dehaene, S., and Naccache, L. (2001). Towards a cognitive neuroscience of consciousness: basic evidence and a workspace framework. *Cognition* 79, 1–37. doi: 10.1016/S0010-0277(00)00123-2
- Di, H. B., Yu, S. M., Weng, X. C., Laureys, S., Yu, D., Li, J. Q., et al. (2007). Cerebral response to patient’s own name in the vegetative and minimally conscious states. *Neurology* 68, 895–899. doi: 10.1212/01.wnl.0000258544.79024.d0
- Di Stefano, C., Cortesi, A., Masotti, S., Simoncini, L., and Piperno, R. (2012). Increased behavioural responsiveness with complex stimulation in VS and MCS: preliminary results. *Brain Inj.* 26, 1250–1256. doi: 10.3109/02699052.2012.667588
- Elliott, L., and Walker, L. (2005). Rehabilitation interventions for vegetative and minimally conscious patients. *Neuropsychol. Rehabil.* 15, 480–493. doi: 10.1080/09602010443000506

- Faugeras, F., Rohaut, B., Weiss, N., Bekinschtein, T. A., Galanaud, D., Puybasset, L., et al. (2011). Probing consciousness with event-related potentials in vegetative state. *Neurology* 77, 264–268. doi: 10.1212/WNL.0b013e318217ee8
- Fernández-Espejo, D., Junqué, C., Vendrell, P., Bernabeu, M., Roig, T., Bargalló, N., et al. (2008). Cerebral response to speech in vegetative and minimally conscious states after traumatic brain injury. *Brain Inj.* 22, 882–890. doi: 10.1080/02699050802403573
- Fischer, C., Dailler, F., and Morlet, D. (2008). Novelty P3 elicited by the subject's own name in comatose patients. *Clin. Neurophysiol.* 119, 2224–2230. doi: 10.1016/j.clinph.2008.03.035
- Fischer, C., Luauté, J., Adeleine, P., and Morlet, D. (2004). Predictive value of sensory and cognitive evoked potentials for awakening from coma. *Neurology* 63, 669–673. doi: 10.1212/01.WNL.0000134670.10384.E2
- Fischer, C., Luauté, J., and Morlet, D. (2010). Event-related potentials (MMN and novelty P3) in permanent vegetative or minimally conscious states. *Clin. Neurophysiol.* 121, 1032–1042. doi: 10.1016/j.clinph.2010.02.005
- Formisano, R., Vinicola, V., Penta, F., Matteis, M., Brunelli, S., and Weckel, J. W. (2001). Active music therapy in the rehabilitation of severe brain injured patients during coma recovery. *Ann. Ist. Super. Sanita* 37, 627–630.
- Fuster, J. M. (2009). Cortex and memory: emergence of a new paradigm. *J. Cogn. Neurosci.* 21, 2047–2072. doi: 10.1162/jocn.2009.21280
- Giacino, J. T., Ashwal, S., Childs, N., Cranford, R., Jennett, B., Katz, D. I., et al. (2002). The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology* 58, 349–353. doi: 10.1212/WNL.58.3.349
- Glass, I., Sazbon, L., and Groswasser, Z. (1998). Mapping “cognitive” event-related potentials in prolonged postcoma unawareness state. *Clin. Electroencephalogr.* 29, 19–30. doi: 10.1177/155005949802900109
- Gomez, P., and Danuser, B. (2007). Relationships between musical structure and psychophysiological measures of emotion. *Emotion* 7, 377–387. doi: 10.1037/1528-3542.7.2.377
- Gott, P. S., Rabinowicz, A. L., and DeGiorgio, C. M. (1991). P300 auditory event-related potentials in nontraumatic coma. Association with Glasgow Coma Score and awakening. *Arch. Neurol.* 48, 1267–1270. doi: 10.1001/archneur.1991.00530240071024
- Harris, D. P., and Hall, J. W. III. (1990). Feasibility of auditory event-related potential measurement in brain injury rehabilitation. *Ear Hear.* 11, 340–350. doi: 10.1097/00003446-199010000-00004
- Höller, Y., Kronbichler, M., Bergmann, J., Crone, J. S., Schmid, E. V., Golaszewski, S., et al. (2011). Inter-individual variability of oscillatory responses to subject's own name. A single-subject analysis. *Int. J. Psychophysiol.* 80, 227–235. doi: 10.1016/j.ijpsycho.2011.03.012
- Huang, Z., Dai, R., Wu, X., Yang, Z., Liu, D., Hu, J., et al. (2014). The self and its resting state in consciousness: an investigation of the vegetative state. *Hum. Brain Mapp.* 35, 1997–2008. doi: 10.1002/hbm.22308
- Janata, P. (2009a). The neural architecture of music-evoked autobiographical memories. *Cereb. Cortex* 19, 2579–2594. doi: 10.1093/cercor/bhp008
- Janata, P. (2009b). “Music and the self,” in *Music That Works*, eds R. Haas and V. Brandes (Wien: Springer), 131–141. doi: 10.1007/978-3-211-75121-3_8
- Janata, P., Tomic, S. T., and Rakowski, S. K. (2007). Characterization of music-evoked autobiographical memories. *Memory* 15, 845–860. doi: 10.1080/09658210701734593
- 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(Pt 5), 1007–1016. doi: 10.1093/brain/123.5.1007
- Koelsch, S. (2010). Towards a neural basis of music-evoked emotions. *Trends Cogn. Sci.* 14, 131–137. doi: 10.1016/j.tics.2010.01.002
- Kotchoubey, B., Lang, S., Herb, E., Maurer, P., Schmalohr, D., Bostanov, V., et al. (2003). Stimulus complexity enhances auditory discrimination in patients with extremely severe brain injuries. *Neurosci. Lett.* 352, 129–132. doi: 10.1016/j.neulet.2003.08.045
- Kotchoubey, B., Lang, S., Mezger, G., Schmalohr, D., Schneck, M., Semmler, A., et al. (2005). Information processing in severe disorders of consciousness: vegetative state and minimally conscious state. *Clin. Neurophysiol.* 116, 2441–2453. doi: 10.1016/j.clinph.2005.03.028
- Kotz, S. A., and Gunter, T. C. (2015). Can rhythmic auditory cuing remediate language-related deficits in Parkinson's disease? *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1337, 62–68. doi: 10.1111/nyas.12657
- Kotz, S. A., Gunter, T. C., and Wonneberger, S. (2005). The basal ganglia are receptive to rhythmic compensation during auditory syntactic processing: ERP patient data. *Brain Lang.* 95, 70–71. doi: 10.1016/j.bandl.2005.07.039
- Lancioni, G. E., Bosco, A., Belardinelli, M. O., Singh, N. N., O'Reilly, M. F., and Sigafoos, J. (2010). An overview of intervention options for promoting adaptive behavior of persons with acquired brain injury and minimally conscious state. *Res. Dev. Disabil.* 3, 1121–1134. doi: 10.1016/j.ridd.2010.06.019
- Laureys, S., Perrin, F., and Brédart, S. (2007). Self-consciousness in non-communicative patients. *Conscious. Cogn.* 16, 722–741. doi: 10.1016/j.concog.2007.04.004
- Laureys, S., Perrin, F., Faymonville, M. E., Schnakers, C., Boly, M., Bartsch, V., et al. (2004). Cerebral processing in the minimally conscious state. *Neurology* 63, 916–918. doi: 10.1212/01.WNL.0000137421.30792.9B
- Laureys, S., and Schiff, N. D. (2012). Coma and consciousness: paradigms (re)framed by neuroimaging. *Neuroimage* 61, 478–491. doi: 10.1016/j.neuroimage.2011.12.041
- Lee, Y. C., Lei, C. Y., Shih, Y. S., Zhang, W. C., Wang, H. M., Tseng, C. L., et al. (2011). “HRV response of vegetative state patient with music therapy,” in *Proceedings of the Annual International Conference of the IEEE Engineering in Medicine and Biology Society, EMBC, 2011*, Boston, MA: IEEE.
- Lombardi, F., Taricco, M., De Tanti, A., Telaro, E., and Liberati, A. (2002). Sensory stimulation for brain injured individuals in coma or vegetative state. *Cochrane Database Syst. Rev.* 2:CD001427. doi: 10.1002/14651858.cd001427
- Magee, W. L. (2005). Music therapy with patients in low awareness states: approaches to assessment and treatment in multidisciplinary care. *Neuropsychol. Rehabil.* 15, 522–536. doi: 10.1080/09602010443000461
- Magee, W. L. (2007). Development of a music therapy assessment tool for patients in low awareness states. *NeuroRehabilitation* 22, 319–324.
- Mazzini, L., Zaccala, M., Gareri, F., Giordano, A., and Angelino, E. (2001). Long-latency auditory-evoked potentials in severe traumatic brain injury. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 82, 57–65. doi: 10.1053/apmr.2001.18076
- Monti, M. M., Vanhauzenhuysse, A., Coleman, M. R., Boly, M., Pickard, J. D., Tshibanda, L., et al. (2010). Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness. *N. Engl. J. Med.* 362, 579–589. doi: 10.1056/NEJMoa0905370
- Nantais, K. M., and Schellenberg, E. G. (1999). The Mozart effect: an artifact of preference. *Psychol. Sci.* 10, 370–373. doi: 10.1111/1467-9280.00170
- Nicholas, C. R., McLaren, D. G., Gawrysiak, M. J., Rogers, B. P., Dougherty, J. H., and Nash, M. R. (2014). Functional neuroimaging of personally-relevant stimuli in a paediatric case of impaired awareness. *Brain Inj.* 28, 1135–1138. doi: 10.3109/02699052.2014.890745
- Nombela, C., Hughes, L. E., Owen, A. M., and Grahn, J. A. (2013). Into the groove: can rhythm influence Parkinson's disease? *Neurosci. Biobehav. Rev.* 37, 2564–2570. doi: 10.1016/j.neubiorev.2013.08.003
- Northoff, G., Heinzel, A., de Greck, M., Bermpohl, F., Dobrowolny, H., and Panksepp, J. (2006). Self-referential processing in our brain: a meta-analysis of imaging studies on the self. *Neuroimage* 31, 440–457. doi: 10.1016/j.neuroimage.2005.12.002
- O'Kelly, J., James, L., Palaniappan, R., Taborin, J., Fachner, J., and Magee, W. L. (2013). Neurophysiological and behavioral responses to music therapy in vegetative and minimally conscious States. *Front. Hum. Neurosci.* 7:884. doi: 10.3389/fnhum.2013.00884
- Okumura, Y., Asano, Y., Takenaka, S., Fukuyama, S., Yonezawa, S., Kasuya, Y., et al. (2014). Brain activation by music in patients in a vegetative or minimally conscious state following diffuse brain injury. *Brain Inj.* 28, 944–950. doi: 10.3109/02699052.2014.888477
- Oleson, D. S., and Zubeck, J. P. (1970). Effect of one day of sensory deprivation on a battery of open-ended cognitive tests. *Percept. Mot. Skills* 31, 919–923. doi: 10.2466/pms.1970.31.3.919

- 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, 1402. doi: 10.1126/science.1130197
- Perrin, F. (2004). Auditory evoked potentials studies of information processing during human sleep. *Psychol. Belg.* 44, 43–57.
- Perrin, F., García-Larrea, L., Mauguière, F., and Bastuji, H. (1999). A differential brain response to the subject's own name persists during sleep. *Clin. Neurophysiol.* 110, 2153–2164. doi: 10.1016/S1388-2457(99)00177-7
- Perrin, F., Maquet, P., Peigneux, P., Ruby, P., Degueldre, C., Balteau, E., et al. (2005). Neural mechanisms involved in the detection of our first name: a combined ERPs and PET study. *Neuropsychologia* 43, 12–19. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2004.07.002
- Perrin, F., Schnakers, C., Schabus, M., Degueldre, C., Goldman, S., Brédart, S., et al. (2006). Brain response to one's own name in vegetative state, minimally conscious state, and locked-in syndrome. *Arch. Neurol.* 63, 562–569. doi: 10.1001/archneur.63.4.562
- Piolino, P., Desgranges, B., and Eustache, F. (2009). Episodic autobiographical memories over the course of time: cognitive, neuropsychological and neuroimaging findings. *Neuropsychologia* 47, 2314–2329. doi: 10.1016/j.neuropsychologia.2009.01.020
- Przybylski, L., Bedoin, N., Krifi-Papoz, S., Herbillon, V., Roch, D., Léculier, L., et al. (2013). Rhythmic auditory stimulation influences syntactic processing in children with developmental language disorders. *Neuropsychology* 27, 121–131. doi: 10.1037/a0031277
- Puggina, A. C. G., Paes da Silva, M. J., and Santos, J. L. F. (2011). Use of music and voice stimulus on patients with disorders of consciousness. *J. Neurosci. Nurs.* 43, 8–16. doi: 10.1097/JNN.0b013e3182029778
- Qin, P., Di, H., Liu, Y., Yu, S., Gong, Q., Duncan, N., et al. (2010). Anterior cingulate activity and the self in disorders of consciousness. *Hum. Brain Mapp.* 31, 1993–2002. doi: 10.1002/hbm.20989
- 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. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 98, 676–682. doi: 10.1073/pnas.98.2.676
- Rämä, P., Relander-Syrjänen, K., Ohman, J., Laakso, A., Näätänen, R., and Kujala, T. (2010). Semantic processing in comatose patients with intact temporal lobes as reflected by the N400 event-related potential. *Neurosci. Lett.* 474, 88–92. doi: 10.1016/j.neulet.2010.03.012
- Rappaport, M., McCandless, K. L., Pond, W., and Krafft, M. C. (1991). Passive P300 response in traumatic brain injury patients. *J. Neuropsychiatry Clin. Neurosci.* 3, 180–185. doi: 10.1176/jnp.3.2.180
- Riganello, F., Candelieri, A., Quintieri, M., Conforti, D., and Dolce, G. (2010). Heart rate variability: an index of brain processing in vegetative state? An artificial intelligence, data mining study. *Clin. Neurophysiol.* 121, 2024–2034. doi: 10.1016/j.clinph.2010.05.010
- Rigaux, P., and Kiefer, C. (2003). Indications, effectiveness and tolerance of the rehabilitation techniques aimed at improving recovery of awareness following a traumatic brain injury. *Ann. Readapt. Med. Phys.* 46, 219–226. doi: 10.1016/S0168-6054(03)00082-5
- Risetti, M., Formisano, R., Toppi, J., Quitadamo, L. R., Bianchi, L., Astolfi, L., et al. (2013). On ERPs detection in disorders of consciousness rehabilitation. *Front. Hum. Neurosci.* 7:775. doi: 10.3389/fnhum.2013.00775
- Salimpoor, V. N., Benovoy, M., Larcher, K., Dagher, A., and Zatorre, R. J. (2011). Anatomically distinct dopamine release during anticipation and experience of peak emotion to music. *Nat. Neurosci.* 14, 257–262. doi: 10.1038/nn.2726
- Särkämö, T., Pihko, E., Laitinen, S., Forsblom, A., Soinila, S., Mikkonen, M., et al. (2010). Music and speech listening enhance the recovery of early processing after stroke. *J. Cogn. Neurosci.* 22, 2716–2727. doi: 10.1162/jocn.2009.21376
- Särkämö, T., Tervaniemi, M., Laitinen, S., Forsblom, A., Soinila, S., Mikkonen, M., et al. (2008). Music listening enhances cognitive recovery and mood after middle cerebral artery stroke. *Brain* 131, 866–876. doi: 10.1093/brain/awn013
- Schellenberg, E. G. (2006). “Exposure to music: the truth about the consequences,” in *The Child as Musician: A Handbook of Musical Development*, ed. G. McPherson (New York, NY: Oxford University Press), 111–134. doi: 10.1093/acprof:oso/9780198530329.003.0006
- Schiff, N. D., Rodriguez-Moreno, D., Kamal, A., Kim, K. H., Giacino, J. T., Plum, F., et al. (2005). fMRI reveals large-scale network activation in minimally conscious patients. *Neurology* 64, 514–523. doi: 10.1212/01.WNL.0000150883.10285.44
- Schnakers, C., Giacino, J., Kalmar, K., Piret, S., Lopez, E., Boly, M., et al. (2006). Does the FOUR score correctly diagnose the vegetative and minimally conscious states? *Ann. Neurol.* 60, 744–745. doi: 10.1002/ana.20919
- Schnakers, C., Perrin, F., Schabus, M., Majerus, S., Ledoux, D., Damas, P., et al. (2008). Voluntary brain processing in disorders of consciousness. *Neurology* 71, 1614–1620. doi: 10.1212/01.wnl.0000334754.15330.69
- Schoenle, P. W., and Witzke, W. (2004). How vegetative is the vegetative state? Preserved semantic processing in VS patients—evidence from N 400 event-related potentials. *NeuroRehabilitation* 19, 329–334.
- Sharon, H., Pasternak, Y., Ben Simon, E., Gruberger, M., Giladi, N., Krimchanski, B. Z., et al. (2013). Emotional processing of personally familiar faces in the vegetative state. *PLoS ONE* 8:e74711. doi: 10.1371/journal.pone.0074711
- Signorino, M., D'Acunzio, S., Cercaci, S., Pietropaoli, P., and Angeleri, F. (1997). The P300 in traumatic coma: conditioning of the odd-ball paradigm. *J. Psychophysiol.* 11, 59–70.
- Silva, S., Alacoque, X., Fourcade, O., Samii, K., Marque, P., Woods, R., et al. (2010). Wakefulness and loss of awareness: brain and brainstem interaction in the vegetative state. *Neurology* 74, 313–320. doi: 10.1212/WNL.0b013e3181cbcd96
- Soto, D., Funes, M. J., Guzmán-García, A., Warbrick, T., Rotshtein, P., and Humphreys, G. W. (2009). Pleasant music overcomes the loss of awareness in patients with visual neglect. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 106, 6011–6016. doi: 10.1073/pnas.0811681106
- Staffen, W., Kronbichler, M., Aichhorn, M., Mair, A., and Ladurner, G. (2006). Selective brain activity in response to one's own name in the persistent vegetative state. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 77, 1383–1384. doi: 10.1136/jnnp.2006.095166
- Stender, J., Gosseries, O., Bruno, M. A., Charland-Verville, V., Vanhauzenhuyse, A., Demertzi, A., et al. (2014). Diagnostic precision of PET imaging and functional MRI in disorders of consciousness: a clinical validation study. *Lancet* 384, 514–522. doi: 10.1016/S0140-6736(14)60042-8
- Stroppach, I., Eickhoff, S., Jordanov, T., Kaps, M., Witzke, W., and Kissler, J. (2013). N400 predicts recovery from disorders of consciousness. *Ann. Neurol.* 73, 594–602. doi: 10.1002/ana.23835
- Thaut, M. H. (2010). Neurologic music therapy in cognitive rehabilitation. *Music Percept.* 27, 281–285. doi: 10.1525/mp.2010.27.4.281
- Thompson, W. F., Schellenberg, E. G., and Husain, G. (2001). Arousal, mood, and the Mozart effect. *Psychol. Sci.* 12, 248–251. doi: 10.1111/1467-9280.00345
- Tillmann, B., Albouy, P., Caclin, A., and Bigand, E. (2014). Musical familiarity in congenital amusia: evidence from a gating paradigm. *Cortex* 59, 84–94. doi: 10.1016/j.cortex.2014.07.012
- Tononi, G., Sporns, O., and Edelman, G. M. (1994). A measure for brain complexity: relating functional segregation and integration in the nervous system. *Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A.* 91, 5033–5037. doi: 10.1073/pnas.91.11.5033
- Tulving, E. (1993). “Self-knowledge of an amnesic individual is represented abstractly,” in *Mental Representation of Trait and Autobiographical Knowledge About the Self*, eds T. K. Srull and R. S. Wyer (Hillsdale, NJ: Erlbaum), 147–157.
- Vanhauzenhuyse, A., Demertzi, A., Schabus, M., Noirhomme, Q., Bredart, S., Boly, M., et al. (2011). Two distinct neuronal networks mediate the awareness of environment and of self. *J. Cogn. Neurosci.* 23, 570–578. doi: 10.1162/jocn.2010.21488
- Vanhauzenhuyse, A., Noirhomme, Q., Tshibanda, L. J., Bruno, M. A., Boveroux, P., Schnakers, C., et al. (2010). Default network connectivity reflects the level of consciousness in non-communicative brain-damaged patients. *Brain* 133(Pt 1), 161–171. doi: 10.1093/brain/awp313

- Verger, J., Ruiz, S., Tillmann, B., Ben Romdhane, M., De Quelen, M., Castro, M., et al. (2014). Beneficial effect of preferred music on cognitive functions in minimally conscious state patients. *Rev. Neurol.* 170, 693–699. doi: 10.1016/j.neurol.2014.06.005
- Wicker, B., Ruby, P., Royet, J. P., and Fonlupt, P. (2003). A relation between rest and the self in the brain? *Brain Res. Brain Res. Rev.* 43, 224–230. doi: 10.1016/j.brainresrev.2003.08.003
- Wood, R. L., Winkowski, T. B., Miller, J. L., Tierney, L., and Goldman, L. (1992). Evaluating sensory regulation as a method to improve awareness in patients with altered states of consciousness: a pilot study. *Brain Inj.* 6, 411–418. doi: 10.3109/02699059209008137
- Yingling, C. D., Hosobuchi, Y., and Harrington, M. (1990). P300 as a predictor of recovery from coma. *Lancet* 336, 873. doi: 10.1016/0140-6736(90)92372-O
- Zatorre, R. J. (2005). Neuroscience: finding the missing fundamental. *Nature* 436, 1093–1094. doi: 10.1038/4361093a
- Zatorre, R. J. (2013). Predispositions and plasticity in music and speech learning: neural correlates and implications. *Science* 342, 585–589. doi: 10.1126/science.1238414

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

Copyright © 2015 Perrin, Castro, Tillmann and Luauté. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution License (CC BY). The use, distribution or reproduction in other forums is permitted, provided the original author(s) or licensor are credited and that the original publication in this journal is cited, in accordance with accepted academic practice. No use, distribution or reproduction is permitted which does not comply with these terms.