



HAL
open science

La conscience altérée : recherche de corrélats anatomo-fonctionnels et étude de stimulation cérébrale profonde

Anna Sontheimer

► **To cite this version:**

Anna Sontheimer. La conscience altérée : recherche de corrélats anatomo-fonctionnels et étude de stimulation cérébrale profonde. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Clermont Auvergne [2017-2020], 2019. Français. NNT : 2019CLFAS013 . tel-02498512

HAL Id: tel-02498512

<https://theses.hal.science/tel-02498512>

Submitted on 4 Mar 2020

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

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

UNIVERSITE CLERMONT AUVERGNE

**Ecole doctorale Sciences de la Vie et de la Santé, Agronomie,
Environnement**

THESE

présentée pour l'obtention du grade de

DOCTEUR

(Spécialité : Biologie Santé - Neurosciences)

soutenue publiquement le 14 mai 2019 par

Anna SONTHEIMER

**La conscience altérée : recherche de corrélats anatomo-
fonctionnels et étude de stimulation cérébrale profonde**

Présidente du jury :

Marie IZAUTE, Professeure, LAPSCO, Clermont-Ferrand

Rapporteurs :

Lionel NACCACHE, PU-PH, Neurologue, ICM, Paris

Stein SILVA, PU-PH, Réanimateur, ToNIC, Toulouse

Examinatrices :

Olivia GOSSERIES, Chargée de Recherche, COMA Science Group, Liège (Belgique)

Angela SIRIGU, Directrice de Recherche, ISC, Lyon

Directeur de thèse :

Jean-Jacques LEMAIRE, PU-PH, Neurochirurgien, IP, Clermont-Ferrand

Institut Pascal UMR UCA/CNRS/SIGMA

Cette thèse a été financée par la Fondation de l'Avenir grâce à la bourse
«Legs Deroche» pour la recherche en neurologie (BO4-001).



Résumé

La conscience comporte deux composantes, l'éveil et l'expérience consciente. L'expérience consciente englobe la conscience de soi ou conscience interne, et la conscience de l'environnement ou conscience externe. Trois réseaux cérébraux majeurs ont été décrits. Le réseau du mode par défaut sous-tend l'activité mentale tournée vers soi. Le réseau exécutif central est impliqué dans des activités cognitives tournées vers l'environnement. Le réseau de la saillance sous-tend la détection de stimuli saillants internes et externes, et permet une bascule dynamique entre le réseau du mode par défaut et le réseau exécutif central.

Suite à un coma, certains patients restent en état chronique de conscience altérée, soit avec un syndrome d'éveil non répondant, soit en état de conscience minimale. Le syndrome d'éveil non répondant est caractérisé par une absence de comportements conscients. L'état de conscience minimale s'accompagne de comportements conscients, comme la poursuite visuelle ou la réponse à une commande, qui apparaissent de manière fluctuante. Des déficits moteurs et cognitifs associés peuvent compliquer la détection de signes de conscience au chevet de ces patients cérébrolésés, et entraîner une sous-évaluation de leur état de conscience.

Les objectifs principaux de ce travail sont d'affiner l'évaluation de l'état de conscience en détectant d'éventuelles capacités résiduelles cachées ; de caractériser des corrélats anatomo-fonctionnels de l'altération de la conscience ; et d'étudier l'effet de la stimulation cérébrale profonde sur l'apparition de comportements conscients chez des patients avec altération chronique de la conscience.

Concrètement, nous avons développé un protocole d'IRM fonctionnelle de traitement du langage avec charge émotionnelle graduée, pour permettre de détecter d'éventuelles capacités résiduelles cachées chez ces patients non communicants. Nous avons ensuite mené une étude de connectivité fonctionnelle au repos de régions sous-corticales et de réseaux corticaux impliqués dans la conscience interne et externe, dans un groupe de treize patients avec altération chronique de la conscience. Nous avons mis en évidence une dégradation des interactions entre le réseau de la saillance et le réseau du mode par défaut, ainsi qu'avec les thalami et les pallidums. Nous avons au préalable développé une méthode d'amélioration de la segmentation automatique de ces régions sous-corticales. Enfin, nous avons mené une étude de stimulation cérébrale profonde auprès de cinq patients avec altération chronique de la conscience, en ciblant les thalami et les pallidums. La stimulation a permis l'apparition de comportements conscients chez deux d'entre eux, associée à une augmentation du métabolisme des régions cérébrales impliquées dans la conscience interne. L'ensemble de ces résultats permet d'alimenter la réflexion sur de nouvelles pistes thérapeutiques pour les patients en état de conscience altérée.

Mots-clefs : Conscience interne et externe, syndrome d'éveil non répondant, état de conscience minimale, évaluation de la conscience, connectivité fonctionnelle, stimulation cérébrale profonde

Abstract

Consciousness can be divided into two major components: arousal and awareness. Awareness encompasses self-awareness and external awareness. Three core cerebral networks have been described. The default mode network is involved in self-related mental activity, and is internally-mediated. The central executive network is involved in externally-driven cognitive functions. The salience network is involved in the detection of salient internal and external stimuli, and plays a causal role in switching between the default mode and the central executive networks, thus mediating attention to internal and external worlds, respectively.

Following a coma, some patients are left with chronic disorders of consciousness, either with unresponsive wakefulness syndrome, or in minimally conscious state. The unresponsive wakefulness syndrome is characterised by the absence of signs of awareness. The minimally conscious state is associated with minimal behavioural evidence of awareness, like visual pursuit or simple command following. The level of awareness can be underestimated by clinical assessment, owing to frequent motor and cognitive associated disorders.

This thesis aims at improving awareness assessment via the detection of potential residual covert abilities, at characterising neural correlates of consciousness disorders, and at studying the effects of deep brain stimulation on conscious behaviour in patients with chronic disorders of consciousness.

For the purpose of enhancing awareness detection in these non-communicative patients, we proposed a functional MRI protocol with graduated emotional charge to detect potential residual covert language-related behaviour. We then investigated the functional connectivity at rest of subcortical structures and cortical networks involved in internal and external awareness, in a group of thirteen patients with chronic disorders of consciousness. We highlighted a disruption of the functional connections between the salience and the default mode networks, as well as with the thalami and pallidums. We proposed beforehand a method to improve the automatic segmentation of these subcortical structures. Finally, we conducted a low frequency deep brain stimulation study in five patients with chronic disorders of consciousness, by dual pallido-thalamic targeting. Two patients showed improved conscious behaviour following stimulation, associated with an increase of metabolism in cortical regions involved in internal awareness.

Keywords: Internal and external awareness, unresponsive wakefulness syndrome, minimally conscious state, awareness assessment, functional connectivity, deep brain stimulation

A Leon et Arsène, mes fils chéris

Remerciements

Je souhaite en premier lieu remercier Jean-Jacques Lemaire, mon directeur de thèse et chef de service. Tu m'as accueillie au sein de ton équipe de recherche alors que j'avais interrompu ma formation pendant plusieurs années, pour prendre le temps d'élever mes enfants. Tu m'as fait confiance malgré ce parcours atypique, et je t'en suis extrêmement reconnaissante. Grâce à toi, j'ai la chance d'avoir aujourd'hui un métier qui me passionne. Merci aussi de m'avoir permis d'assister au ballet fascinant du bloc opératoire.

Je souhaite également remercier l'ensemble des membres de mon jury de thèse, pour avoir accepté d'examiner ce travail de thèse. Merci donc à Lionel Naccache et Stein Silva, rapporteurs de ce travail, ainsi qu'à Olivia Gosseries, Marie Izaute et Angela Sirigu. Je suis très honorée de pouvoir bénéficier de l'éclairage de votre point de vue.

Un grand merci à la Fondation de l'Avenir, qui a financé ma thèse. Je remercie particulièrement Dominique Letourneau, Président du directoire ; Marc Thillays, responsable de la recherche médicale ; et Christiane Borge, déléguée territoriale Auvergne-Rhône-Alpes. Votre soutien m'a permis d'intégrer la fonction publique hospitalière en tant qu'ingénieur hospitalier, et je remercie par la même occasion André Salagnac, Directeur de la DRCI du CHU de Clermont-Ferrand.

Merci à Laetitia Silvert et Christophe Tilmant d'avoir accepté de faire partie de mon comité de suivi de thèse, et d'avoir accompagné le développement de ce travail.

Merci à Lydia Oujamaa, Sophie Achard et Chantal Delon-Martin, la clique grenobloise, pour la richesse scientifique et humaine de nos échanges. Merci également à Jacques Luauté, pour les mêmes raisons.

Merci à l'Institut Pascal, et plus particulièrement aux membres de l'équipe de recherche IGCNC. Jérôme, tu as des qualités rares, merci pour ta droiture, ton calme et ta gentillesse, c'est très agréable de travailler à tes côtés. Véronique, merci pour nos discussions, ton humour et tes attentions réconfortantes (dont la relecture !). Sarah et Betty, merci pour votre amitié et votre engagement dans tant de domaines. Bénédicte, merci pour ton énergie communicative et ton implication auprès des patients. Catherine, merci pour ta douceur. Adrien, merci pour ton naturel. François, merci pour le partage de ton expertise tractographique et pour ton amitié. Basile et Quentin, on va enfin pouvoir se le faire, ce restau !

Merci à l'ensemble du personnel du service de neurochirurgie du CHU de Clermont-Ferrand. Je remercie aussi les patients et leurs familles, pour avoir accepté de participer aux études de recherche clinique, et pour tout ce que j'ai appris à leurs côtés.

Merci à tous mes amis pour leur présence dans ma vie, avec un clin d'œil à Guillaume et nos précieuses escapades, à Marusia, Céline et Loïc, Sandrine, et Adeline.

Merci à ma grande famille, unie autour de mêmes valeurs. Une douce pensée pour vous, Papy Raymond et Mamie Madeleine, ainsi que pour mes grands-parents Robert et Jacqueline. Merci à mes parents, Nicole et Claudio, pour le bel exemple. *Lieber Papa Sebastian, ich weiß daß Du stolz auf mich gewesen wärst. Ich vergebe Dir.* Stefan, Thomas, Sofie et Martin, quelle richesse de vous avoir pour frères et sœur, belle bande d'énergumènes, mélange artistique et cartésien, toujours prêts pour la rigolade. Les cousins, même chose pour vous, même si vous êtes trop nombreux pour vous énumérer ici... Merci à mes oncles et tantes, avec un merci particulier pour toi Christine, dont je me sens si proche, et pour Henri-Jacques, qui m'a beaucoup apporté. Jule, mon amie de toujours, merci pour le bel itinéraire, de notre enfance briandaise aux soirées berlinoises. Merci aussi à François, pour la qualité de la parentalité bienveillante dont nous entourons nos enfants. Merci à Adin et Josef pour les bons moments passés ensemble.

Merci à Leon et Arsène, mes fils extraordinaires, chacun à votre manière. Continuez d'être qui vous êtes.

Merci enfin à toi Adrien, pour ta façon d'appréhender la vie, ta noblesse de cœur, ta finesse d'esprit, et pour tout le reste. C'est un bonheur de t'aimer.

« *Science is magic that works* »

Kurt Vonnegut, *Cat's Cradle* (1963)

Table des matières

Introduction générale	1
Chapitre I. La conscience	3
1. Vers une définition de la conscience	4
2. Modèles philosophiques de la relation entre le corps et l'esprit.....	7
2.1 Théories dualistes	7
2.2 Théories monistes	9
3. Les propriétés de la conscience	13
3.1 Niveau de conscience et contenu de l'expérience consciente	13
3.2 Conscience de l'environnement et conscience de soi.....	16
3.3 Conscience phénoménale et conscience d'accès	19
3.4 Différenciation et intégration de l'expérience consciente.....	23
3.5 Conscience, mémoire et attention	26
3.6 Conscience et intelligence artificielle.....	30
4. Modèles neurobiologiques de la conscience	34
4.1 Support anatomo-fonctionnel du niveau de conscience.....	34
4.2 Modèles neurobiologiques de l'expérience consciente	36
Chapitre II. La conscience altérée	49
1. Les états de conscience altérée.....	50
1.1 La mort encéphalique ou « coma dépassé »	51
1.2 A la frontière entre la vie et la mort : le cas expliqué des expériences de mort imminente	53
1.3 Le coma	56
1.4 Le syndrome d'éveil non répondant ou état végétatif.....	57
1.5 L'état de conscience minimale ou état pauci-relationnel.....	58
1.6 Les diagnostics différentiels : mutisme akinétique et <i>locked-in</i> syndrome.....	61
2. Evaluation de la conscience chez les patients en état de conscience altérée.....	63
2.1 Evaluation clinique.....	63
2.2 Evaluation paraclinique.....	65
Chapitre III. Point sur les techniques de neuroimagerie utilisées	77
1. IRM fonctionnelle	78
1.1 Le signal mesuré en IRM fonctionnelle	78
1.2 IRM fonctionnelle d'activation.....	80
1.3 IRM fonctionnelle de repos.....	83
2. Imagerie du tenseur de diffusion et tractographie	88
3. Tomographie par émission de positons	92
Chapitre IV. Contributions	93
1. Niveau de conscience : revue de l'implication du tronc cérébral dans l'éveil.....	96
2. Etat transitoire de conscience modifiée : étude de cas de décorporation et hallucinations visuelles.....	118

3. Evaluation du contenu de conscience : protocole d'IRM fonctionnelle de traitement du langage avec charge émotionnelle graduée.....	126
3.1 Validation auprès d'un groupe contrôle	126
3.2 Etude chez des patients avec altération chronique de la conscience.....	139
4. Etude de corrélats anatomo-fonctionnels de l'altération de la conscience	147
4.1 Proposition d'amélioration de la segmentation des structures sous-corticales	147
4.2 Analyse de connectivité fonctionnelle.....	152
5. Etude d'amélioration de l'état de conscience : revue des études cliniques	160
6. Etude d'amélioration de l'état de conscience : étude de stimulation cérébrale profonde chez 5 patients	174
Discussion générale.....	189
Conclusion	196
Références	197
Annexes	212
1. Echelle CRS-R	213
2. IRM fonctionnelle de traitement du langage avec charge émotionnelle graduée : visualisation sur coupes IRM	214
3. Analyse de connectivité fonctionnelle : comparaison des groupes de sujets sains et de patients	218
4. Matériel supplémentaire de l'article intitulé "Deep brain stimulation in five patients with severe disorders of consciousness" (Lemaire et al., 2018)	219
Liste des abréviations.....	228
Publications hors thèse.....	230

Introduction générale

L'altération chronique de la conscience fait suite à une phase de coma dont la cause est le plus souvent un traumatisme crânien, un accident vasculaire cérébral ou un arrêt cardio-respiratoire. La conscience est décrite comme ayant deux composantes principales, l'éveil et l'expérience consciente. L'éveil est une condition nécessaire mais non suffisante pour l'expérience consciente, qui englobe la conscience de soi et de l'environnement. Les patients dans le coma ne présentent pas de signe d'éveil ni d'expérience consciente. C'est l'ouverture des yeux, correspondant à la restauration de l'éveil, qui signe la sortie du coma. Les patients en état de conscience altérée ont récupéré un rythme veille-sommeil, mais ne présentent soit pas de comportement conscient, soit des comportements conscients comme la poursuite visuelle ou la réponse à une commande, qui apparaissent de manière fluctuante. Chez ces patients aux lésions cérébrales souvent étendues, des séquelles motrices et cognitives peuvent empêcher la détection de signes de conscience à leur chevet, et entraîner une sous-évaluation de leur état de conscience. L'altération chronique de la conscience est un handicap très lourd, pour lequel les propositions thérapeutiques sont quasi-inexistantes. Mieux comprendre le support anatomo-fonctionnel de cette altération peut permettre d'alimenter la réflexion sur les solutions thérapeutiques à proposer aux patients et à leurs familles.

Les objectifs principaux de ce travail de thèse sont :

- d'affiner l'évaluation de l'état de conscience en détectant d'éventuelles capacités résiduelles cachées,
- de caractériser des corrélats anatomo-fonctionnels de l'altération de la conscience,
- d'étudier l'effet de la stimulation cérébrale profonde sur l'apparition de comportements conscients chez des patients avec altération chronique de la conscience.

Définir la conscience est un prérequis nécessaire à l'étude de son altération. A cet effet, le premier chapitre de ce travail est consacré à la conscience et à ses propriétés, depuis les modèles philosophiques jusqu'aux modèles neurobiologiques. Dans le deuxième chapitre, les états de conscience altérée sont définis selon leurs critères diagnostiques et les différents outils d'évaluation clinique et paraclinique de la conscience sont exposés. En guise de préambule aux contributions de ce travail, les principes des techniques de neuroimagerie utilisées sont décrits dans le troisième chapitre. Au cours de ces chapitres introductifs, les commentaires faisant allusion aux contributions présentées dans le quatrième chapitre sont affichés en gras.

Ce travail de thèse s'articule autour de six contributions. Nous nous sommes d'abord intéressés à la première composante de la conscience, à travers une revue bibliographique de l'implication du tronc cérébral dans l'éveil. La seconde composante de la conscience est l'expérience consciente. Nous présentons une étude de cas de modification transitoire de l'expérience consciente, avec décorporation et hallucinations visuelles. Nous nous sommes ensuite focalisés sur les états chroniques de conscience altérée. Une première problématique concerne l'évaluation de la conscience chez ces patients non communicants. Nous présentons un protocole d'IRM fonctionnelle de traitement du langage avec charge émotionnelle graduée, pour détecter d'éventuelles capacités résiduelles cachées. Une autre problématique est la caractérisation de corrélats anatomo-fonctionnels de l'altération de la conscience. Nous présentons une étude de connectivité fonctionnelle de régions sous-corticales et de réseaux corticaux impliqués dans la conscience de soi et de l'environnement, à partir de données d'IRM fonctionnelle au repos. Pour en optimiser l'analyse, nous proposons une méthode d'amélioration de la segmentation automatique des régions sous-corticales. Enfin se pose la question essentielle des propositions thérapeutiques pour ces patients. Une piste de recherche clinique est la stimulation électrique du système nerveux. Nous en présentons une revue bibliographique axée sur la stimulation cérébrale profonde. Nous avons consécutivement mené une étude de stimulation cérébrale profonde auprès de cinq patients avec altération chronique de la conscience. L'ensemble des résultats est analysé dans la discussion générale.

Chapitre I. La conscience

Définir ce qu'est la conscience est un préalable nécessaire à l'étude des états de conscience altérée. Nous en présentons dans ce chapitre une vision générale, depuis les modèles philosophiques jusqu'aux modèles neurobiologiques, et ce dans le but de préciser les contours d'une définition de la conscience.

1. Vers une définition de la conscience	4
2. Modèles philosophiques de la relation entre le corps et l'esprit	7
2.1 Théories dualistes	7
2.2 Théories monistes	9
3. Les propriétés de la conscience	13
3.1 Niveau de conscience et contenu de l'expérience consciente	13
3.1.1. Niveau de conscience.....	13
3.1.2. Contenu de l'expérience consciente	14
3.2 Conscience de l'environnement et conscience de soi.....	16
3.2.1. La conscience de l'environnement	16
3.2.2. La conscience de soi	17
3.2.3. Interaction entre le soi et l'environnement.....	18
3.3 Conscience phénoménale et conscience d'accès	19
3.3.1. Conscience phénoménale	19
3.3.2. Conscience d'accès.....	21
3.4 Différenciation et intégration de l'expérience consciente.....	23
3.4.1. L'expérience consciente est différenciée.....	24
3.4.2. L'expérience consciente est intégrée.....	24
3.5 Conscience, mémoire et attention	26
3.5.1. Conscience et mémoire.....	27
3.5.2. Conscience et attention.....	28
3.6 Conscience et intelligence artificielle.....	30
4. Modèles neurobiologiques de la conscience	34
4.1 Support anatomo-fonctionnel du niveau de conscience	34
4.2 Modèles neurobiologiques de l'expérience consciente	36
4.2.1. Réseaux cérébraux de la conscience de l'environnement et de la conscience de soi	36
4.2.1.1. Réseaux fronto-pariétaux et réseau exécutif central	37
4.2.1.2. Réseau du mode par défaut	38
4.2.1.3. Réseau de la saillance	39
4.2.2. La conscience d'accès selon le modèle de l'espace neuronal de travail global...41	
4.2.3. Théorie de l'information intégrée.....	44
4.2.4. Système thalamo-cortical.....	45

1. Vers une définition de la conscience

« Si personne ne me le demande, je le sais ; si je cherche à l'expliquer à celui qui m'interroge, je ne le sais plus. »

Saint Augustin à propos de la définition du temps,
Confessions, XI, 14, 17.2 (vers 400)

Etymologiquement, le mot « conscience » vient du latin *conscientia*, de *cum* (avec) et *scientia* (connaissance, savoir)¹. Si nous pouvons avoir une idée intuitive de ce qu'est la conscience, la définir précisément se révèle plus compliqué qu'il n'y paraît, notamment parce-que c'est un terme hautement polysémique. Il revêt des significations différentes dans des expressions telles que « avoir bonne conscience », « agir en liberté de conscience », « prise de conscience collective », « perdre et reprendre conscience », ou encore « avoir conscience de quelque chose ». A la lumière de ces formules empruntées au langage courant, plusieurs définitions de la conscience peuvent être distinguées :

- La capacité à porter des jugements sur notre conduite et celle d'autrui, et à faire des choix réfléchis sur la base de valeurs morales. C'est la conscience morale, qui permet de distinguer le bien du mal.

- Un état d'éveil qui permet la perception et l'interaction avec l'environnement. Lors d'une perte de conscience, il y a une altération de cet état. Il s'agit de la conscience dans son sens intransitif, sans référence au contenu.

- La connaissance qu'a un individu de soi-même et de son environnement. Etre conscient de quelque chose c'est en avoir une représentation mentale et une expérience subjective. Dans ce sens, la conscience désigne ce dont un sujet a connaissance, et englobe notamment perceptions, opérations cognitives et pensées. C'est le sens transitif de la conscience, le sujet ayant conscience de quelque chose.

Il est intéressant de noter que là où la langue française ne possède qu'un seul et même mot, la langue anglaise en compte trois : *conscience*, *awareness* et *consciousness*. D'après le « English Oxford Dictionary », le terme *conscience* est défini comme le « sens moral du bien et du mal, servant de guide au comportement d'une personne ». L'*awareness* est le fait de « savoir que quelque chose existe, ou de le percevoir ». C'est un prérequis au terme *consciousness*, dont les deux principales définitions sont « l'état d'être *aware* de son environnement et de pouvoir y répondre » ; et « l'*awareness* d'une personne ou sa perception de quelque-chose », c'est-à-dire le contenu de son expérience consciente. Il n'y a pas d'équivalent en français du terme *awareness*. Cependant l'*awareness* peut être identifiée comme une condition nécessaire à la conscience, et sera

¹ En grec ancien, le terme correspondant *συνειδησις* signifie littéralement « savoir ensemble », dans le sens de se prendre comme témoin de soi-même.

donc implicitement incluse lorsque nous parlerons de conscience. A l'inverse, la notion de conscience morale en sera exclue.

L'étude de la conscience concerne plusieurs disciplines. Que ce soit en philosophie, psychologie, intelligence artificielle ou neurosciences, chaque discipline possède ses propres théories et débats. Cette thèse s'inscrit dans le domaine des neurosciences cliniques. De ce point de vue, la conscience est une fonction cérébrale qui permet la perception de l'environnement et de soi-même, et la production de comportements conscients. Schématiquement, à partir d'informations sensorielles ou mentales, elle met en jeu des processus à l'origine de comportements conscients moteurs ou cognitifs. La conscience englobe la conscience de soi et de son environnement.

S'il peut paraître compliqué de définir la conscience, il est plus facile de définir son absence ou son altération. Il existe différents états de conscience altérée. Ces états peuvent être physiologiques, comme dans le sommeil ; provoqués, comme lors d'une anesthésie générale ; ou pathologiques comme dans les troubles de la conscience post-coma que sont le syndrome d'éveil non répondant (anciennement appelé état végétatif) et l'état de conscience minimale. La conscience est décrite comme ayant deux composantes principales, nécessaires à son fonctionnement : d'une part l'éveil, et d'autre part la perception ou expérience consciente. L'éveil correspond à la conscience intransitive. L'expérience consciente, qui a un contenu, correspond à la conscience transitive. L'éveil est une condition nécessaire mais non suffisante pour l'expérience consciente. Les différents états de conscience peuvent être classés en fonction du niveau d'éveil et du contenu conscient (Figure 1).

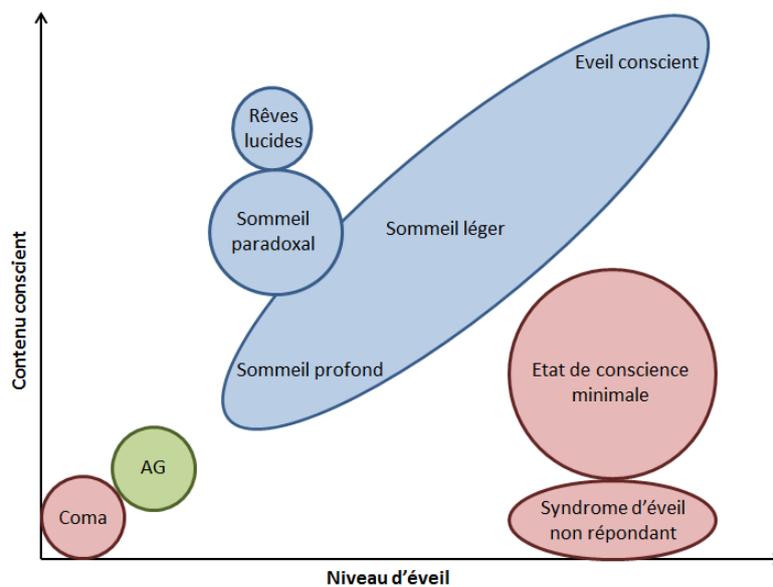


Figure 1. États de conscience selon leur niveau d'éveil et leur contenu conscient (d'après (Laureys, 2005)). En bleu les altérations physiologiques, en vert les altérations provoquées, en rouge les altérations pathologiques. AG : anesthésie générale.

Dans les conditions physiologiques normales, l'éveil permet la perception consciente, et une diminution du niveau d'éveil est accompagnée d'une diminution du contenu conscient. Les deux composantes suivent une relation linéaire, allant de l'éveil conscient au sommeil profond en passant par le sommeil léger (diagonale sur la Figure 1). Pendant une anesthésie générale et un coma, le niveau d'éveil et le contenu conscient diminuent également simultanément. Dans certains cas cependant, les deux sont dissociés. Au cours du sommeil paradoxal accompagné de rêves, le niveau d'éveil est bas puisque la personne est endormie, alors qu'une certaine expérience consciente est préservée, puisque l'on peut être capable de se souvenir et de relater ses rêves. La dissociation est encore plus nette au cours des rêves lucides dont sont capables certaines personnes, à savoir des rêves dans lequel le sujet est conscient de rêver, dispose de son libre arbitre et d'une faculté normale de raisonnement (Filevich et al., 2015).

Dans les conditions pathologiques du trouble de la conscience post-coma, c'est au contraire l'éveil qui est préservé et l'expérience consciente qui est altérée : les patients ont récupéré un rythme veille-sommeil et ont les yeux ouverts, mais ne présentent soit pas de comportement conscient (syndrome d'éveil non répondant), soit des comportements conscients simples et fluctuants (état de conscience minimale). L'étude de ces états dissociés offre l'opportunité d'isoler les deux composantes de la conscience.

Selon l'approche en neurosciences cliniques, étudier la conscience et ses troubles c'est en rechercher le support neurophysiologique. Il est donc nécessaire au préalable de s'interroger sur la nature du lien qui existe entre la structure et la fonction, c'est-à-dire entre le cerveau et la conscience. La philosophie, qui a développé de nombreux modèles sur la nature de la relation entre le corps et l'esprit, nous apporte des éléments de réflexion. Certains de ces modèles sont exposés dans la section suivante.

2. Modèles philosophiques de la relation entre le corps et l'esprit

« *What is mind? No matter. What is matter? Never mind.* »
Thomas Hewitt Key, Punch (1855)

La relation entre le corps et l'esprit occupe une place centrale dans l'histoire de la philosophie. L'être humain a un corps matériel, physique, soumis aux lois de la nature ; et en même temps un esprit, des pensées et des sensations, une perception subjective de soi-même et du monde, qui sont invisibles et impalpables. Le corps peut être décrit en termes de poids, taille, couleur, texture, température, etc. Il est constitué d'atomes assemblés en molécules au sein de cellules, elles-mêmes organisées en différents tissus formant les organes. Des échanges métaboliques, réactions chimiques et transferts d'énergie y ont lieu. Il s'agit là de propriétés physiques mesurables, quantifiables. Prenons maintenant une pensée, quel que soit son contenu. Il nous est impossible de la voir, la toucher, la mesurer, la peser, la situer dans l'espace... Elle semble échapper à la rigidité du monde physique. Et pourtant cette pensée est bien réelle et peut être décrite, au moins partiellement, par celui qui la pense. Voilà un paradoxe propice à alimenter la réflexion philosophique. Quelle est la relation entre le corps et l'esprit ? Quelle est la nature de l'activité mentale, de la conscience ?

Les théories dualistes et monistes sont deux courants opposés de la philosophie de l'esprit. Le dualisme considère le corps et l'esprit comme deux entités ou phénomènes distincts, alors que pour le monisme il s'agit d'une seule et même entité.

2.1 Théories dualistes

Le dualisme de substance considère le corps et l'esprit comme deux substances fondamentalement distinctes. Dans ses « Méditations Métaphysiques », René Descartes oppose la substance matérielle, qu'il nomme *res extensa* à la substance immatérielle, *res cogitans* (Descartes, 1641). Selon lui, le corps ne peut pas penser, il est défini uniquement par son étendue spatiale, c'est-à-dire ses dimensions et sa position dans l'espace. A l'inverse, l'esprit, « chose pensante », n'a pas d'étendue spatiale. Les deux existeraient indépendamment l'un de l'autre et interagiraient au niveau de la glande pinéale², le corps agissant sur l'esprit et l'esprit agissant sur le corps.

² La glande pinéale est appelée ainsi à cause de sa forme en pignon de pin. On sait aujourd'hui que cette structure, appelée aussi épiphyse, joue un rôle dans la régulation des rythmes biologiques en sécrétant de la mélatonine durant la nuit.

Différentes conceptions dualistes de la nature des échanges entre le corps physique et l'esprit mental ont été proposées. Parmi elles, l'interactionnisme, le parallélisme et l'épiphénoménalisme (Figure 2).

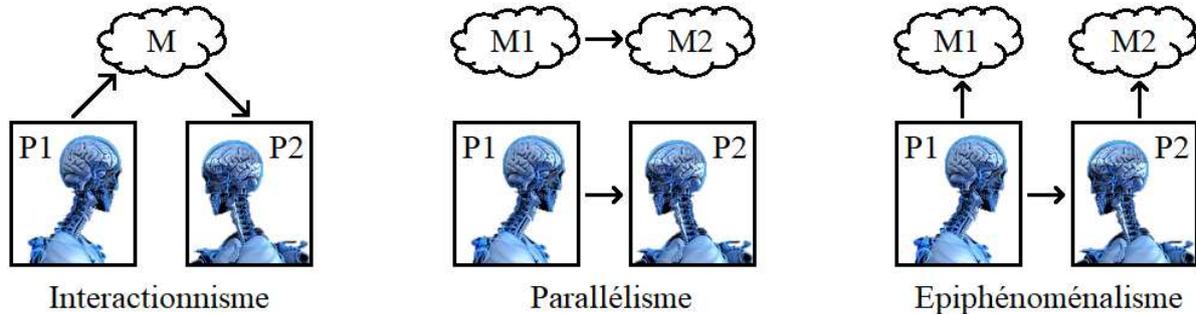


Figure 2. Conceptions dualistes de la relation entre le corps et l'esprit. Selon le point de vue interactionniste, les états mentaux et les états physiques interagissent de manière réciproque. Pour le parallélisme, les états physiques causent uniquement des états physiques et les états mentaux causent uniquement des états mentaux. L'épiphénoménalisme considère que les états mentaux sont causés uniquement par des états physiques, et qu'un état mental ne peut pas entraîner un état physique. P : état physique ; M : état mental.

L'interactionnisme considère qu'il y a une interaction réciproque entre les états physiques et les états mentaux : un état physique peut causer un état mental et vice-versa. Par exemple si une personne voit un fruit (état physique), cela peut lui donner envie de le manger (état mental). Elle peut alors décider de tendre la main pour l'attraper (état physique). Il s'agit de la position qu'avait adoptée René Descartes. Parmi les auteurs contemporains, le neurophysiologiste John Eccles a largement contribué à soutenir cette thèse. Lauréat du prix Nobel de physiologie et de médecine en 1963 pour ses travaux sur la synapse, il défend par la suite un dualisme interactionniste : des unités neurales qu'il appelle « dendrons » seraient liées à des unités mentales, les « psychons » (Eccles, 1990). Lors de la perception sensorielle, les psychons agiraient sur les dendrons, alors que dans l'action volontaire ce seraient les psychons qui agiraient sur les dendrons³.

A l'inverse, du point de vue du parallélisme il n'y a aucune relation causale entre les événements physiques et mentaux. Cette idée a d'abord été soutenue par Gottfried W. Leibniz au début du XVIII^{ème} siècle. Selon lui les causes mentales n'auraient que des effets mentaux, et les causes physiques que des effets physiques. Il serait toutefois possible

³ John Eccles fait intervenir la physique quantique pour expliquer les échanges entre psychons et dendrons, sans transfert de matière ou d'énergie. Selon lui, l'esprit pourrait augmenter la probabilité d'exocytose de neurotransmetteurs au niveau synaptique par des mécanismes quantiques tels que l'effet tunnel. Dualiste convaincu, John Eccles a par ailleurs toujours affiché sa croyance en « une Divine Providence opérant au-delà des événements matérialistes de l'évolution biologique ». Il était notamment conseiller auprès du Vatican.

d'établir un lien entre les séries d'état (dans la Figure 2, le passage de l'état mental M1 à l'état M2 correspond au passage de l'état physique P1 à l'état P2).

Enfin, l'épiphénoménalisme considère que les états mentaux sont causés uniquement par des états physiques, et qu'un état mental ne peut rien causer, ni d'autres états mentaux, ni des états physiques. Thomas H. Huxley est le fondateur de cette théorie, qui a été reprise par des philosophes contemporains tels que Frank Jackson (Jackson, 1982). J'y oppose un argument : nous savons grâce à la neuroimagerie fonctionnelle qu'il est possible d'activer le cortex par la pensée. Le fait de penser à un mouvement de la main entraîne des activations du système moteur, notamment au niveau du cortex prémoteur et de l'aire motrice supplémentaire (Kuhtz-Buschbeck et al., 2003). De la même manière, imaginer que l'on nous touche la main active les cortex somatosensoriels primaire et secondaire, comme lorsque l'on nous touche réellement la main (Yoo et al., 2003).

Baruch de Spinoza proposa une solution du problème corps/esprit fondamentalement différente du dualisme cartésien. Pour lui, il n'y a pas deux substances mais une seule, envisagée selon deux points de vue distincts : « *l'Esprit et le Corps est un seul et même individu, que l'on conçoit tantôt sous l'attribut de la Pensée, tantôt sous celui de l'Etendue* » (Spinoza, 1677, II, 21, scolie). Contrairement aux théories dualistes qui distinguent états mentaux et états physiques, les théories monistes ne séparent pas l'esprit du corps.

2.2 Théories monistes

Le postulat de base des théories monistes est qu'il existe une seule substance fondamentale. La matière et l'esprit seraient donc indissociables. Si le monisme peut être idéaliste ou neutre, la grande majorité des théories monistes sont matérialistes (Figure 3).

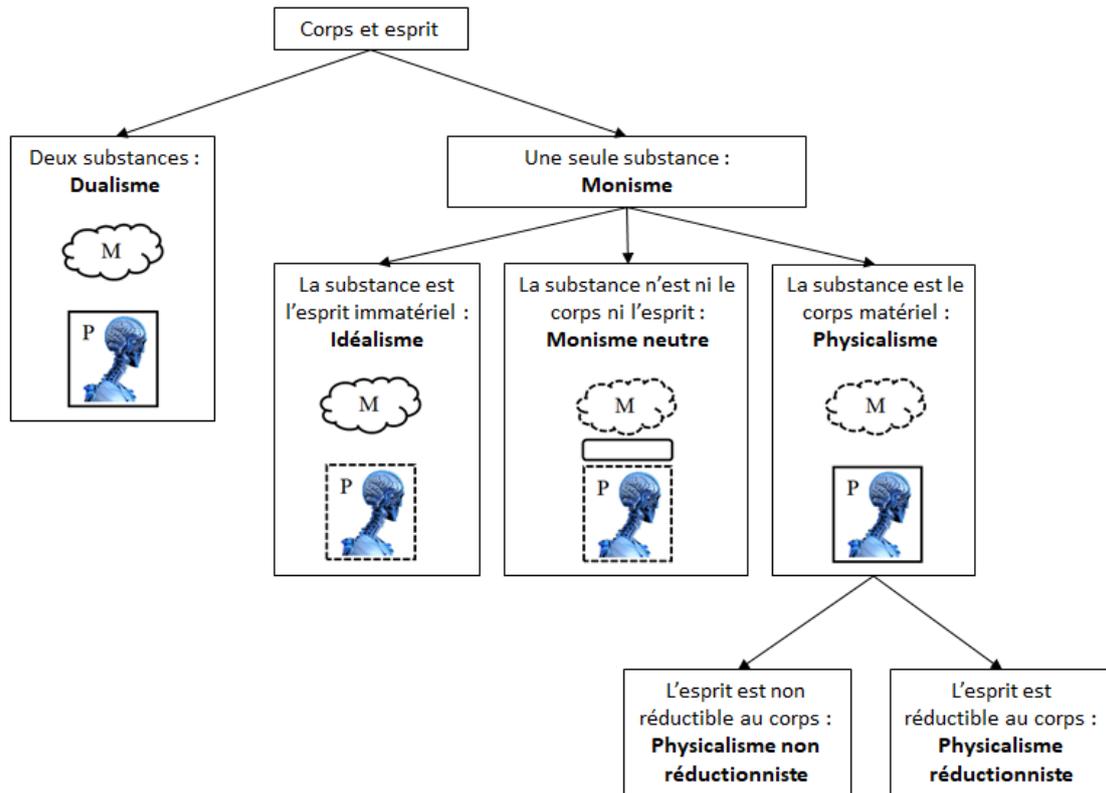


Figure 3. Théories de la philosophie de l'esprit. Pour le dualisme, il existe deux substances. Pour le monisme, il existe une seule substance fondamentale (ligne pleine) dont sont issus des dérivés (ligne pointillée). P : état physique ; M : état mental.

Au début du XVIII^{ème} siècle, le philosophe George Berkeley défendait un monisme immatérialiste qualifié d'idéalisme, où la réalité est esprit et où la matière n'existe que si elle est perçue. Autrement dit, seul l'esprit serait réel et le monde physique n'existerait que dans la pensée.

Le monisme neutre, défendu notamment par le philosophe Bertrand Russell au début du XX^{ème} siècle, soutient que le mental et le physique sont deux manifestations d'une unique substance « neutre », ni mentale ni physique.

Les théories matérialistes considèrent que la matière est la substance fondamentale, et que tout phénomène – incluant la conscience, est le résultat d'interactions au sein de la matière. Le physicalisme en est une vision contemporaine, définissant tout phénomène comme étant le résultat non seulement de la matière mais également de notions physiques telles que l'énergie ou l'espace-temps. Les théories physicalistes peuvent être classées en théories non réductionnistes et réductionnistes.

Selon le physicalisme non réductionniste, ardemment défendu par le philosophe David Chalmers, l'esprit et la conscience trouveraient leur origine dans le substrat physique qu'est le cerveau, mais ils ne pourraient être réduits à ce substrat physique car ils possèderaient des propriétés que ne possède pas le cerveau (Chalmers, 1995). Il y aurait émergence de nouvelles propriétés fondamentales non-physiques, différentes des propriétés fondamentales de la matière que sont par exemple la masse, la couleur, la

conductivité thermique, ou la densité. Pour illustrer l'émergence de nouvelles propriétés, l'exemple des atomes qui s'unissent pour former des molécules est souvent cité : l'hydrogène (H) et l'oxygène (O) sont gazeux à température ambiante, mais l'eau qui résulte de leur liaison (H_2O) est liquide. Cette position de physicalisme non réductionniste peut être qualifiée de dualisme de propriété, qui considère qu'il existe une seule substance, que cette substance est la matière et qu'elle peut avoir deux types de propriétés : des propriétés physiques et des propriétés mentales, non-physiques.

Les théories réductionnistes considèrent à l'inverse que l'esprit est réductible au corps, dans le sens où il peut être entièrement expliqué par l'étude des phénomènes physiques. C'est le cas notamment de l'éliminativisme, de la théorie de l'identité forte, ou encore du fonctionnalisme :

- L'éliminativisme est la position la plus radicale, qui nie l'existence des phénomènes mentaux et considère qu'il n'y a pas lieu de les étudier. A ce jour, l'éliminativisme est principalement défendu par le couple de philosophes Patricia et Paul Churchland, qui soutiennent que les neurosciences permettront un jour de montrer que les phénomènes psychologiques ne réfèrent à rien de réel, de la même manière que certaines théories et croyances, comme la transmutation alchimique des métaux ou la théorie phlogistique⁴, ont été invalidées par les avancées scientifiques.

- Selon la théorie de l'identité forte, les états mentaux ne seraient rien d'autre que des états physiques, et il y aurait une identité psychophysique, c'est-à-dire qu'à chaque état mental correspondrait un seul état physique. Cette théorie, popularisée dans les années 1950 par Ullin Place et Jack Smart, a reçu plusieurs objections, notamment parce qu'il est possible d'envisager l'existence d'états mentaux identiques chez des individus différents, alors que leurs états physiques ne peuvent être identiques, chaque cerveau étant unique.

- Pour le fonctionnalisme, ce qu'il y aurait d'identique dans ce cas-là ce ne serait pas l'état physique, mais la fonction. Le fonctionnement des états mentaux serait caractérisé par des entrées (inputs), des états internes et des sorties (outputs). Le computationnalisme proposé par Hilary Putnam en 1961 est une forme de fonctionnalisme, qui conçoit l'esprit comme un système de traitement de l'information symbolique, basé sur la calculabilité. L'esprit est considéré comme étant régi par un système de règles, permettant de passer d'une entrée à une sortie au moyen d'un algorithme, de la même manière qu'un ordinateur. Dominant dans les années 1980, le computationnalisme fut concurrencé à la fin des années 1980 par le connexionnisme, qui stipule que les états mentaux peuvent être décrits à l'aide de réseaux d'unités interconnectées. Les réseaux de neurones artificiels sont basés sur cette théorie connexionniste : chaque unité neuronale a un certain seuil d'activation, si ce seuil est

⁴ La phlogistique est une théorie chimique de la fin du XVII^{ème} siècle, qui postulait que tous les matériaux inflammables contiennent un corps volatile nommé phlogiston. La perte de masse lors de la combustion était expliquée par la libération du phlogiston.

atteint l'activation va se propager aux unités connectées, et le réseau est capable d'apprentissage en modifiant le poids des connexions entre les unités.

La position adoptée dans ce travail est celle d'un physicalisme réductionniste : le substrat de l'esprit est physique, et la conscience peut être réduite au cerveau, dans le sens où elle peut théoriquement être entièrement expliquée par des phénomènes cérébraux. Nous nous plaçons d'un point de vue **connexionniste**, puisque le sujet de ce travail est l'étude du connectome de la conscience, via une approche clinique. Chez les patients avec troubles chroniques de la conscience, l'altération de la conscience est la conséquence de lésions entraînant un dysfonctionnement cérébral. L'objectif ici est de caractériser la nature de ce dysfonctionnement, pour mieux comprendre quel est le support anatomo-fonctionnel de la conscience, et alimenter la réflexion en vue de solutions thérapeutiques pour ces patients avec altération chronique de la conscience.

Si le point de vue de ce travail s'apparente à un physicalisme réductionniste, je ne rejette pas l'existence de propriétés de l'expérience consciente, comme sa composante phénoménale, que nous aborderons dans le chapitre suivant. J'ai une vision fondamentalement physicaliste et naturaliste, persuadée que l'esprit est issu de la matière, mais je ne crois pas pour autant en un antagonisme forcé entre propriétés mentales et propriétés physiques. Ce n'est pas parce que nous ne savons pas aujourd'hui faire le lien entre le substrat anatomo-fonctionnel qu'est le cerveau et certaines propriétés comme les qualia, que ces propriétés ne peuvent être conceptualisées, étudiées et discutées.

3. Les propriétés de la conscience

« *What is it like to be a bat? What is it like for a bat to be a bat?* »

Thomas Nagel (1974)

« *Bat: "What is it like to be a Nagel?"* »

Anonyme

Nous avons chacun notre propre conscience, dans le sens où être soi n'est pas la même chose qu'être quelqu'un d'autre. Il y a donc autant de consciences que d'entités conscientes, mais il est possible d'isoler un certain nombre de caractéristiques communes.

Tout d'abord, la conscience se décline en deux composantes principales : le niveau de conscience et le contenu conscient. Le niveau de conscience correspond aux différents états de conscience, dont font partie la veille et le sommeil. Le contenu conscient correspond à l'expérience consciente, qui se réfère à une conscience de soi et de l'environnement. La conscience est subjective, vécue d'un point de vue en « première personne ». Il existe une distinction entre la conscience phénoménale, qui désigne ce ressenti subjectif, et la conscience d'accès, qui désigne la prise de conscience d'une information. L'expérience consciente est à la fois hautement intégrée en un tout unifié irréductible (une pomme rouge ne peut pas être perçue comme une pomme grise plus la couleur rouge), et hautement différenciée (la gamme d'expériences conscientes possibles est extrêmement vaste). Nous verrons qu'il existe un lien étroit entre conscience, mémoire et attention. Pour finir, la question controversée de l'émergence d'une conscience au sein de systèmes d'intelligence artificielle sera soulevée.

3.1 Niveau de conscience et contenu de l'expérience consciente

La conscience comporte deux composantes : un niveau et un contenu conscient (voir Figure 1, page 5), désignés respectivement dans la littérature anglophone par les termes *arousal* et *awareness*.

3.1.1. Niveau de conscience

Le niveau de conscience correspond au niveau de vigilance ou d'éveil, qui se caractérise par une ouverture des yeux. L'éveil est une condition nécessaire mais non suffisante à la conscience : certains patients présentent une ouverture des yeux alors qu'ils ne sont pas conscients. Les variations de niveau de conscience sont cycliques et les états de veille et de sommeil s'enchaînent au cours du rythme circadien, chaque niveau de conscience pouvant durer plusieurs heures. Grâce à ce caractère cyclique et reproductible, le support anatomo-fonctionnel de l'éveil a pu être étudié et caractérisé,

révélant notamment l'implication de la formation réticulée activatrice ascendante du tronc cérébral, comme nous le détaillerons page 34.

Il s'agit là du sens intransitif de la conscience, sans référence au contenu.

3.1.2. Contenu de l'expérience consciente

La seconde composante de la conscience est son contenu, désigné indifféremment sous les termes de perception consciente ou d'expérience consciente. Le terme d'expérience consciente sera préféré ici puisqu'il englobe à la fois la perception, la cognition et la capacité d'action ; il est en cela plus complet et représentatif de la variété du contenu conscient. Contrairement aux niveaux de conscience, les variations de contenu de l'expérience consciente n'ont pas de caractère cyclique. Leur durée se mesure non pas en heures, mais en secondes voire en millisecondes. Les expériences conscientes se succèdent rapidement, en un flux dynamique et continu. William James utilisait le terme de « *stream of thought* », pour évoquer le flot de pensées dans l'esprit conscient (James, 1890). Dans leur ouvrage « Comment la matière devient conscience », Gerald M. Edelman et Giulio Tononi parlent de la nature sérielle de l'expérience consciente, « c'est à dire le fait qu'une pensée ou un état conscient est suivi par un autre » ((Edelman and Tononi, 2000), p. 182 pour l'édition française). Les expériences conscientes s'enchaînent les unes après les autres. Cet enchaînement est fonction de l'expérience consciente précédente, de facteurs internes, et de causes externes. La conscience peut être assimilée à un système autopoïétique (du grec auto - soi-même, et poiesis - création), capable de se produire lui-même, en permanence et en interaction avec son environnement (Maturana and Varela, 1980). Le philosophe Daniel C. Dennett cite un dessin de Saul Steinberg illustrant le flux de pensée d'un homme devant une peinture dans un musée, comme métaphore de la conscience (Figure 4). Contrairement à une idée reçue, la pratique de la méditation de pleine conscience ne consiste pas à ne penser à rien, ce qui est impossible, mais à s'entraîner à observer le flux de ses pensées, à les laisser s'enchaîner sans se laisser embarquer par l'une d'entre elles. Christophe André explique que « le vagabondage de la pensée (...) n'est pas un événement indésirable qu'il faudrait supprimer. Non. Le vagabondage de la pensée, le bavardage de l'esprit : tout cela est un phénomène normal. Normal et habituel. Tellement habituel que je l'oublie et, du coup, je fusionne avec mes pensées. (...) La pleine conscience me permet d'observer clairement ce phénomène, et de m'entraîner à davantage de recul envers le bavardage de mon esprit » (André, 2011).

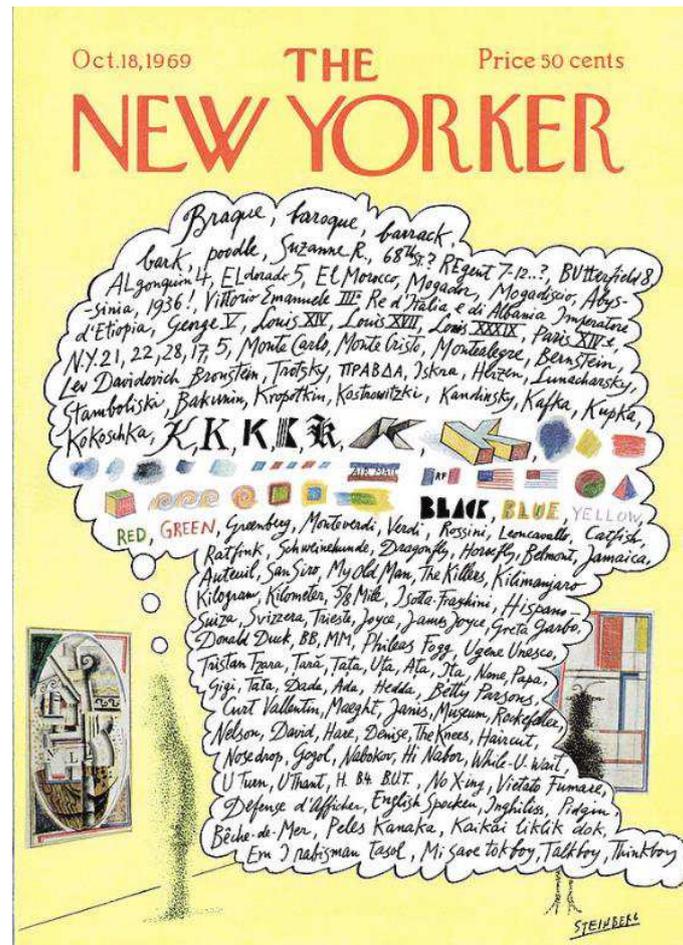


Figure 4. Couverture de Saul Steinberg pour *The New Yorker*, 1969. Daniel C. Dennet a choisi cette illustration comme couverture de l'édition originale de son livre « *De beaux rêves. Obstacles philosophiques à une science de la conscience* » (Dennett, 2012).

Une autre caractéristique du contenu de l'expérience consciente est sa capacité limitée. Nous pouvons dans l'absolu penser ou ressentir un nombre inimaginable de choses, mais à chaque instant donné nous avons une seule expérience consciente à la fois. Et de la même manière qu'il existe un empan mnésique⁵, une expérience consciente ne peut contenir que quelques éléments. Cette capacité limitée est particulièrement bien illustrée par les illusions d'optique et notamment les images pouvant être interprétées de plusieurs manières (voir Figure 5). Lorsque l'image est ambiguë et peut représenter tour à tour un canard et un lapin par exemple, nous verrons soit le lapin, soit le canard, parfois l'un après l'autre, mais jamais les deux en même temps. Deux interprétations différentes d'un même objet ne peuvent coexister simultanément au sein de notre conscience.

⁵ L'empan mnésique est la longueur maximale d'une série d'éléments susceptibles d'être restitués après une seule présentation. Il s'agit de la capacité de la mémoire à court terme / mémoire de travail. En 1956, George A. Miller fixe l'empan mnésique à 7 ± 2 (Miller, 1956). En 2001, Nelson Cowan ramène ce chiffre à 4 ± 1 (Cowan, 2001).



Figure 5. Exemples d'images pouvant être interprétées de deux manières. De gauche à droite : canard ou lapin / jeune femme ou grand-mère au menton sévère / fenêtre vue d'en haut ou d'en bas (illustration de Sandro Del Prete).

Dans tous les cas, la conscience est à propos de quelque chose, elle est dirigée vers autre chose qu'elle-même. En opposition au sens intransitif du niveau de conscience, il s'agit là du sens transitif, le sujet ayant conscience de quelque chose. C'est une propriété qualifiée d'intentionnelle. L'intentionnalité est un concept issu de la philosophie médiévale, qui appelait *intentio* l'application de l'esprit à un objet, dans le sens où l'esprit tend vers l'objet, se dirige vers lui. Au début du XX^{ème} siècle Franz Brentano réactualisa le concept, qui permet selon lui de distinguer les phénomènes psychiques des phénomènes physiques, la conscience étant toujours dirigée vers quelque chose ; ce qui n'est pas le cas des objets physiques. Ce critère d'intentionnalité comme apanage du mental a été par la suite critiqué, notamment par le philosophe contemporain John Roger Searle : il y a des objets physiques qui sont intentionnels (un tableau, un texte sont destinés à toucher autrui) et des faits psychiques non intentionnels (le ressenti de la douleur, ou un sentiment d'exaltation ne sont pas dirigés vers quelque chose en particulier).

Le contenu de l'expérience consciente englobe la conscience de l'environnement ou conscience externe, et la conscience de soi ou conscience interne.

3.2 Conscience de l'environnement et conscience de soi

3.2.1. La conscience de l'environnement

La perception de l'environnement par un individu se fait à travers les modalités sensorielles visuelles, auditives, gustatives, olfactives et somesthésiques. L'information extérieure passe par ces canaux sensoriels et est traduite en signaux électriques au sein du cerveau. Ces informations sensorielles, à l'exception de l'olfaction, font un relais au sein du thalamus avant d'être distribuées au sein du cortex.

3.2.2. La conscience de soi

La conscience de soi est à l'inverse une conscience intérieure, constituée de la connaissance que nous avons de nos pensées, de nos sentiments et de nos actions, et de la capacité que nous avons à agir sur nous-mêmes. Elle fonde notre identité. La conscience de soi est un fil conducteur, qui permet l'unité et la permanence du sentiment d'être soi. Tout au long de notre vie, nous nous sentons être la même personne, alors que ce que nous vivons est par nature changeant et multiple. Les états conscients changent perpétuellement, mais l'expérience consciente reste continue.

Le neurologue António Damásio donne une place de choix au corps dans la construction de la conscience de soi (Damasio, 1999). Le corps est un élément de continuité tout au long de la vie d'un individu, tout comme la conscience. Les informations intéroceptives du corps sont très stables en comparaison avec le monde extérieur, et pourraient être un point de référence impliqué dans la permanence de la conscience de soi.

Cette idée est à mon sens particulièrement intéressante, ne serait-ce que parce qu'elle a le mérite d'accorder une place importante au corps, dans son interaction avec le cerveau. Le corps (hors cerveau) est traditionnellement exclu des modèles cognitivistes, où son rôle se limite à amener des informations sensorielles en entrée et exécuter des réponses motrices en sortie. Le système nerveux autonome ou végétatif (responsable des fonctions non soumises au contrôle volontaire comme la circulation sanguine, la digestion, la sudation, etc...) et le système nerveux entérique ont longtemps été relégués à l'arrière-plan, sans lien aucun avec les fonctions cognitives et le fonctionnement du cerveau en soi. Or des études montrent aujourd'hui que le cerveau peut être modifié via le corps. Une étude en neuroimagerie chez des sujets sains a montré par exemple que la consommation de probiotiques modifie l'activité et la connectivité cérébrale, que ce soit lors d'une tâche attentionnelle ou au repos (Tillisch et al., 2013). De la même manière, l'exercice physique joue un rôle sur le fonctionnement cérébral, et peut intervenir dans la prévention des maladies neurodégénératives. Une étude longitudinale chez des personnes âgées a montré qu'un entraînement de type aérobic s'accompagne d'une augmentation du volume de l'hippocampe antérieur, et d'une augmentation des performances mnésiques (Erickson et al., 2011).

Ainsi le fonctionnement du corps peut avoir une influence sur celui du cerveau. L'enveloppe corporelle constitue l'interface entre un organisme et son environnement, la frontière entre l'intérieur et l'extérieur. Dans les modèles cognitivistes classiques, la cognition est vue comme un système de traitement de l'information. Le corps y est considéré comme un périphérique d'entrée et de sortie, et les systèmes perceptifs et moteurs ne sont pas inclus dans l'étude des fonctions cognitives. La théorie de la cognition incarnée, elle, considère que l'esprit doit être compris dans le contexte de son corps, c'est-à-dire le contexte sensorimoteur, et de l'interaction de ce dernier avec l'environnement

(Dutriaux and Gyselinck, 2016). La cognition y est vue comme un support pour l'interaction avec l'environnement.

3.2.3. Interaction entre le soi et l'environnement

Le neurobiologiste Francisco Varela fut un précurseur de la cognition incarnée, en proposant le modèle de l'énaction qui met au centre de la cognition l'interaction du corps avec l'environnement. Selon ce modèle, la cognition n'est plus considérée comme un simple système de traitement de l'information, avec d'un côté le soi et de l'autre l'environnement ; mais plutôt comme l'émergence d'une propriété issue de leur interaction. Francisco Varela cite Maurice Merleau-Ponty : « L'organisme donne forme à son environnement en même temps qu'il est façonné par lui » (Varela et al., 1993). Selon lui, cette interaction réciproque est basée sur la combinaison inséparable de la perception et de l'action. C'est pourquoi, comme précisé plus haut, le terme d'expérience consciente est préféré dans ce travail à celui de perception consciente, puisqu'il englobe à la fois la perception, la cognition et la capacité d'action. La théorie de l'énaction s'appuie sur la théorie de la cognition dite de « l'école de Santiago », développée par Humberto Maturana et Francisco Varela, qui considère la cognition d'un point de vue évolutionniste et la définit comme la capacité d'adaptation à l'environnement ((Maturana and Varela, 1980), p. 236). Elle est elle-même dérivée de la théorie de l'autopoïese développée par ces mêmes auteurs, qui définit un système vivant par sa capacité à se maintenir lui-même, dans une interaction constructive avec son environnement. La cognition émergerait de l'interaction continue entre l'organisme et son environnement. Les interactions sont bilatérales, avec d'un côté des interactions ayant des conséquences sur l'état interne de l'organisme par le biais des sensations perçues par l'organisme, et de l'autre des interactions ayant des conséquences sur l'état de l'environnement proximal par le biais des actions produites par l'organisme (voir Figure 6).

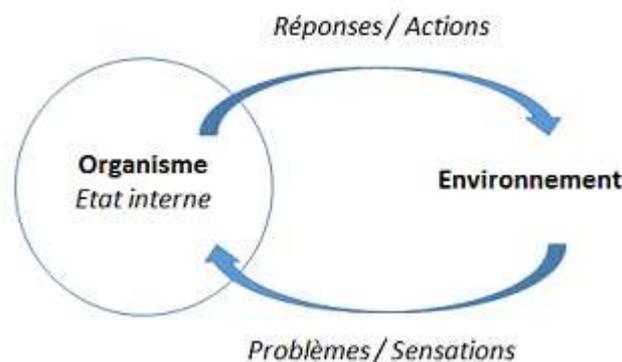


Figure 6. Illustration de la théorie de l'autopoïese comme support de la théorie de la cognition incarnée. Les perturbations de l'environnement sur l'état interne de l'organisme sont considérées comme des problèmes, auquel l'organisme répond par une action, lui permettant ainsi de s'adapter à son environnement.

Le psychologue Olivier Penelaud explique que « c'est en se référant à ses travaux sur la perception des couleurs que Varela développe le concept d'énaction. A partir de l'étude de différents systèmes visuels de vertébrés (...), il montre que la sensation de couleur n'est pas entièrement donnée par le monde physique mais dépend, aussi, des mécanismes de perception (...). Il n'y a pas une dépendance totale entre l'énergie physique mesurée et la couleur perçue ; dans cette perspective, le modèle newtonien de dispersion de la lumière, ne suffit plus à expliquer le phénomène de la couleur. La perception est fonction de l'expérience sensori-motrice du sujet dans l'environnement. » (Penelaud, 2010).

Nous percevons ainsi le monde extérieur depuis notre propre point de vue. C'est un point de vue subjectif, dit « en première personne ». Le terme de conscience phénoménale désigne ce ressenti subjectif. La conscience d'accès, quant à elle, désigne la prise de conscience de ce ressenti.

3.3 Conscience phénoménale et conscience d'accès

3.3.1. Conscience phénoménale

La conscience phénoménale désigne le ressenti subjectif, le point de vue « en première personne » d'une expérience consciente. C'est la capacité à vivre cette expérience en tant que sujet, le fait de ressentir subjectivement les qualités d'un phénomène objectif perçu. Ces qualités sont nommées qualia - quale au singulier, ce sont les propriétés de l'expérience sensible. Le mot vient du latin *qualis*, qui signifie « quel, de quelle sorte, de quelle espèce, de quelle nature ». Si sur le détour d'un chemin je sens l'odeur du chèvrefeuille, si je croque dans une pomme, si je me cogne à un angle de meuble, si j'écoute Brel chanter qu'il est un soir d'été, si je regarde un marbre blanc sculpté par Rodin, si les larmes me montent, si je rie aux éclats, si je lis un roman historique du temps où l'on croquait dans des oignons, si je me demande l'effet que cela fait de croquer dans un oignon ; je me trouve à chaque fois dans un état mental doté d'un caractère subjectif particulier. Les qualia représentent les qualités purement subjectives des événements mentaux. Ils sont à distinguer des propriétés objectives des objets. Imaginons par exemple le son d'un marteau-piqueur. Son niveau de bruit peut être exprimé en décibel, il s'agira alors d'une propriété objective. La qualité subjective de ce bruit, ou quale, est ce que je ressens à l'écoute de ce bruit – probablement teinté d'un brin d'irritation. Un même objet physique peut déclencher des expériences sensibles différentes d'un individu à l'autre.

Pour le philosophe Thomas Nagel, la conscience phénoménale est « l'effet que cela fait pour un organisme d'être ce qu'il est ». L'expérience phénoménale est purement subjective, et n'est accessible que du point de vue du sujet. Il publie en 1974 le célèbre article « *What it is like to be a bat?* » où il illustre son propos en affirmant que nous ne

pouvons pas savoir quelle expérience du monde fait une chauve-souris, que nous ne pouvons pas imaginer le ressenti lié à l'écholocation, cette capacité à envoyer des sons et à utiliser leur écho pour localiser et identifier les éléments de l'environnement (Nagel, 1974). Il développe l'idée selon laquelle toutes les connaissances objectives que nous pouvons acquérir sur le cerveau et le comportement d'une chauve-souris, ne peuvent suffire à concevoir l'expérience subjective de l'effet que cela fait d'être une chauve-souris.

Le philosophe Frank Jackson utilise un autre exemple pour illustrer ce qu'est l'expérience phénoménale (Jackson, 1982). Il imagine une brillante scientifique spécialiste de la vision des couleurs, « Mary » (le prénom est devenu un standard dans les débats au sujet de la conscience phénoménale), qui observe le monde depuis une pièce en noir et blanc via une télévision en noir et blanc. Mary connaît toutes les propriétés physiques des couleurs et les propriétés neurophysiologiques de la vision des couleurs, elle est capable de nommer les couleurs en fonction de leur longueur d'onde et de leur perception par le système nerveux central. Malgré ce savoir objectif, lorsqu'elle sortira de cet environnement en noir et blanc et expérimentera la vision des couleurs pour la première fois, elle apprendra quelque chose de nouveau : ce que c'est que de voir en couleur. Ce quelque chose de nouveau correspond à la conscience phénoménale de son expérience de la vision des couleurs.

Il n'est pas possible de caractériser la conscience phénoménale, on ne peut l'observer que de manière indirecte et subjective, à partir de ce que rapporte le sujet de sa propre expérience. C'est la méthode de l'introspection, qui correspond à l'observation méthodique, par le sujet lui-même, de sa conscience et de sa vie intérieure. Cette méthode a été beaucoup utilisée par les psychologues mentalistes au cours du XIX^{ème} siècle. Elle a ensuite été bannie par le courant behavioriste. Le behaviorisme est une branche de la psychologie expérimentale qui étudie le comportement observable, l'individu étant considéré comme une « boîte noire » avec un fonctionnement interne inaccessible et impossible à étudier. Au début du XX^{ème} siècle, dans un article intitulé « *Psychology as the behaviorist views it* », John Broadus Watson présente la psychologie comme une branche purement objective des sciences naturelles, devant se limiter aux événements observables et mesurables (Watson, 1913). Le behaviorisme a permis d'appliquer à la psychologie une méthodologie scientifique, basée sur l'expérimentation et la mesure de variables. Mais il a également écarté pendant un certain temps l'étude de la conscience du discours scientifique, le concept de conscience étant même remis en cause (James, 1904).

Le caractère subjectif de la conscience phénoménale pose effectivement à la science un problème différent des phénomènes physiques objectivables. L'observation directe de la conscience phénoménale n'est possible que d'un point de vue en « première personne », c'est-à-dire par celui qui vit l'expérience consciente. Or l'étude objective d'un phénomène implique un point de vue « en troisième personne », c'est-à-dire par quelqu'un qui est

extérieur au phénomène. C'est pourquoi le problème de la conscience phénoménale fait partie de ces questions dites difficiles. Le philosophe australien David Chalmers parle du « *hard problem of consciousness* » pour qualifier le problème de l'explication du pourquoi et du comment le monde physique donne lieu à une expérience subjective, et qualifie ce problème comme étant actuellement insoluble (Chalmers, 1995). Pour Daniel C. Dennett cependant, la conscience phénoménale peut être étudiée de manière objective par un point de vue « en troisième personne » par ce qu'il nomme l'hétérophénoménologie, une méthode scientifique combinant le compte-rendu subjectif et les « données brutes enregistrées relatives à tous les événements physiques intérieurs et extérieurs à nos sujets » (Dennett, 2012). Quoi qu'il en soit, la conscience phénoménale reste difficilement étudiable par un tiers, et la majorité des études se concentre sur la conscience d'accès.

3.3.2. Conscience d'accès

D'après certains philosophes, la conscience est un concept hybride liant la conscience phénoménale et la conscience d'accès. La conscience d'accès correspond à la prise de conscience d'une information, en d'autres termes à l'accès de cette information à la conscience. Ned Block présente deux exemples comme arguments pour dissocier conscience phénoménale et conscience d'accès (Block, 1995). Imaginons d'abord que vous êtes en pleine conversation dans une pièce, et qu'il y a un bruit de marteau-piqueur dans la rue. Tout à coup, vous prenez conscience du bruit assourdissant. Avant cette prise de conscience, le bruit était présent et votre système nerveux le percevait, il y avait donc une conscience phénoménale. Mais c'est seulement au moment de la prise de conscience du bruit qu'a lieu la conscience d'accès, et que conscience phénoménale et conscience d'accès coexistent. Avant la prise de conscience, il y a phénoménalité sans accès. Le second exemple de Ned Block est un cas d'accès sans phénoménalité. Il s'appuie sur une expérience de pensée basée sur les cas cliniques de « vision aveugle ». Il s'agit de patients qui ont des lésions du cortex visuel primaire entraînant une cécité et qui, lorsqu'on leur présente des objets ou des flashes lumineux, disent ne rien voir. Ces patients sont cependant capables, si on leur demande de faire un choix (comme dire si les lignes devant eux sont horizontales ou verticales), de donner la bonne réponse avec un niveau de réussite significativement supérieur à une réponse au hasard⁶. Or ils ne voient pas l'objet consciemment. Ned Block propose d'imaginer un patient capable de deviner ce qui se trouve dans son champ visuel sans qu'on le lui demande. Le patient dirait alors « je sais qu'il y a une ligne horizontale dans mon champ visuel, même si je ne la vois pas ». Dans ce cas-là, il y aurait conscience d'accès sans conscience phénoménale.

⁶ Les études en neuroimagerie ont permis de montrer l'implication du corps géniculé latéral, du pulvinar et du colliculus supérieur dans le phénomène de « vision aveugle », via leurs projections extrastriées, c'est-à-dire en dehors du cortex visuel primaire (voir pour revue (Ajina and Bridge, 2016)).

D'autres cas cliniques illustrent ce phénomène dissociatif de perception non consciente. Le neurologue Edouard Claparède a fait dans les années 1900 une expérience restée classique : il serra un jour la main d'une patiente amnésique avec une aiguille. Le lendemain, la patiente refuse la main qu'il lui tend, alors qu'elle dit voir le médecin pour la première fois, son amnésie ne lui permettant pas de le reconnaître.

L'héminégligence spatiale en est un autre exemple. Les patients atteints de cette pathologie présentent généralement des lésions du cortex pariétal droit. Il en résulte un défaut de perception consciente de leur hémiespace gauche. Ces patients n'ont pas de trouble de la perception visuelle à proprement parler puisque leur cortex visuel est intact, mais ils sont incapables de percevoir consciemment ce qui se trouve dans leur champ visuel gauche. Certains d'entre eux ne mangent que la partie droite de leur assiette, ou oublient de se raser/maquiller la moitié gauche du visage. Le trouble peut même atteindre l'espace imaginé, dans ce cas si l'on demande au patient de donner des noms de villes françaises, il ne dira que des noms de villes situées sur la moitié est de la carte de France (voir Figure 7).

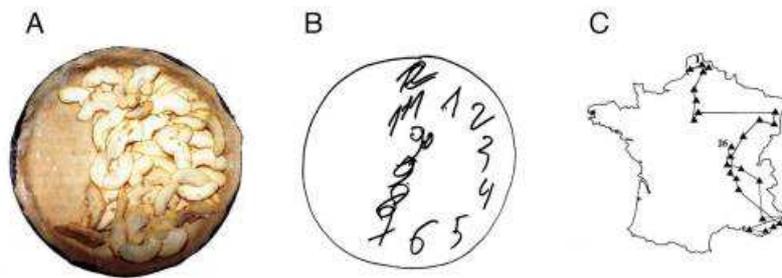


Figure 7. Productions de patients souffrant d'une héminégligence gauche. A) Tarte aux pommes réalisée par une patiente, qui a omis de disposer des morceaux sur la partie gauche du moule. B) Dessin de l'horloge, les nombres indiqués sont localisés uniquement sur la partie droite du dessin. C) Evocation mentale de la carte de France. Les triangles noirs indiquent les villes que le patient a été capable de citer, les lignes noires l'ordre d'évocation. Les villes énumérées sont localisées uniquement sur la partie droite de la carte (illustration extraite du cours du Professeur Gilles Rode, disponible sur le site <http://www.cofemer.fr/UserFiles/File/HeminegCours.pdf>).

Il y a chez ces patients un trouble de la conscience sélectif de leur hémiespace gauche. Cependant, la perception de cet espace subsiste de manière non consciente. Les neuropsychologues John Marshall et Peter Halligan ont montré à une patiente héminégligente deux dessins de maisons identiques, l'un au-dessus de l'autre (Marshall and Halligan, 1988). Sur l'un des dessins, des flammes sortaient de la partie gauche de la maison. La patiente jugeait que les maisons étaient identiques, mais lorsqu'on lui demandait dans quelle maison elle préférait vivre, elle choisissait de manière consistante la maison qui n'était pas en feu, sans pouvoir expliquer pourquoi elle faisait ce choix.

L'approche scientifique actuelle de la conscience se base principalement sur l'étude de la conscience d'accès. Stanislas Dehaene écrit dans « Le Code de la conscience » que « le premier ingrédient de notre science de la conscience consiste à nous concentrer sur la question de l'accès conscient, en prenant grand soin de la distinguer des notions d'attention, d'éveil, de conscience de soi et de métacognition » ((Dehaene, 2014), p. 48-49). Pour étudier la signature cérébrale d'une pensée consciente, la méthode contrastive est utilisée. Il s'agit de comparer deux conditions expérimentales proches, qui diffèrent uniquement par le fait que l'une est perçue consciemment alors que l'autre non. Les protocoles expérimentaux sont multiples, l'un des plus courants consistant à utiliser des stimuli visuels à proximité du seuil de perception. Le stimulus sera perçu si la durée de présentation est au-delà du seuil de perception, et ne sera pas perçu si la durée de présentation est en-deçà de ce seuil (images subliminales). En comparant les deux conditions, il est possible d'isoler les marqueurs neurophysiologiques de la prise de conscience. Les différences d'activité cérébrale entre la condition où le stimulus est perçu consciemment et celle où le stimulus n'est pas perçu consciemment, correspondent aux marqueurs cérébraux de l'accès à la conscience.

Etudier uniquement la conscience d'accès peut paraître restrictif, si l'on considère à l'instar de Ned Block que conscience phénoménale et conscience d'accès sont distinctes et dissociables. A l'inverse, cette approche n'est en rien restrictive si l'on considère que la conscience phénoménale n'est pas à distinguer de la conscience d'accès. Le neurologue et neuroscientifique Lionel Naccache défend cette position, arguant notamment le fait que l'existence d'une conscience phénoménale est nécessairement tributaire de son accessibilité (Naccache, 2018a).

3.4 Différenciation et intégration de l'expérience consciente

Une autre propriété de l'expérience consciente est qu'elle est à la fois différenciée et intégrée. Lorsque nous vivons une expérience consciente, nous sommes capables de la différencier de la multitude des autres expériences conscientes possibles. Lorsque nous buvons un café, nous savons que nous ne sommes pas en train de manger un couscous, de lire Kant ou de faire de la plongée sous-marine. Nous sommes capables de faire la différence entre ces expériences. L'expérience consciente est par ailleurs intégrée. Ce café que nous buvons, nous en percevons à la fois l'arôme et la chaleur, nous sentons le contact de la tasse dans la main et nous en voyons la couleur. Nous ressentons toutes ces sensations de manière simultanée, sans pouvoir en isoler une. Il n'est pas possible, dans cet exemple, de percevoir la chaleur sans l'arôme. L'expérience consciente comporte l'ensemble des sensations, intégrées en un tout unifié.

C'est sur la base de ces propriétés de différenciation et d'intégration que le psychiatre et neuroscientifique Giulio Tononi a développé la théorie de l'information intégrée, qui

stipule que le niveau de conscience d'un système dépend de sa capacité à intégrer l'information (Tononi, 2004).

3.4.1. L'expérience consciente est différenciée

Le répertoire d'expériences conscientes possibles est extrêmement vaste : au cours de notre vie, nous pouvons vivre ou imaginer une multitude de contenus conscients. Leur nombre est vertigineux, et pourtant nous sommes capables de facilement les différencier.

D'après Giulio Tononi, cette capacité de différenciation au sein d'un large répertoire est une condition nécessaire à la conscience. Pour illustrer son propos, il présente l'expérience de pensée suivante (Tononi, 2004). Imaginez que vous êtes devant un écran, qui est alternativement allumé (écran blanc) ou éteint (écran noir), et que vous ayez pour consigne de dire « lumière » lorsque l'écran est allumé. Imaginez maintenant une photodiode, sensible à la lumière, qui émet un bip à chaque fois que l'écran s'allume. Placés côte à côte, vous effectuez en apparence la même tâche, à savoir différencier la lumière de l'obscurité. Et pourtant, vous êtes le seul à voir consciemment la lumière. Qu'est-ce qui vous différencie de la photodiode ? D'après Giulio Tononi, c'est la taille du répertoire des états possibles qui explique cette différence. La photodiode est binaire, elle a dans son répertoire seulement deux états : lumière et obscurité. Lorsqu'elle détecte la lumière, elle entre dans l'un de ses deux états possibles, et un seul autre état – l'obscurité, est écarté. Par contre, lorsque vous voyez l'écran lumineux, l'état mental dans lequel vous entrez est un état parmi un nombre extraordinairement grand d'états possibles. Si au lieu d'être blanc l'écran affichait aléatoirement n'importe quelle image de n'importe quel film existant ou à venir, vous verriez à chaque fois une image différente et entreriez à chaque fois dans un état mental différent. Cela signifie que lorsque vous entrez dans l'état particulier de la vision de l'écran blanc, vous n'écartez pas seulement l'état « écran noir » au sein de votre répertoire, mais un très grand nombre d'états possibles.

Cela étant, cette capacité à différencier un état en particulier parmi un très large répertoire ne suffit pas, comme nous allons le voir, à expliquer l'émergence de la conscience. Pour que l'expérience soit consciente, la différenciation doit être accompagnée d'une autre propriété qui est celle de l'intégration de l'information.

3.4.2. L'expérience consciente est intégrée

L'expérience consciente est intégrée ou unifiée, dans le sens où elle ne peut être décomposée. Il nous est impossible d'isoler une seule composante sensorielle de la perception que nous avons du monde extérieur. Si nous sommes devant une rose, nous percevons simultanément sa forme, sa couleur, son odeur, ou encore son mouvement - si un coup de vent s'en mêle. L'expérience consciente qui en résulte est une image composite, qui ne peut être fragmentée en composantes indépendantes. De la même

manière, lorsque nous regardons un visage, nous voyons une unité formée par les différents éléments que sont les sourcils, les yeux, le nez, la bouche ou encore la forme du visage. L'information contenue dans les éléments de l'expérience consciente est intégrée en un tout indissociable. Chaque état de conscience apparaît comme une seule entité.

Giulio Tononi utilise là encore l'exemple de la photodiode pour illustrer cette propriété (Tononi, 2004). Imaginez une sorte de caméra digitale constituée d'un million de photodiodes. Dans ce cas, même si chaque photodiode a une capacité binaire de différenciation (lumière ou obscurité), le nombre d'états possibles de la caméra est de $2^{1000000}$, ce qui est considérable. Plaçons cette caméra dans la situation évoquée précédemment, devant n'importe quelle image de n'importe quel film existant ou à venir. Chaque image différente entraînera un pattern spécifique d'activation et de non-activation des photodiodes, correspondant à autant d'états différents de la caméra. Contrairement à l'exemple de la photodiode unique, la différenciation se fera ici au sein d'un répertoire gigantesque. Et pourtant là encore, la caméra ne verra pas consciemment les images. Cela est dû à l'absence d'interaction entre les photodiodes. L'état de chaque photodiode étant indépendant de celui des autres photodiodes, il ne peut pas y avoir d'intégration de l'information. A cause de cette incapacité d'intégration, la caméra ne peut pas être un seul système intégré avec un répertoire de $2^{1000000}$ états possibles ; elle n'est finalement qu'un ensemble d'un million de photodiodes ayant chacune un répertoire de deux états possibles. Votre expérience consciente, au contraire, ne peut pas être subdivisée en composantes indépendantes. Vous ne pouvez pas, lorsque vous regardez une image, voir les formes sans les couleurs, ou la partie droite de l'image sans la partie gauche. Votre expérience consciente est un tout intégré et indissociable.

La nécessité d'une intégration de l'information pour l'unité de la conscience est illustrée par des cas étonnants de patients cérébrolésés, qui présentent des troubles de la conscience unifiée. C'est le cas notamment des patients « split-brain », chez qui le corps calleux reliant les deux hémisphères a été sectionné. La callosotomie, initiée dans les années 1950 par le futur prix Nobel Roger Sperry, a principalement été effectuée chez des patients épileptiques pour éviter la propagation des décharges critiques d'un hémisphère à l'autre. Dans certaines conditions de laboratoire, ces patients semblent avoir perdu leur unité de conscience, et avoir à la place deux « centres » de conscience unifiée. Dans un paradigme mis au point par Roger Sperry (Figure 8), un mot est présenté sur un écran (*key ring*, porte-clefs), de telle sorte que la première partie du mot (*key*, clef) apparaisse dans l'hémichamp visuel gauche et soit traitée par l'hémisphère droit, et que la seconde partie (*ring*, anneau) apparaisse dans l'hémichamp visuel droit et soit traitée par l'hémisphère gauche. Si l'on demande à un patient callotomisé quel mot est affiché, celui-ci répondra « ring », l'hémisphère gauche, abritant notamment l'aire de Broca impliquée dans la production de la parole, étant généralement dominant pour le langage. La partie « key » du mot est bien traitée par l'hémisphère droit, mais ne peut être transmise à l'hémisphère gauche du fait de la callosotomie. Le patient dira ne voir

aucun mot du côté gauche, mais si on lui demande de saisir avec sa main gauche le bon objet parmi plusieurs cachés derrière l'écran, il choisira la clef. Chez ces patients, le mot « key ring » ne peut être traité de façon unifiée.

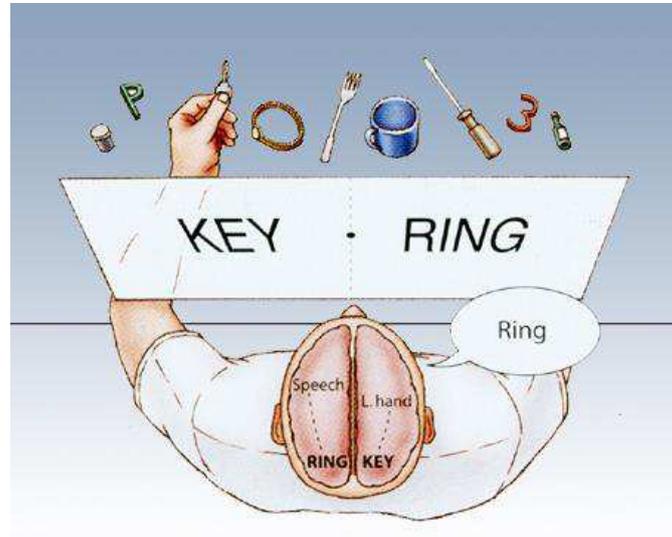


Figure 8. Expérience « key-ring » de Roger Sperry (illustration extraite du site « knowingneurons.com »).

Les patients prosopagnosiques, qui présentent un trouble de la reconnaissance des visages, peuvent également avoir un trouble de la conscience unifiée. Je me souviens d'un patient rencontré lors de mes études marseillaises, dans le service du Professeur Michel Poncet à l'hôpital de la Timone, qui était incapable de reconnaître les visages de ses proches, en l'absence d'indices autres que visuels (Joubert et al., 2003). Nous avons montré que son déficit était associé à un trouble sélectif du traitement visuel de la configuration d'entités complexes⁷. En d'autres termes, le patient traitait les différents éléments d'un visage de manière individuelle, les uns après les autres, sans être capable d'en avoir une représentation intégrée.

3.5 Conscience, mémoire et attention

La mémoire et l'attention sont intimement liées à la conscience. Se souvenir de ce que l'on a vécu participe à la construction de son identité et par là-même, de la conscience de soi. Porter son attention vers un élément de l'environnement va augmenter la conscience que l'on a de cet élément.

⁷ L'analyse volumétrique avait révélé une atrophie prévalente des gyri fusiforme et parahippocampique droits.

3.5.1. Conscience et mémoire

Avant de regarder plus en détail le lien entre mémoire et conscience, il convient de présenter brièvement les différents systèmes de mémoire. Les théories d'organisation de la mémoire en différents systèmes sont issues des études de dissociations dans les pathologies de la mémoire, le principe neuropsychologique sous-jacent étant que si dans un cas un type de mémoire est préservé et un autre atteint, et que dans un autre cas le premier type de mémoire est atteint et le second préservé, alors les deux types de mémoire sont indépendants. Une première distinction a été faite entre mémoire à court terme et mémoire à long terme (Atkinson and Shiffrin, 1968). La mémoire à court terme correspond à la mémoire de travail, chargée du maintien temporaire et de la manipulation d'informations pendant la réalisation de tâches cognitives (pour plus de détails, voir (Baddeley, 2000)). C'est elle qui nous permet, lorsque l'on tombe sur un mot inconnu, de garder ce mot en mémoire le temps de chercher sa définition (« pétrichor, pétrichor⁸, qu'est-ce-que ça peut bien vouloir dire ? ») ; ou bien de garder un numéro de téléphone en tête le temps de le composer. La mémoire à long terme a longtemps été subdivisée en mémoire procédurale et mémoire déclarative (Cohen and Squire, 1980). La mémoire procédurale est la mémoire des habiletés perceptivo-motrices. Elle se définit comme la capacité à acquérir des procédures, des gestes automatisés qui tendent vers l'action, comme par exemple savoir faire du vélo. Il s'agit d'un module de mémoire qui est indépendant des autres systèmes de mémoire. La mémoire procédurale est dite non déclarative ou implicite, c'est-à-dire que la récupération de l'information au sein de cette mémoire se fait de manière inconsciente, sans référence à la phase d'apprentissage. Lorsque je fais du vélo mes gestes sont automatiques, je n'ai pas à réfléchir consciemment à leur enchaînement pour les effectuer ; il me serait difficile de dire explicitement la manière dont je procède. La mémoire déclarative, au contraire, est facilement verbalisable et accessible à la conscience. Elle est subdivisée en mémoire sémantique et mémoire épisodique (Tulving, 1972). La mémoire sémantique se réfère aux connaissances générales, indépendantes de l'expérience personnelle et du contexte spatio-temporel dans lequel l'information a été acquise. Elle concerne la connaissance du monde et le lexique qui lui est attaché. Par exemple, je sais ce qu'est une capitale, je sais que Londres est la capitale de l'Angleterre, mais je ne sais pas où et quand j'ai appris ces informations. La mémoire épisodique est la mémoire des événements personnels inscrits dans un contexte spatio-temporel et émotionnel particulier. Par exemple, je me souviens de la première fois où je suis allée à Londres. La mémoire épisodique fait partie de la mémoire autobiographique, qui renvoie à l'expérience et à l'histoire personnelle du sujet.

Par la suite, ce modèle a été étoffé (voir notamment le modèle MNESIS, (Eustache and Desgranges, 2008)), mais nous nous limiterons ici à ces trois systèmes de mémoire à

⁸ Pétrichor (nom masculin) : odeur particulière qui accompagne la pluie sur la terre sèche.

long terme. Ce modèle inclut trois degrés de conscience correspondant à chacun des systèmes (Figure 9).

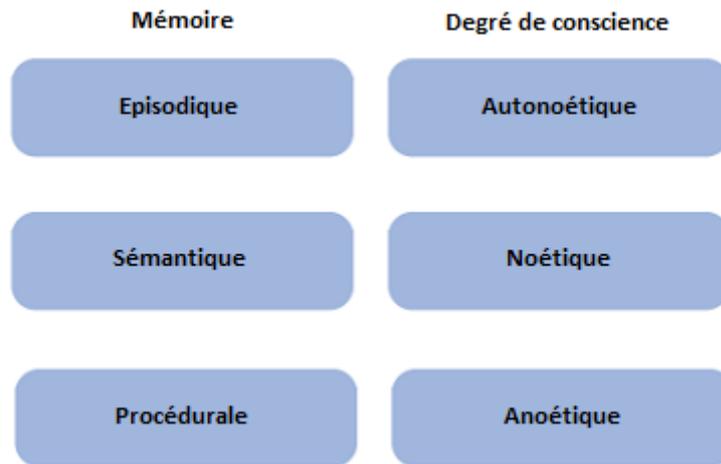


Figure 9. Sous-systèmes de mémoire à long terme. A chaque forme de mémoire correspond une forme de conscience différente (d'après (Desgranges and Eustache, 2011)).

La mémoire procédurale est dite anoétique, littéralement « sans relation avec la connaissance ». Faire appel à la mémoire procédurale, c'est solliciter une procédure complètement automatisée, sans faire appel à la conscience. La mémoire sémantique, associée à la conscience noétique, permet d'évoquer des représentations qui ne sont pas perceptivement présentes. Enfin, la mémoire épisodique est caractérisée par la conscience auto-noétique, qui permet la reviviscence consciente d'un événement de son passé, le fait de pouvoir voyager mentalement dans le temps. Cette conscience auto-noétique est étroitement liée à la conscience de soi, elle permet au sujet de prendre conscience de sa propre identité (Tulving, 2001).

C'est pourquoi nous avons fait appel à la mémoire autobiographique, à forte charge émotionnelle, pour investiguer la conscience de soi chez des patients en état de conscience altérée (voir le chapitre des contributions, page 126).

3.5.2. Conscience et attention

Il existe également un lien entre conscience et attention. Porter son attention vers un élément de l'environnement va augmenter la conscience que l'on a de cet élément. Il existe d'ailleurs une distinction sémantique entre la perception passive, sans attention particulière, et la perception active, avec une attention dirigée : voir et regarder, entendre et écouter, ou encore sentir et toucher.

L'attention est contrôlée à la fois par des facteurs internes et externes au sujet. Les facteurs internes permettent l'orientation volontaire de l'attention, dirigée vers un

objectif contrôlé par le sujet. Ce processus « de haut en bas », dit *top-down*, permet la sélection des informations pertinentes au sein de la multitude de stimuli présents dans l'environnement. Les facteurs externes, quant à eux, sont à l'origine de la captation de l'attention de manière automatique, provoquée par la survenue de stimuli saillants ou inattendus, selon un processus dit *bottom-up*, de « bas en haut ». Un modèle anatomo-fonctionnel a été proposé, dans lequel un réseau fronto-pariétal dorsal supporte l'orientation volontaire de l'attention, alors qu'un réseau fronto-pariétal ventral permet la détection automatique de stimuli saillants (Corbetta and Shulman, 2002).

Les deux systèmes *top-down* et *bottom-up* sont en interaction permanente, et peuvent s'influencer. Le fait de focaliser son attention sur une chose en particulier peut nous empêcher d'en percevoir d'autres, pourtant saillantes. C'est ce qu'illustre la fameuse expérience du « gorille invisible » (Simons and Chabris, 1999). Cette expérience consiste à demander aux participants à qui l'on va montrer une séquence vidéo de basket, de compter le nombre de passes que se font les joueurs de l'équipe en blanc. La vidéo d'une durée d'une trentaine de secondes montre deux équipes de trois joueurs, les uns habillés en blanc, les autres en noir. Chaque équipe a son propre ballon et se fait des passes sans interagir avec l'autre équipe. Pour réussir le test, il faut donc faire abstraction de l'équipe en noir et se concentrer sur l'équipe en blanc. C'est ce que font les participants, si bien qu'à la fin de la séquence, lorsque l'expérimentateur demande « Avez-vous vu le gorille ? », seulement 42% d'entre eux déclarent l'avoir vu. Et pourtant, le gorille en question est bien visible (Figure 10). Lorsque, pour d'autres participants, la consigne est de compter les passes de l'équipe en noir, ils sont 83% à remarquer le gorille.



Figure 10. Expérience du « gorille invisible » (Simons and Chabris, 1999). La vidéo est visible à l'adresse internet <https://www.youtube.com/watch?v=vJG698U2Mvo>.

Dans cette expérience, l'inattention a entraîné un défaut de perception consciente, rendant le gorille invisible pour une partie des participants ; et ce même si c'est un stimulus saillant, dans le sens où il s'agit d'un événement inattendu. Si la consigne avait été de détecter un événement inattendu, les participants auraient à l'inverse certainement remarqué le gorille car leur attention aurait alors été focalisée sur la détection de stimuli saillants.

C'est pourquoi, dans l'étude de traitement du langage avec charge émotionnelle graduée chez des patients en état de conscience altérée, nous avons fait précéder les souvenirs de mémoire autobiographique par une consigne de rappel accompagnée du propre prénom du sujet, dans la perspective d'optimiser la focalisation de l'attention (voir le chapitre des contributions, page 126). Le prénom est un stimulus saillant particulièrement pertinent pour celui qui le porte, et peut provoquer une réponse cérébrale chez des patients en état de conscience altérée (Perrin et al., 2006).

3.6 Conscience et intelligence artificielle

La question de la possibilité d'une conscience chez des machines, robots ou systèmes d'intelligence artificielle est au cœur de débats actuels. Parce-que ces débats sont tout autant passionnés que passionnants, j'ai choisi de les évoquer ci-dessous, même s'ils n'ont pas de lien direct avec le présent travail. Une vision des tenants du pour est d'abord présentée, suivie d'une vision des tenants du contre.

Christof Koch et Giulio Tononi assurent que les machines peuvent ou pourront être conscientes, sur la base de deux arguments (Koch and Tononi, 2008). Leur premier argument consiste à affirmer que la conscience ne semble pas avoir besoin, pour exister, des fonctions généralement associées aux êtres vivants et plus particulièrement à l'être humain. La perception sensorielle du monde et la capacité d'action en retour, les émotions, l'attention, la mémoire, la capacité d'introspection et le langage ne seraient pas nécessaires à l'émergence d'une conscience. Les auteurs, pour étayer leur argumentation, donnent tour à tour des exemples de cas de conscience préservée en l'absence de chacune de ces fonctions :

- Une personne en train de rêver ne perçoit pas ce qui se passe autour d'elle et présente une atonie musculaire qui l'empêche de bouger. Elle est en cela déconnectée de son environnement, ce qui ne l'empêche pas de pouvoir être consciente de ses rêves et s'en rappeler par la suite.
- Des patients avec une lésion frontale peuvent présenter un émoussement affectif avec diminution des réactions émotionnelles, ce qui ne les empêche pas d'être conscients.
- Une personne peut percevoir consciemment un objet sans y prêter attention.

- Les patients amnésiques, dans l'incapacité d'acquérir de nouveaux souvenirs, sont tout de même conscients.
- Lorsqu'une personne est complètement absorbée par ce qu'elle regarde, comme par exemple devant une course-poursuite haletante dans un film d'action, elle n'est pas à cet instant dans l'introspection, en train de réfléchir sur elle-même. Ce qui ne l'empêche pas d'être consciente.
- Un patient aphasique, qui a perdu la capacité de comprendre ou utiliser le langage, n'en demeure pas moins conscient.

Leur deuxième argument consiste à affirmer que la conscience a besoin, pour exister, d'une capacité d'intégration et de différenciation (voir l'exemple de la photodiode au paragraphe 3.4 de ce chapitre). La théorie de l'information intégrée suppose ainsi que tout système capable de traiter et d'intégrer des informations peut disposer d'une conscience (Tononi, 2004). Plus le système est complexe, plus la quantité d'information intégrée est importante, plus son niveau de conscience est élevé. D'après cette théorie, tout système complexe peut disposer d'une conscience. À côté du panpsychisme classique qui considère que la conscience est partout, cette théorie considère que la conscience est présente dans tout système complexe capable de générer de l'information intégrée. La conscience ne serait donc pas l'apanage d'êtres vivants, mais pourrait être présente dans des systèmes non biologiques, pour peu qu'ils fassent preuve d'une certaine complexité. Dans ces conditions, la conscience pourrait rapidement émerger au sein de systèmes d'intelligence artificielle.

Le neuroscientifique Anil Seth, détenteur d'un doctorat en informatique et intelligence artificielle, pense au contraire qu'une intelligence artificielle consciente est une perspective très éloignée. Pour lui, la conscience est moins liée à l'intelligence qu'à la nature même d'organisme vivant. L'expérience de l'individualité, le fait d'avoir conscience de soi, de l'environnement et de soi dans l'environnement aurait une base somatique, biologique. Nous faisons l'expérience du monde et de nous-mêmes avec, à travers et grâce à notre corps (Seth and Tsakiris, 2018). « Vous n'avez pas besoin d'être intelligent pour souffrir, mais vous avez probablement besoin d'être vivant », ironise-t-il (Seth, 2017). Ainsi, l'expérience de l'individualité ou ce que cela signifie d'être soi, ne pourrait pas être réduite à un logiciel, aussi complexe soit-il. Rendre les ordinateurs plus intelligents, performants et complexes ne les rendrait pas conscients.

Je n'ai pas suffisamment développé mes propres arguments pour prendre part au débat, mais je suis davantage sensible à la vision selon laquelle la condition d'un corps vivant est nécessaire à l'émergence de la conscience, qui conforte mon intuition. La conscience de soi se construit à partir de l'expérience, et cette expérience passe par le corps. Le corps n'est pas un simple vecteur d'entrées sensorielles et de sorties motrices, il permet également la genèse de sensations, de sentiments et d'émotions par la libération de neurotransmetteurs et d'hormones. Il est en permanente régulation (température,

pression artérielle, etc.). Il connaît la fatigue, la douleur, la joie, les palpitations amoureuses, enfin toutes ces choses qui participent à notre identité, à la conscience de soi.

Il me semble que le premier argument de Koch et Tononi (c'est-à-dire la conscience ne semble pas avoir besoin, pour exister, des fonctions généralement associées à l'être humain) peut être invalidé. Les cas décrits dans leur argumentaire décrivent des consciences préservées chez des personnes avec un déficit isolé d'une seule de ces fonctions. Mais est-ce que la conscience serait préservée si l'ensemble des fonctions avait disparu ? Sans perception du monde et de soi-même, sans possibilité de réagir, sans ressenti de la moindre émotion, dans l'incapacité de porter son attention vers quelque chose, de mémoriser quoi que ce soit, de réfléchir sur soi, de parler et de communiquer ; pourrait-on parler de conscience ? Chez les patients dans le coma, non conscients, l'ensemble de ces fonctions est aboli. Même si dans ce cas c'est la perte de conscience qui déclenche la perte de fonctions, on ne peut pas conclure que « la conscience ne semble pas avoir besoin, pour exister, des fonctions généralement associées à l'être humain », car il n'existe pas d'exemple de conscience préservée en l'absence de l'ensemble de ces fonctions. Pour autant, je suis convaincue par leur second argument (c'est-à-dire la conscience a besoin, pour exister, d'une capacité d'intégration et de différenciation – en d'autres termes, de complexité). L'affirmation que tout système capable de traiter et d'intégrer des informations peut disposer d'une conscience semble cohérente. Peut-être faudrait-il combiner les visions des deux camps, et préciser que tout système biologique capable de traiter et d'intégrer des informations peut disposer d'une conscience. D'ailleurs, la conscience est présente chez d'autres animaux que l'être humain (voir par exemple (Fabbro et al., 2015)).

Aujourd'hui, les systèmes d'intelligence artificielle sont créés pour effectuer un type de tâche particulier (par exemple la détection d'objets au sein d'images, ou la prédiction de crues fluviales (Sontheimer and Glize, 2000)). Aussi perfectionnés soient-ils, ces systèmes restent hyperspécialisés. Ils ont au final des capacités limitées, même s'ils sont très performants dans le type de tâche pour lequel ils ont été développés. Il s'agit d'ailleurs à proprement parler de systèmes d'apprentissage artificiel, plutôt que d'intelligence artificielle. Il faudrait concevoir un assemblage de modules interconnectés, pour pouvoir créer un méta-système capable d'effectuer une grande diversité de tâches. Les critères de complexité nécessaires à l'émergence d'une conscience selon la théorie de l'information intégrée seraient alors remplis. On pourrait par ailleurs imaginer modéliser la dimension affective et les états émotionnels reliés aux entrées et sorties, pour mimer la condition de corps vivant nécessaire à l'émergence de la conscience selon la théorie du fondement somatique de la conscience de soi. Dans ce cas, la possibilité d'une conscience au sein de systèmes d'intelligence artificielle serait à reconsidérer.

Suite à ce détour par l'intelligence artificielle, et après la présentation de propriétés de la conscience et de modèles philosophiques de la relation entre le corps et l'esprit, examinons maintenant les modèles biologiques de la conscience. Chercher à mieux comprendre le lien entre cerveau et conscience est au cœur de mon travail de thèse.

4. Modèles neurobiologiques de la conscience

« Although many of us may think of ourselves as thinking creatures that feel, biologically we are feeling creatures that think »

Jill Bolte Taylor, *My Stroke of Insight* (2008)

Un modèle neurobiologique de la conscience tend à décrire les liens entre le cerveau et son fonctionnement d'une part, et les propriétés de la conscience d'autre part. Le support anatomo-fonctionnel du niveau de conscience, qui diffère de celui de l'expérience consciente, sera d'abord brièvement décrit. Les modèles neurobiologiques de l'expérience consciente seront ensuite présentés, selon le prisme des différentes propriétés que sont la conscience de l'environnement et la conscience de soi, la conscience d'accès, la différenciation et l'intégration de l'information. Enfin, l'implication du système thalamo-cortical sera soulignée.

4.1 Support anatomo-fonctionnel du niveau de conscience

Le niveau de conscience correspond au niveau de vigilance ou d'éveil. L'éveil est caractérisé par une activation corticale rendue possible par des systèmes modulateurs ascendants.

Giuseppe Moruzzi et Horace Winchell Magoun ont mis en évidence un système activateur ascendant comprenant les neurones de la formation réticulée bulbo-ponto-mésencéphalique, à l'origine de la théorie dite « réticulaire » de l'éveil (Moruzzi and Magoun, 1949). Par la suite, d'autres structures du système activateur ascendant ont été identifiées, formant un réseau de groupes neuronaux avec des neurotransmetteurs spécifiques, impliqués dans le maintien de l'éveil et de l'activation corticale (Saper et al., 2005). L'influence activatrice du système activateur ascendant est transmise au cortex par deux types de projections : une voie réticulo-thalamo-corticale et une voie extra-thalamique (schématisées respectivement en orange et en rouge sur la Figure 11). Les deux trouvent leur origine dans la formation réticulée du tronc cérébral. La principale source d'afférences de la voie réticulo-thalamo-corticale provient des neurones cholinergiques des noyaux pédonculopontin et latérodorsal du tegmentum. Les afférences de la voie extra-thalamique proviennent des neurones monoaminergiques du système noradrénergique du locus coeruleus, du système sérotoninergique des noyaux dorsal et médian du raphé, de la substance grise périaqueducale dopaminergique, des neurones histaminergiques du noyau tubéromamillaire, du complexe cholinergique et GABAergique du prosencéphale basal ; et des neurones peptidergiques de l'hypothalamus latéral, contenant de l'orexine et de l'hormone de mélanocortination.

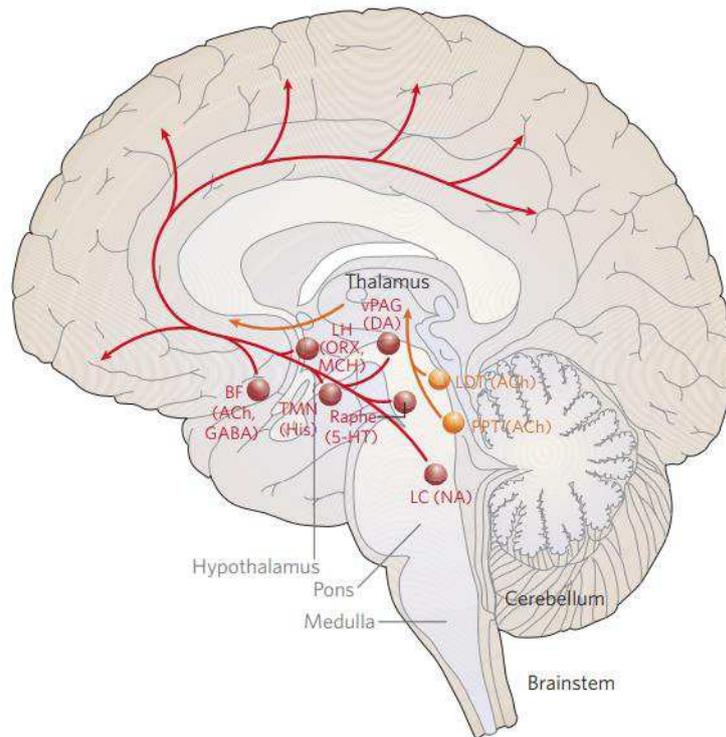


Figure 11. Représentation schématique des structures du système ascendant activateur, d'après (Saper et al., 2005). En orange, la voie réticulo-thalamo-corticale. En rouge, la voie extra-thalamique. Les neurotransmetteurs correspondants sont notés entre parenthèses. PPT (ACh), noyau pédonculopontin du tegmentum (acétylcholine) ; LDT (ACh), noyau latérodorsal du tegmentum (acétylcholine) ; LC (NA), locus coeruleus (noradrénaline) ; (5-HT), (sérotonine) ; TMN (His), noyau tubéromammillaire (histamine) ; vPAG (DA), substance grise périaqueducale ventrale (dopamine) ; BF (ACh, GABA), prosencéphale basal (acétylcholine, acide γ -aminobutyrique) ; LH (ORX, MCH), hypothalamus latéral (orexine, hormone de mélanocortination).

Les neurones monoaminergiques de la voie extra-thalamique sont non seulement impliqués dans l'activation corticale au cours de la veille, mais également dans l'inhibition du centre hypnogène localisé dans l'aire préoptique ventrolatérale de l'hypothalamus. Au cours du sommeil, à l'inverse, les neurones de l'aire préoptique ventrolatérale inhibent les neurones du système activateur ascendant. Les neurones à orexine de l'hypothalamus latéral joueraient un rôle dans le maintien de la balance veille/sommeil au cours des rythmes circadiens (Saper et al., 2005).

Une revue de l'implication du tronc cérébral dans l'éveil est présentée dans le chapitre des contributions, détaillant notamment les noyaux thalamiques impliqués dans l'activation corticale via le système activateur ascendant.

4.2 Modèles neurobiologiques de l'expérience consciente

Différents modèles et théories neurobiologiques de la conscience ont été proposés (voir (Seth, 2007)). Certains d'entre eux sont présentés ci-dessous, selon la propriété de la conscience auxquels ils font référence : conscience de l'environnement et conscience de soi ; conscience d'accès ; différenciation et intégration de l'expérience consciente. Enfin, l'implication du système thalamo-cortical sera développée.

4.2.1. Réseaux cérébraux de la conscience de l'environnement et de la conscience de soi

L'équipe du « Coma Science Group » de Liège a proposé, pour étudier les réseaux cérébraux de la conscience, de réduire la complexité phénoménologique de la conscience en ses deux composantes externe et interne (Demertzi et al., 2013; Vanhaudenhuyse et al., 2011). La conscience externe correspond à la perception consciente de l'environnement, à travers les modalités sensorielles. La conscience interne est définie comme étant indépendante des stimuli de l'environnement, elle correspond notamment au vagabondage de l'esprit, au discours intérieur (quand on se parle à soi-même) et à l'imagerie mentale. Audrey Vanhaudenhuyse et al. ont montré que ces deux types de conscience sont associés à des activations distinctes de régions cérébrales (Vanhaudenhuyse et al., 2011). Lorsque les sujets de leur étude sont dans l'état de conscience externe (par exemple en train de prêter attention aux bruits environnants, ou en train de ressentir une démangeaison), l'activation observée à l'IRM fonctionnelle augmente dans des régions latérales, au sein des cortex préfrontaux dorsolatéraux et des lobules pariétaux inférieurs (Figure 12, en rouge). Lorsqu'ils sont dans l'état de conscience interne (par exemple en train de penser à ce qu'ils vont faire ce week-end ou en train de se demander si l'expérience va encore durer longtemps), l'activité augmente dans des régions proches de la ligne médiane, au sein des cortex cingulaire postérieur et rétrospénial, du précuneus, des cortex cingulaire antérieur et préfrontal médian, et des cortex parahippocampiques (Figure 12, en bleu).

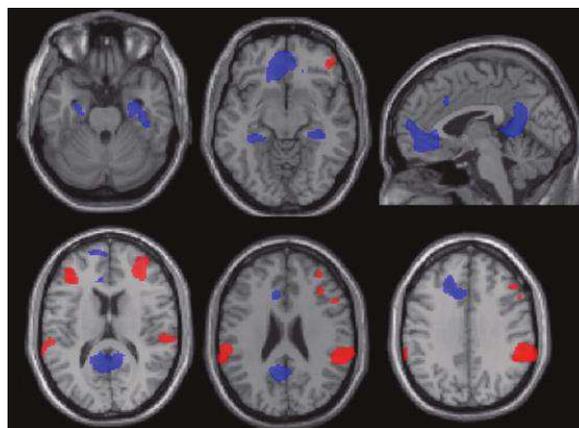


Figure 12. Régions cérébrales associées à la conscience externe (en rouge) et à la conscience interne (en bleu) (Vanhaudenhuyse et al., 2011).

Les deux types de conscience sont anti-corrélés, c'est-à-dire que l'augmentation de la conscience externe est associée à une diminution de la conscience interne, et vice versa. Chez le sujet sain au repos, la bascule de l'un à l'autre se fait en moyenne toutes les 20 secondes (Vanhaudenhuyse et al., 2011).

La localisation des régions cérébrales associées aux consciences externe et interne est concordante avec la localisation de deux réseaux mis en évidence par des études de neuroimagerie : un réseau fronto-pariétal activé lorsque le sujet est engagé dans une tâche cognitive impliquant une attention dirigée vers l'extérieur ; et un réseau dit du « mode par défaut », qui s'active au contraire lorsque le sujet n'est pas engagé dans une tâche cognitive et que sa pensée est dirigée vers l'intérieur. Un troisième réseau serait à l'origine de la bascule dynamique d'un réseau à l'autre : le réseau de la saillance, qui est par ailleurs impliqué dans la détection de stimuli saillants (Menon, 2015; Sridharan et al., 2008). Ces trois réseaux, identifiables par analyse de connectivité fonctionnelle (voir le point technique sur cette méthode d'analyse, page 83), sont considérés comme essentiels pour l'intégrité des fonctions cognitives de haut niveau, dans un modèle proposé par Vinod Menon (Menon, 2011).

4.2.1.1. Réseaux fronto-pariétaux et réseau exécutif central

Une activation d'un large ensemble de régions fronto-pariétales est observée lorsque le sujet est engagé dans une tâche cognitive dirigée vers un but. Ce large ensemble illustré en Figure 13 est constitué du réseau attentionnel dorsal (DAN, *dorsal attention network*), du réseau attentionnel ventral (VAN, *ventral attention network*) et du réseau exécutif central (CEN, *central executive network*).

Le DAN est constitué des cortex frontaux dorsolatéraux responsables de l'orientation volontaire du regard (*frontal eye fields*), et du lobule pariétal supérieur incluant le sillon intrapariétal. Il est impliqué dans l'orientation volontaire de l'attention et le maintien d'une attention soutenue, selon le processus *top-down* évoqué précédemment. Le VAN est prédominant dans l'hémisphère droit, il est constitué du cortex frontal ventrolatéral et de la jonction temporo-pariétale. Il s'active en présence de stimuli environnementaux inattendus, qui attirent l'attention et la détournent de la tâche en cours, selon un processus *bottom-up* (Corbetta and Shulman, 2002). Le CEN, constitué des cortex préfrontaux dorsolatéraux et des cortex pariétaux latéraux, est impliqué dans la mémoire de travail et le contrôle cognitif, qui permettent la représentation et le maintien des informations pertinentes selon le but à atteindre pendant l'exécution d'une tâche.

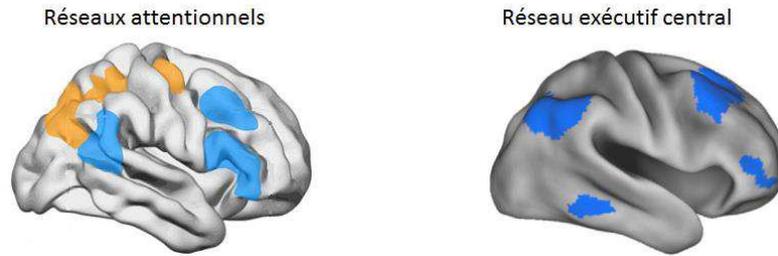


Figure 13. Vue hémisphérique droite des réseaux fronto-pariétaux, les réseaux attentionnels et le réseau exécutif central (CEN). Les réseaux attentionnels sont subdivisés en réseau attentionnel dorsal (DAN, en orange) et en réseau attentionnel ventral (VAN, en bleu ciel). D'après (Corbetta and Shulman, 2002; Fischer et al., 2016).

La définition précise de ces réseaux peut s'avérer complexe, parce-que les régions qui les composent se recoupent et que leur nomenclature varie selon les études. Ainsi, on peut trouver les termes de réseau de contrôle fronto-pariétal (Spreng et al., 2010) ou de réseaux d'attention exécutive (Boord et al., 2017). Quoi qu'il en soit, ils sont tous activés lorsque le sujet est engagé dans une tâche cognitive pilotée par des stimuli externes.

4.2.1.2. Réseau du mode par défaut

A l'inverse, le réseau du mode par défaut (DMN, *default mode network*) est actif au repos et se désactive lorsque le sujet oriente son attention vers l'extérieur et s'engage dans une tâche cognitive active.

La découverte de ce réseau s'est faite de manière fortuite, à partir d'études de tomographie par émission de positons qui comparaient le métabolisme de sujets en train d'effectuer une tâche active impliquant une attention dirigée vers l'extérieur, au métabolisme cérébral en condition contrôle (au repos, ou lors d'une tâche passive comme la fixation d'un point). L'objet d'intérêt de ces études était l'identification de régions qui présentent une augmentation de leur activité au cours des tâches actives. Des diminutions d'activité pouvaient être observées, mais étaient écartées de l'analyse. Jusqu'à ce que des méta-analyses s'intéressent à ces diminutions d'activité et révèlent l'existence d'un pattern de régions systématiquement plus actives pendant les phases de repos que pendant les tâches actives (Mazoyer et al., 2001; Shulman et al., 1997). Marcus Raichle utilisa le terme de « mode par défaut » pour définir cet état cérébral au repos comme étant une fonction en soi (Raichle et al., 2001). Le DMN devint alors un sujet de recherche à part entière.

Le DMN est principalement constitué du cortex préfrontal médian, de la région du précuneus incluant cortex cingulaire postérieur et rétrosplénial, des lobules pariétaux inférieurs, et des lobes temporaux internes (formation hippocampique, cortex entorhinal, cortex parahippocampique), et de manière moins consistante du cortex temporal latéral (Buckner et al., 2008).

Le DMN est actif lorsque la pensée vagabonde librement (cf. la propriété de « flux dynamique et continu » inhérente à la conscience), que l'attention n'est pas dirigée vers un but. Il s'agit d'une cognition spontanée, stimulus-indépendante. Ces pensées internes sont généralement tournées vers soi-même, dans une introspection rétrospective (reviviscence de souvenirs) ou prospective (projections dans le futur). Il est intéressant de noter que des régions du DMN sont également activées lorsque le sujet est engagé dans des tâches explicites de rappels de souvenirs de mémoire autobiographique et d'imagination de scènes dans le futur (Figure 14).

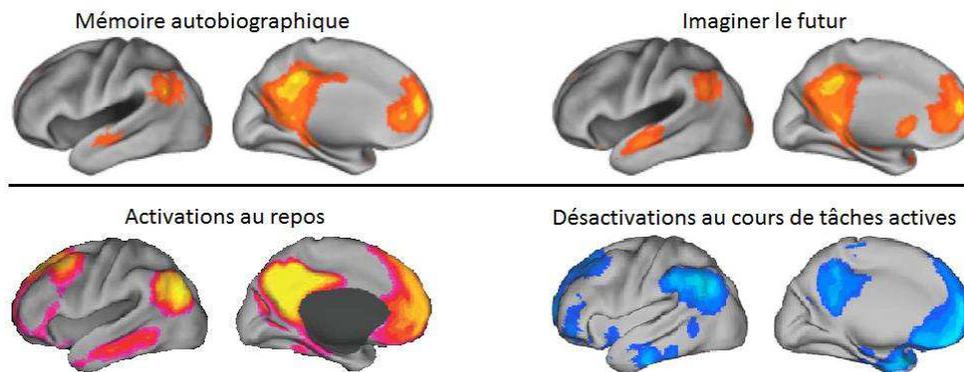


Figure 14. Activations et désactivations au sein du réseau du mode par défaut (DMN), d'après (Buckner et al., 2008; Raichle, 2015). Des régions du DMN sont activées dans des tâches centrées sur soi, comme se remémorer des épisodes du passé ou se projeter dans le futur. Le DMN est activé au repos et désactivé lorsque les tâches sont dirigées vers l'extérieur.

Le DMN peut être décomposé en sous-systèmes (Andrews-Hanna et al., 2010). Le sous-système du lobe temporal interne est impliqué dans la construction de scènes mentales basées sur des souvenirs. Le sous-système de la ligne médiane, composé du cortex préfrontal médian et de la région du précuneus incluant cortex cingulaire postérieur et rétrosplénial, est impliqué dans des activités mentales auto-référencées, dans des pensées tournées vers soi-même. Au sein de ce sous-système baptisé « noyau du soi » (*core-self*), l'activité serait initiée par le cortex cingulaire postérieur et régulée par le cortex préfrontal médian (Davey et al., 2016). D'après les auteurs, ces interactions pourraient être le substrat anatomo-fonctionnel de la conscience de soi.

Le DMN est affecté dans de nombreuses pathologies (Mohan et al., 2016), particulièrement dans les états de conscience altérée comme nous le verrons dans le chapitre II.

4.2.1.3. Réseau de la saillance

Le réseau de la saillance (SN, *saliency network*) est impliqué dans la détection, parmi la multitude de stimuli internes et externes, de ceux qui sont signifiants et vers lesquels

l'attention doit se porter. Il permet ainsi de détecter et d'orienter l'attention vers ces stimuli saillants, et de recruter les réseaux fonctionnels correspondants pour un traitement adapté de ces stimuli (Menon and Uddin, 2010). Il est constitué principalement des cortex insulaires et cingulaires antérieurs, et dans une moindre mesure des cortex préfrontaux antérieurs et des gyri supramarginaux (Figure 15).

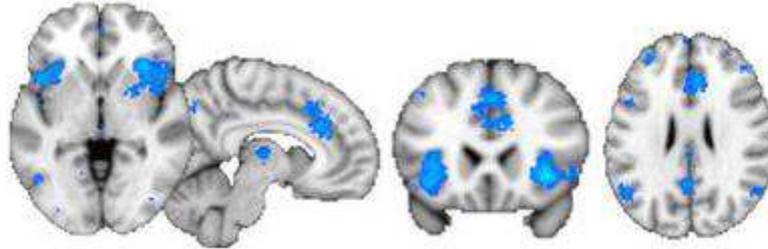


Figure 15. Réseau de la saillance (SN). Méta-analyse générée par l'outil Neurosynth, d'après (Dunlop et al., 2017).

La fonction de détection de stimuli saillants du SN recoupe partiellement celle du VAN. La région insulaire antérieure du SN est d'ailleurs adjacente à la région frontale ventrolatérale du VAN. Si certains auteurs considèrent les deux réseaux comme faisant partie d'un même système (Kucyi et al., 2012), la majorité des études les considèrent comme deux entités distinctes. Il faut relever que le VAN est activé uniquement par des stimuli saillants externes, faisant partie de l'environnement ; alors que le SN est sensible à la fois aux stimuli externes et internes comme un état émotionnel ou une réaction du système nerveux autonome. Le cortex insulaire antérieur droit permet de rendre des informations intéroceptives accessibles à la conscience (Critchley et al., 2004). Une méta-représentation de l'activité intéroceptive y serait représentée, permettant l'émergence d'une conscience intéroceptive et émotionnelle (Craig, 2003), qui comme nous l'avons vu fait partie intégrante de la conscience de soi.

Le SN permet une bascule dynamique entre le DMN orienté vers le monde intérieur, et le CEN orienté vers le monde extérieur (Menon, 2015; Sridharan et al., 2008) (Figure 16). Il existe ainsi un couplage fonctionnel entre les trois réseaux. Au cours de tâches requérant un effort cognitif élevé, l'activité augmente au sein du SN et du CEN, alors qu'elle diminue au sein du DMN (Greicius et al., 2003; Greicius and Menon, 2004; Raichle et al., 2001). Quand un stimulus saillant est détecté dans l'environnement, le cortex insulaire antérieur appartenant au SN permet d'initier l'engagement du CEN tout en supprimant celui du DMN (Sridharan et al., 2008).

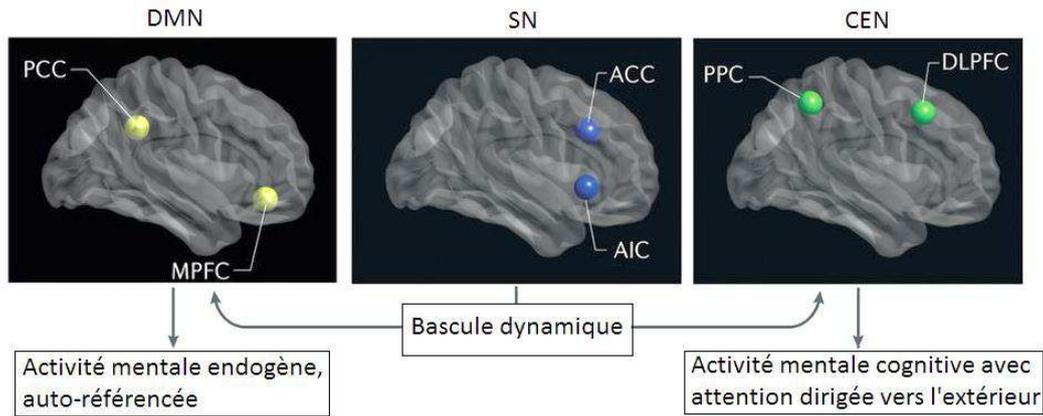


Figure 16. Bascule dynamique orchestrée par le réseau de la saillance (SN), entre le réseau du mode par défaut (DMN) et le réseau exécutif central (CEN), tournés respectivement vers le monde intérieur et le monde extérieur. Les principales régions des réseaux sont représentées. En jaune le DMN : PCC, cortex pariétal postérieur ; MPFC, cortex préfrontal médian. En bleu le SN : ACC, cortex cingulaire antérieur ; AIC, cortex insulaire antérieur. En vert, le CEN : PPC, cortex pariétal postérieur ; DLPFC, cortex préfrontal dorsolatéral. D'après (Uddin, 2015).

Les réseaux correspondants aux consciences interne et externe présentés Figure 12 (Vanhaudenhuyse et al., 2011) peuvent être rapprochés au moins en partie du DMN et du CEN, respectivement. Les auteurs ont montré que chez le sujet sain au repos, la bascule entre conscience interne et conscience externe se fait en moyenne toutes les 20 secondes. Ce serait le SN qui serait à l'origine de cette bascule.

Les activations au sein du SN et du DMN sont anti-corrélées chez les sujets sains. S'il a été montré que les interactions entre CEN et DMN sont altérées dans le trouble de la conscience (Boly et al., 2009; Boveroux et al., 2010; Di Perri et al., 2016; Long et al., 2016), nous n'avons pas trouvé dans la littérature d'étude des interactions entre SN et DMN chez les patients en état de conscience altérée.

Une étude de l'intra- et inter-connectivité des DMN, SN et CEN chez des patients en état de conscience altérée est présentée au chapitre des contributions, page 152.

4.2.2. La conscience d'accès selon le modèle de l'espace neuronal de travail global

Le modèle de l'espace neuronal de travail global (GNW, *global neuronal workspace*) (Dehaene et al., 1998; Dehaene and Naccache, 2001) est inspiré de la théorie de Bernard Baars (Baars, 1988). D'après ce modèle illustré par la Figure 17, les informations sont d'abord traitées de manière inconsciente par des modules périphériques indépendants, fonctionnant en parallèle, chacun spécialisé dans une fonction comme la perception, la motricité, la mémoire, l'attention, ou encore les émotions.

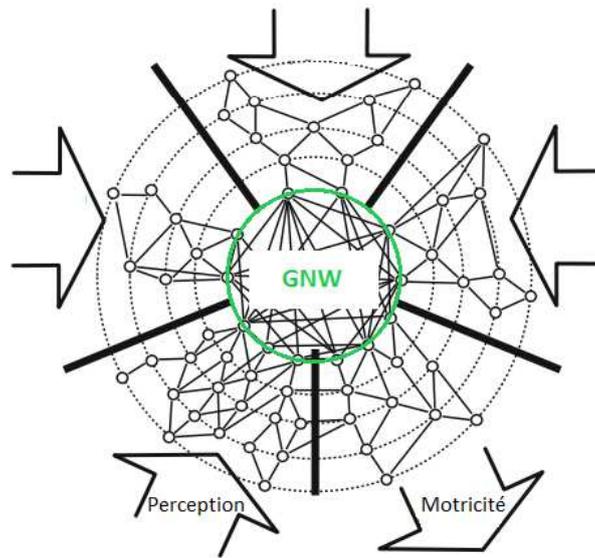


Figure 17. Représentation schématique du modèle de l'espace de travail global. Les flèches indiquent les modules indépendants et spécialisés, dont les systèmes perceptif et moteur. Ces modules sont interconnectés par les neurones de l'espace de travail global (à l'intérieur du cercle vert). GNW, espace neuronal de travail global. D'après (Dehaene et al., 1998).

Parmi ces informations traitées de manière inconsciente, celles qui accèdent à la conscience sont celles qui bénéficient d'une amplification attentionnelle, permettant le recrutement du GNW. S'ensuit un embrasement global, les modules n'étant plus alors activés indépendamment les uns des autres, mais reliés par le GNW. Le GNW est caractérisé par sa connectivité massive, provenant des cellules pyramidales des couches corticales II et III (Dehaene et al., 1998). Les neurones pyramidaux ont un arbre dendritique très développé et un axone projetant à longue distance. Grâce à ces propriétés morphologiques, ils permettent d'intégrer des signaux convergents et de relier des aires corticales distantes. La densité de ces neurones est particulièrement importante dans le cortex préfrontal.

Dans le cadre du modèle GNW, trois niveaux de traitement de l'information sont distingués : subliminal, préconscient et conscient (Dehaene et al., 2006) (Figure 18).

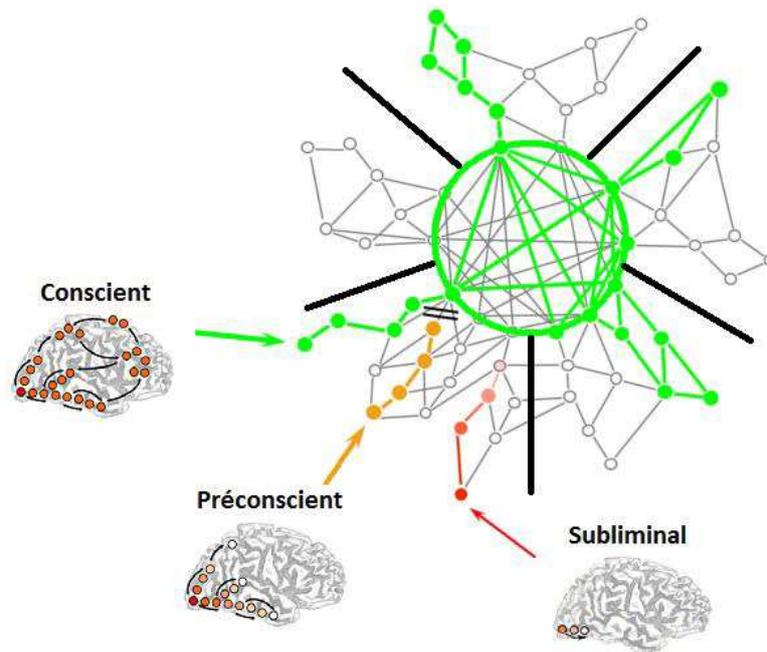


Figure 18. Perception subliminale, préconsciente et consciente, selon la théorie de l'espace neuronal de travail global (GNW). Lors du traitement subliminal, l'intensité du stimulus est trop faible pour franchir le seuil de recrutement du GNW (cercle vert). Lors du traitement préconscient, l'intensité est suffisante mais une compétition avec d'autres stimuli empêche le recrutement du GNW. Lors du traitement conscient, l'intensité est suffisante et le GNW disponible. Son recrutement entraîne un embrasement global. D'après (Dehaene et al., 2006).

Le traitement subliminal correspond à un stimulus de faible intensité, qui reste localisé au niveau des modules de traitement inconscient, et qui se dissipe rapidement. Le niveau d'activation reste alors sous le seuil nécessaire pour déclencher les boucles d'auto-amplification et l'espace de travail ne peut en aucun cas être activé. Le traitement préconscient correspond à un stimulus suffisamment intense pour stimuler différentes unités sensori-motrices. Le recrutement du GNW est possible, mais n'a pas lieu si celui-ci n'est pas disponible (occupé par exemple à traiter un autre stimulus). Le traitement conscient a lieu lorsque le stimulus est suffisamment intense et que le GNW est recruté. Le recrutement du GNW a lieu lorsque l'attention est portée de manière volontaire vers le stimulus (processus *top-down*), ou lorsque le stimulus est saillant ou inattendu et qu'il pénètre de force dans l'espace de travail (processus *bottom-up*). Une activation des cortex fronto-pariétaux serait à l'origine de l'auto-amplification par réverbération, qui permet le maintien du traitement conscient au-delà de la durée du stimulus initial. Une activation du cortex cingulaire antérieur serait à l'origine du recrutement du GNW suite à un stimulus saillant.

Ainsi, les réseaux fronto-pariétaux dont le réseau exécutif central, et le réseau de la saillance sont impliqués dans la conscience d'accès, selon le modèle du GNW.

4.2.3. Théorie de l'information intégrée

Comme vu précédemment, la théorie de l'information intégrée stipule que la conscience est fonction de la capacité à traiter et intégrer des informations (Tononi, 2004). Plus le système est complexe, plus la quantité d'information intégrée est importante, plus son niveau de conscience est élevé. La complexité d'un système dépend de sa capacité d'intégration, correspondant à la quantité de sous-unités connectées ; et de sa capacité de différenciation, correspondant au nombre d'états possibles (Figure 19).

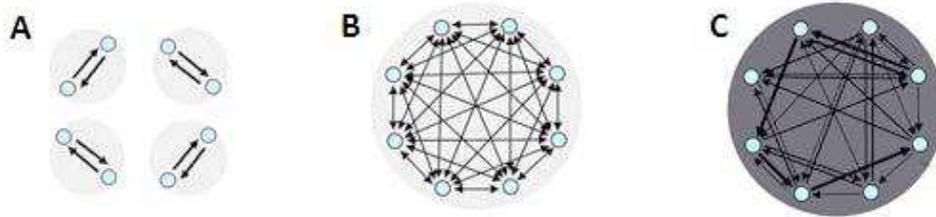


Figure 19. Systèmes avec différents niveaux de complexité, selon la théorie de l'information intégrée (d'après (Tononi, 2004)). A) Modules indépendants, sans possibilité d'intégration : une stimulation locale en un point bleu ciel entraînera une modification locale du système. B) Sous-unités connectés selon une distribution homogène de la connectivité, sans possibilité de différenciation : une stimulation locale engendrera des modifications identiques, quelle que soit la position de la stimulation. C) Optimisation de la capacité d'intégration de l'information, dans un système qui est fonctionnellement différencié et intégré : une stimulation locale entraînera une modification spécifique, fonction du site de stimulation.

Chez l'être humain, les états conscients sont hautement différenciés, car le nombre d'états conscients possibles est gigantesque. Cela est illustré par l'exemple de n'importe quelle image de n'importe quel film existant ou à venir, qui provoquera un état conscient à chaque fois différent. Ces états conscients sont également hautement intégrés : l'expérience consciente comporte l'ensemble des sensations, intégrées en un tout unifié. Cela est illustré par l'exemple du café que nous buvons, dont nous percevons à la fois l'arôme et la chaleur, le contact de la tasse dans la main, ou encore la couleur.

Selon la théorie de l'information intégrée, la conscience d'un système pourrait être mesurée et exprimée en termes purement mathématiques par une métrique appelée Φ , correspondant au degré d'information intégrée existant à un instant T dans le système. En dessous d'une certaine valeur, il n'y aurait pas de conscience. Au-dessus, plus le nombre Φ est élevé, plus le système serait conscient. Φ est fonction de la complexité du système. Empiriquement, la mesure de la complexité semble fonctionner chez l'être humain pour discriminer un état conscient observé à l'état de veille chez un sujet sain, d'un état non conscient observé au cours du sommeil profond, d'une anesthésie générale, ou d'un état d'éveil non répondant (voir l'indice de complexité perturbationnelle page 68). Cela ne constitue pas pour autant une preuve que la théorie de l'information intégrée

s'applique à tout système complexe. Il est possible, et c'est ce que je crois, que la condition d'un système complexe pour l'émergence de la conscience ne s'applique qu'aux organismes vivants doués de conscience. Chez ces organismes, l'altération de cette complexité serait associée à une altération de la conscience.

Giulio Tononi propose que dans le cerveau humain, le prérequis de complexité pour la conscience serait fourni par le haut niveau de complexité au sein du système thalamo-cortical (Tononi, 2004; Tononi and Edelman, 1998).

4.2.4. Système thalamo-cortical

D'autres théories soulignent l'importance du système thalamo-cortical pour la conscience. Le thalamus a une inter-connectivité riche avec l'ensemble du cortex (Figure 20), via les boucles thalamo-corticales.

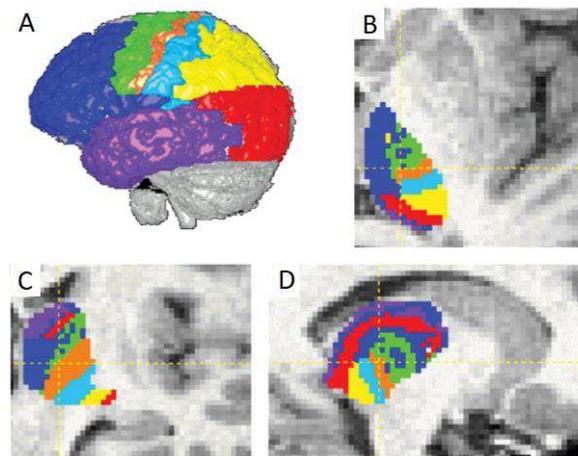


Figure 20. Segmentation du thalamus basée sur sa connectivité corticale. A) Division du cortex : en bleu roi le cortex préfrontal, en vert le cortex prémoteur, en orange le cortex moteur primaire, en bleu clair le cortex somatosensoriel, en jaune le cortex pariétal postérieur, en rouge le cortex occipital, en violet le cortex temporal. B à D) vues axiale, coronale et sagittale du thalamus, segmenté en fonction de ses connexions avec le cortex, selon le code couleur correspondant. D'après (Behrens et al., 2003).

Le thalamus est composé de nombreux noyaux : des noyaux relais moteurs (noyaux ventraux antérieur et latéral), sensoriels (noyau ventral postérieur latéral pour la somesthésie du corps et médian pour la somesthésie de la face, corps géniculé latéral pour la vision et corps géniculé médian pour l'audition), limbiques (noyaux antérieurs, noyau latéral dorsal, noyau médiodorsal, noyau de la ligne médiane), d'intégration d'informations sensorielles (noyau latéral postérieur, pulvinar) ; des noyaux intralaminaires recevant à la fois des afférences de la formation réticulée du tronc cérébral, des voies sensorielles et du pallidum ; et le noyau réticulé qui permet de moduler l'activité thalamique par rétroaction.

Rodolfo Llinás et al. ont proposé que les oscillations synchrones dans les boucles thalamo-corticales dans la bande de fréquence gamma (à 40 Hz environ) seraient à l'origine de l'état conscient (Llinás et al., 1998). Ces auteurs considèrent le thalamus non pas comme un simple portail vers le cortex, mais comme une plateforme à partir de laquelle une région corticale peut communiquer avec d'autres régions corticales.

Lawrence Ward a proposé une théorie qui donne une place centrale au thalamus pour la conscience (Ward, 2011). S'il reconnaît que le cortex code le contenu de l'expérience, il identifie le thalamus comme substrat critique de l'expérience consciente.

Une étude a montré que lors d'une anesthésie légère avec altération transitoire de la conscience, la connectivité fonctionnelle cortico-corticale au sein du DMN et des réseaux fronto-pariétaux était préservée, alors que la connectivité fonctionnelle thalamo-corticale était interrompue (Akeju et al., 2014). Les auteurs proposent une classification hiérarchique des différents états de conscience selon l'interruption de la connectivité fonctionnelle : une perte de communication entre le thalamus et le cortex générerait le trouble de la conscience observé au cours du sommeil ou lors d'une anesthésie légère ; la perte supplémentaire de la communication entre des régions corticales générerait le trouble plus profond de la conscience observé pendant le coma ou lors d'une anesthésie générale.

Nicolas Schiff a proposé l'hypothèse du « modèle du mésocircuit », selon laquelle une altération au sein du circuit cortico-striato-pallido-thalamo-cortical serait caractéristique d'un trouble de la conscience postlésionnel (Schiff, 2010). D'après ce modèle, la diminution d'activité au sein des boucles thalamo-corticales et thalamo-striatales suite à la perte de neurones du thalamus central entraîne une déafférentation du striatum, et par conséquent une perte d'inhibition du pallidum interne. Cette levée d'inhibition permet aux neurones du pallidum interne de décharger et entraîne une inhibition active de leurs cibles synaptiques, dont le thalamus central déjà perturbé (Figure 21).

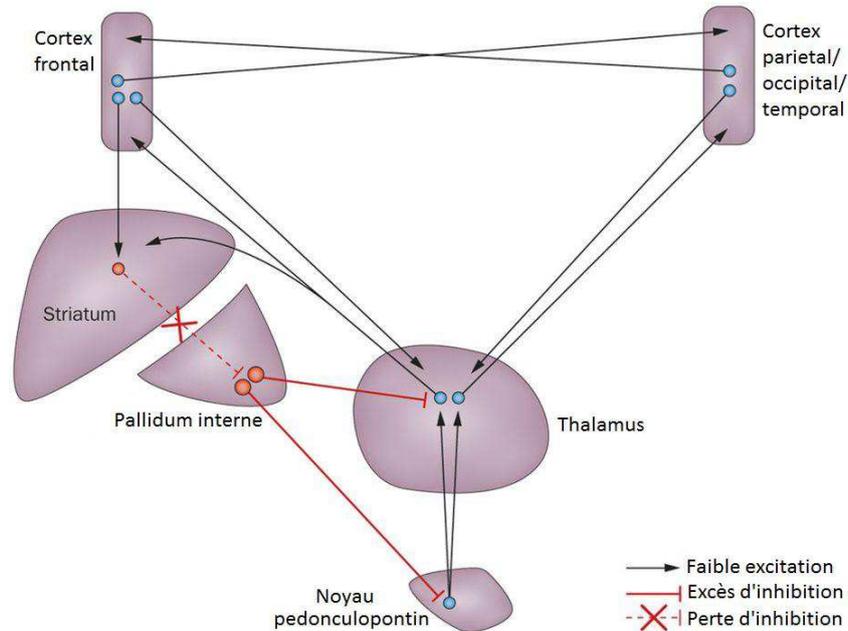


Figure 21. Modèle du mésocircuit. Chez les patients cérébrolésés, une altération au sein du circuit cortico-striatopallido-thalamo-cortical serait caractéristique d'un trouble de la conscience postlésionnel. Le thalamus central aurait un rôle crucial. D'après (Giacino et al., 2014).

Dans le cadre théorique du GNW, les boucles thalamo-corticales seraient effectivement capables de traiter les informations, mais uniquement de façon locale, et seulement pendant la durée de présentation du stimulus. Ce seraient les connexions longue distance au sein du GNW qui permettraient de maintenir le traitement conscient au-delà de la durée du stimulus initial, via l'activation des cortex fronto-pariétaux à l'origine de l'auto-amplification par réverbération.

Plutôt que d'essayer de trancher entre l'ensemble de ces théories, il apparaît plus judicieux de se focaliser sur ce qu'elles ont en commun : l'importance d'une connectivité riche, qu'elle soit strictement cortico-corticale ou au sein des boucles thalamo-corticales. C'est cette hyperconnectivité qui permettrait le caractère unifié de l'expérience consciente, par l'intégration de ses composantes.

L'implication pour l'expérience consciente des réseaux pariéto-frontaux dont le CEN pour la conscience de l'environnement, du DMN pour la conscience de soi, du SN pour la bascule entre conscience de l'environnement et conscience de soi, et du thalamus ont tour à tour été mis en lumière. Le striatum et le pallidum ont également été évoqués.

Nous avons présenté, dans ce premier chapitre, une vision générale de la conscience, depuis les modèles philosophiques jusqu'aux modèles neurobiologiques, et ce dans le but de préciser les contours de la définition de la conscience. Définir ce qu'englobe la conscience était nécessaire avant d'aborder les états de conscience altérée, qui sont le sujet propre de ce travail inscrit dans le champ des neurosciences cliniques.

Chapitre II. La conscience altérée

Il existe différents états de conscience altérée. Les altérations de la conscience peuvent être transitoires ou de longue durée. Les états transitoires de conscience altérée peuvent être physiologiques au cours du sommeil, provoqués lors d'une anesthésie générale, ou pathologiques comme pendant une crise d'épilepsie. Il existe également des modifications de l'expérience consciente, qui peuvent être d'origine volontaire lors de la pratique de la méditation, psychiatrique en cas de schizophrénie, lésionnelle en cas par exemple de négligence spatiale unilatérale, ou encore induites par des substances psychoactives.

Nous nous intéressons ici aux altérations pathologiques de longue durée que sont le coma, le syndrome d'éveil non répondant et l'état de conscience minimale.

Après la présentation des différents états de conscience altérée selon leurs critères diagnostiques, les outils d'évaluation de la conscience seront exposés. Il existe des outils cliniques, sous forme d'échelles comportementales administrées au chevet du patient ; et des outils paracliniques, basés sur l'observation du fonctionnement cérébral.

1. Les états de conscience altérée.....	50
1.1 La mort encéphalique ou « coma dépassé »	51
1.2 A la frontière entre la vie et la mort : le cas expliqué des expériences de mort imminente	53
1.3 Le coma	56
1.4 Le syndrome d'éveil non répondant ou état végétatif.....	57
1.5 L'état de conscience minimale ou état pauci-relationnel.....	58
1.6 Les diagnostics différentiels : mutisme akinétique et <i>locked-in</i> syndrome.....	61
2. Evaluation de la conscience chez les patients en état de conscience altérée.....	63
2.1 Evaluation clinique	63
2.1.1. Glasgow Coma Scale (GCS).....	63
2.1.2. Glasgow Outcome Scale (GOS).....	64
2.1.3. Full Outline of UnResponsiveness (FOUR)	64
2.1.4. Wessex Head Injury Matrix (WHIM)	64
2.1.5. Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R).....	64
2.2 Evaluation paraclinique	65
2.2.1. Apports de l'électroencéphalographie.....	66
2.2.2. Indice de complexité perturbationnelle	68
2.2.3. Apports de la tomographie par émission de positons	70
2.2.4. Apports de l'IRM fonctionnelle.....	71
2.2.5. Apports de l'IRM structurelle.....	74

1. Les états de conscience altérée

« La vie humaine n'a lieu qu'une seule fois et nous ne pourrons jamais vérifier quelle était la bonne et quelle était la mauvaise décision, parce que, dans toute situation, nous ne pouvons décider qu'une seule fois. »

Milan Kundera, *L'insoutenable légèreté de l'être* (1984)

Comme nous l'avons vu au chapitre I, la conscience comprend deux composantes principales, nécessaires à son fonctionnement : l'éveil et l'expérience consciente de l'environnement et de soi-même. Dans les états de conscience altérée, ces composantes sont soit absentes, soit présentes à des niveaux variables, comme illustré Figure 22. Dans le coma, il n'y a ni éveil ni expérience consciente. Dans le syndrome d'éveil non répondant, l'éveil est restauré mais l'expérience consciente reste absente. Dans l'état de conscience minimale, l'éveil est présent et il y a des signes d'expérience consciente, qui apparaissent de manière fluctuante. Enfin, dans le *locked-in* syndrome, éveil et expérience consciente sont au même niveau que chez le sujet sain, malgré une immobilité du patient et une impression au premier abord d'incapacité d'interaction avec l'environnement.

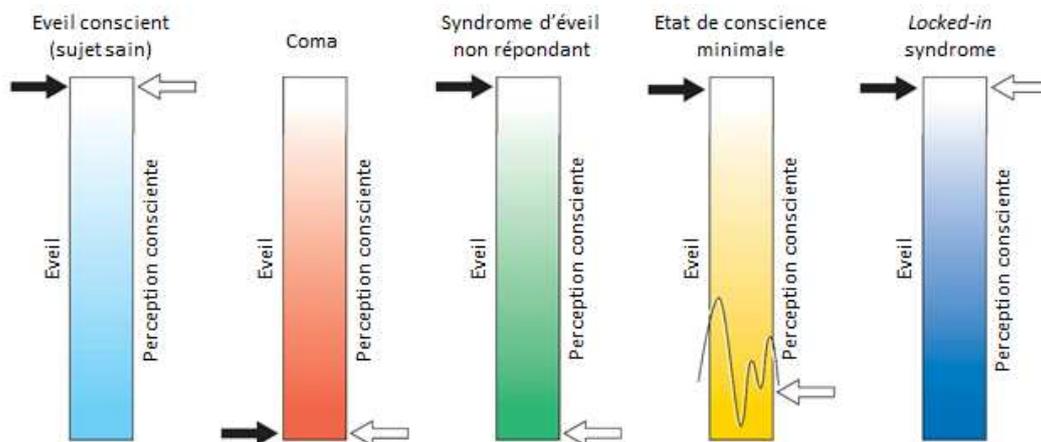


Figure 22. Niveaux d'éveil et de perception consciente - ou expérience consciente - chez le sujet sain éveillé, dans les états de conscience altérée (coma, syndrome d'éveil non répondant, état de conscience minimale) et dans le *locked-in* syndrome (d'après (Laureys et al., 2004)).

Avant de voir en détail les caractéristiques cliniques des états de conscience altérée, il convient de définir la mort encéphalique qui marque la perte définitive et irréversible de la conscience. Un paragraphe sera consacré aux expériences de mort imminente, à la frontière entre la vie et la mort. Il s'agit là d'une modification transitoire de la perception consciente, qui comme nous le verrons a une origine neurologique. Ce sera l'occasion

d'aborder le phénomène de décorporation ou expérience de « sortie hors du corps », qui sera présenté dans l'étude de cas du chapitre des contributions.

1.1 La mort encéphalique ou « coma dépassé »

Un être conscient vivant ne l'est plus s'il meurt. La vie est alors une condition *sine qua non* pour la présence de la conscience. Mais comment déterminer précisément le moment où un organisme meurt ? A quel moment le processus est-il irréversible ? S'il est facile de constater la mort au bout d'un certain temps – décomposition du corps oblige, il peut être plus délicat dans la phase post-mortem précoce de caractériser un marqueur de la mort. En effet, la mort ne survient pas de manière généralisée sur l'ensemble du corps, tous les organes ne « meurent » pas en même temps. Pendant des siècles et à travers le monde, le critère pour affirmer qu'une personne avait cessé de vivre a été l'arrêt de l'activité cardio-respiratoire. En l'absence de pouls et de respiration, selon le bon sens commun, la personne était considérée comme morte.

Pour des raisons médico-légales, la mort a dû être définie de manière juridique, et nous allons voir que cette définition a évolué. En France, les circulaires de 1948 et 1956 définissent la mort comme l'arrêt de l'activité cardiaque et circulatoire. Il s'agit de ce que l'on appelle communément la mort cardiaque, qui situe donc l'activité vitale dans le cœur. Elle diffère du concept de mort encéphalique, qui correspond à l'absence totale et définitive d'activité cérébrale. La mort encéphalique a été décrite pour la première fois par les français Pierre Mollaret et Maurice Goulon en 1959⁹, sous le terme de « coma dépassé » (Mollaret and Goulon, 1959). Ils présentent dans un article éponyme le cas de 23 patients maintenus en vie grâce aux progrès techniques de la respiration artificielle et du contrôle de la circulation par infusion permanente de noradrénaline en intraveineuse. Ces patients ont un électroencéphalogramme plat, avec abolition totale des « fonctions de la vie de relation (conscience, motilité, sensibilité et réflexes) » et des « fonctions de la vie végétative (avant tout respiration, circulation et thermorégulation) ». Si le contrôle respiratoire ou circulatoire est arrêté, la survie cesse automatiquement et instantanément. Cet article fait date, c'est un bouleversement de la conception médicale de la mort : ces patients sont morts d'un point de vue cérébral mais présentent les signes cardio-respiratoires considérés jusque-là comme des marqueurs de la vie – ces signes étant maintenus de manière artificielle.

⁹ L'article, rédigé en français, est une pépite épistémologique sur les questionnements de la réanimation : « *A-t-on le droit d'arrêter la réanimation au nom de critères prétendant tracer une frontière valable entre la vie et la mort* ». Pépite aussi en matière de style, témoin d'un temps où les digressions personnelles pouvaient être naturellement intégrées au contenu scientifique : « *Que l'on me pardonne – et tout spécialement les collaborateurs qui soutiennent l'effort – mais je n'ai encore pu, ni voulu, consentir le geste du pollice verso* » (Figure 23).

Cette distinction va se révéler d'une importance capitale pour le prélèvement d'organes. Le 24 avril 1968 paraît une circulaire du ministère des Affaires sociales, couramment appelée « Circulaire Jeanneney », qui autorise le prélèvement d'organes sur les sujets en état de mort encéphalique et « à cœur battant », c'est-à-dire dont les organes sont irrigués et fonctionnels. En décembre 1996, une circulaire de la Direction Générale de la Santé définit juridiquement la mort comme étant la mort encéphalique. Le diagnostic nécessite à la fois un examen clinique montrant une absence totale de conscience, de réflexes du tronc cérébral et de ventilation spontanée ; et des examens paracliniques, soit deux électroencéphalogrammes plats et aréactifs à au moins 4h d'intervalle, soit une angiographie cérébrale montrant un arrêt de la circulation cérébrale.

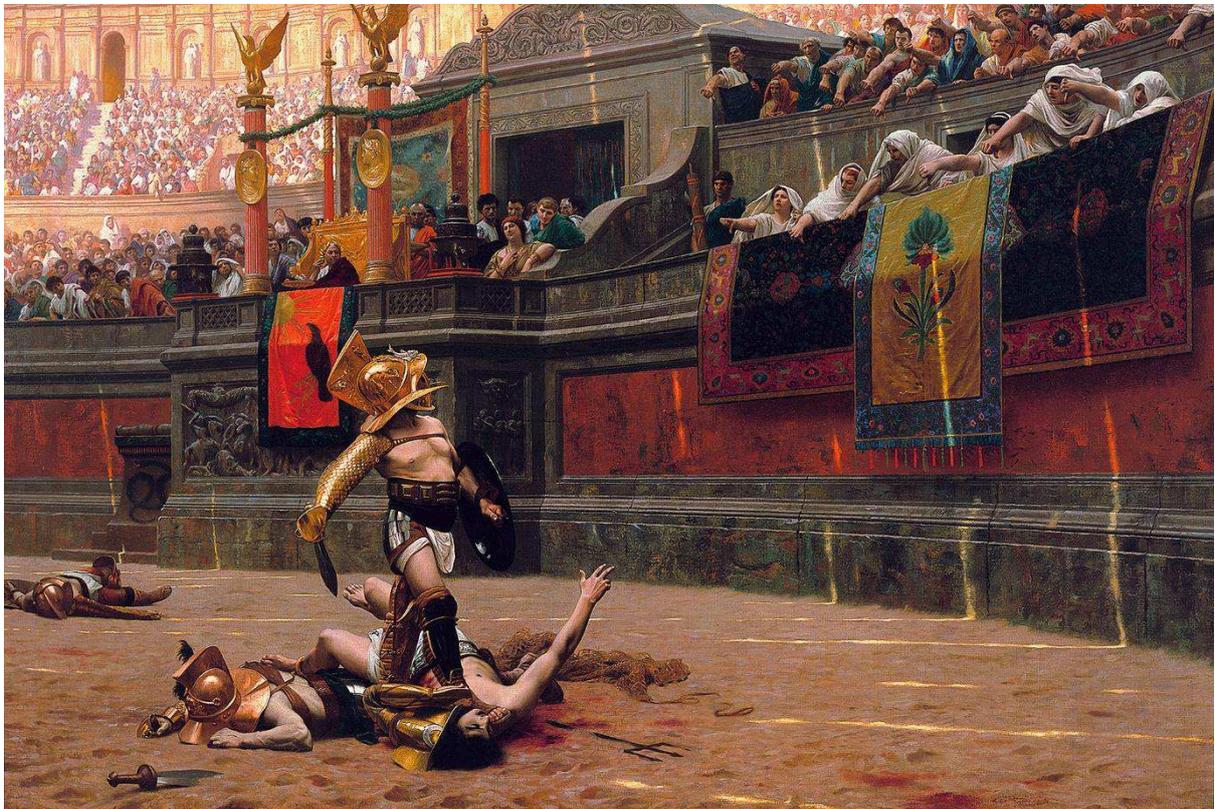


Figure 23. « Pollice Verso » (Bas les pouces) de Jean-Léon Gérôme, 1872. L'expression est utilisée par Pierre Mollaret et Maurice Goulon dans l'article « Le coma dépassé » pour illustrer la question éthique de l'arrêt de la réanimation (voir la note de bas de page⁹).

1.2 A la frontière entre la vie et la mort : le cas expliqué des expériences de mort imminente

L'expression « expérience de mort imminente » (*near-death experience*) a été introduite en 1891 par Albert Heim¹⁰, qui a collecté une série de plus de 30 expériences de la sorte, vécues pour la plupart par des alpinistes ayant survécu à une chute. Dans ces situations mortelles, il relève la fréquence de témoignages d'absence de peur, de clarté d'esprit, de rapidité de pensée, et de visions panoramiques de scènes de la vie passée. En 1975, le médecin et philosophe Raymond Moody va populariser l'expression dans son livre « *Life after Life* ». Il y décrit les quinze caractéristiques les plus fréquentes des témoignages d'expérience de mort imminente, dont un irrésistible sentiment de paix et de bien-être, l'impression d'avancer dans un tunnel sombre, la sensation d'être en dehors de son corps, la vision d'une lumière éblouissante et enveloppante, le déroulement du « film de sa vie », ou encore le contact avec des esprits. Moody précise que chaque expérience est unique, et ne contient jamais à elle seule l'ensemble de ces caractéristiques.

Un nombre conséquent d'études se sont intéressées au sujet. Beaucoup sont rétrospectives, la sélection des patients et le recueil de témoignage ayant lieu après un certain délai allant jusqu'à plusieurs années, ce qui peut induire un biais d'interprétation ou de modification des souvenirs ; ainsi qu'une grande hétérogénéité quant aux conditions dans lesquelles l'expérience de mort imminente s'est produite. A partir des années 2000, des études prospectives se sont intéressées à des patients ayant survécu à un arrêt cardiaque. Ces études présentent l'avantage d'une certaine homogénéité, les procédures de réanimation ainsi que les drogues administrées étant relativement similaires chez tous les patients. De plus, l'arrêt cardiaque est un état très proche de la mort, d'un point de vue physiologique et psychologique (Thonnard et al., 2008).

En 2001, le cardiologue Pim van Lommel publie avec son équipe dans *The Lancet* une étude sur l'expérience de mort imminente chez 344 patients en arrêt cardiaque, réanimés avec succès (van Lommel et al., 2001). Parmi eux, 62 rapportent avoir vécu une expérience de mort imminente. L'étude montre qu'il n'y a pas de lien entre la survenue d'une expérience de mort imminente et des facteurs médicaux tels que la durée de l'arrêt cardiaque, le recours à un défibrillateur, le traitement pharmacologique

¹⁰ Albert Heim était un géologue multifacette, remarquablement moderne pour son époque. En plus d'être un professeur de géologie respecté, président de la Commission Suisse de Géologie de 1896 à 1926, auteur prolifique de près de 400 traités dont certains considérés comme des références, il s'intéressait à de nombreux autres sujets. Il est considéré comme un pionnier dans la description des expériences de mort imminente, ainsi que dans la thérapie par suggestion. Il a également fait des recherches en cynologie. C'était par ailleurs un promoteur de la crémation et il participa à créer le premier crématorium suisse. Avec son épouse Marie, première femme médecin de Suisse, il fit des campagnes contre l'abus d'alcool et de tabac. Il prônait l'égalité des droits pour les femmes. Il a également pris position contre la vivisection animale et pour la préservation de la nature. Il reçut au cours de sa vie près de 70 prix nationaux et internationaux (Nahm, 2016).

administré, ou des facteurs psychologiques tels que la peur de la mort, la connaissance au préalable du phénomène d'expérience de mort imminente, ou encore la religiosité. L'âge est par contre un facteur : les auteurs ont noté que la fréquence d'expérience de mort imminente était significativement plus importante en dessous de 60 ans. Selon Pim van Lommel, la vision matérialiste de la relation entre cerveau et conscience est trop restrictive pour expliquer le phénomène. Il suggère que la conscience pourrait exister indépendamment du corps physique, puisque les personnes ont vécu leur expérience de mort imminente pendant leur arrêt cardiaque. A mon sens cet argument dualiste n'a pas de valeur, car il se base sur une confusion entre mort cardiaque et mort cérébrale. L'équipe de Jimo Borjigin, qui s'est intéressée à l'activité cérébrale suite à un arrêt cardiaque expérimental chez le rat, a montré une poussée d'activité cérébrale hautement cohérente pendant les 30 secondes suivant l'arrêt cardiaque (Borjigin et al., 2013). Ces résultats ne sont bien évidemment pas directement transposables à l'homme, mais indiquent la possibilité d'une activité cérébrale et donc de phénomènes conscients, pendant une courte période après un arrêt cardiaque.

Pour expliquer les expériences de mort imminente, plusieurs théories ont été proposées, d'ordre spirituel, psychologique ou neurologique. Selon les théories spirituelles, ce serait un aperçu de la vie après la mort. Ce phénomène suscite un grand intérêt auprès d'un certain public, qui y voit une expérience mystique. Pour certains, l'expérience de « sortie hors du corps » pendant laquelle la personne se désincarne et voit son propre corps depuis une perspective visuo-spatiale éloignée, est la preuve que l'esprit est immatériel et peut être séparé du corps physique (Figure 24). Cet argument ne tient cependant pas si la décorporation est une illusion, que la perception est vécue mais non réelle.

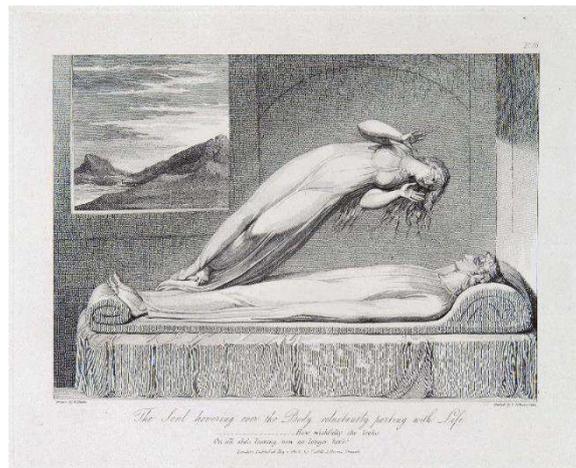


Figure 24. “The Soul hovering over the Body reluctantly parting with Life”, illustration de William Blake pour le poème “The Grave” de Robert Blair, 1808.

Il est possible de tester expérimentalement la réalité de la « sortie hors du corps », en plaçant des objets non visibles depuis l'endroit où se trouve le corps et en demandant

a posteriori à la personne quels étaient ces objets. C'est ce qu'a fait le réanimateur Sam Parnia en dissimulant des dessins dans les salles de réanimation et en vérifiant si les patients ayant vécu une expérience de la sorte pouvaient rapporter la présence de ces images (Parnia et al., 2014, 2001). Le fait est qu'aucune étude expérimentale n'a pu montrer que la personne vivant une expérience de décorporation a une perception visuelle d'objets qu'elle ne peut pas voir du point de vue duquel se trouve son corps.

Parmi les théories psychologiques, Russel Noyes a avancé l'hypothèse d'une forme de dépersonnalisation, caractérisée par la perte du sens de la réalité, qui agirait comme défense contre une menace de mort. Des études rapportent pourtant des témoignages d'expériences similaires, dans des situations où la personne n'est pas en danger de mort, comme pendant le sommeil, la méditation ou la prise de substances psychoactives (Charland-Verville et al., 2014).

Les caractéristiques de l'expérience de mort imminente peuvent finalement être expliquées par des phénomènes neurologiques. Pour rappel, ces caractéristiques sont l'impression d'avancer dans un tunnel sombre avec lumière irradiante au bout du tunnel, un sentiment de paix et de bien-être, le déroulement du « film de sa vie », le contact avec des esprits, ou encore la sensation d'être en dehors de son corps. La diminution de l'oxygénation cérébrale peut entraîner une vision tunnalisée avec perte de la vision périphérique. Un stress important peut déclencher la libération d'endorphines, provoquant une diminution de la perception de la douleur et un état émotionnel de bien-être. Certaines substances comme la kétamine (utilisée comme anesthésique général) peuvent générer des expériences d'hallucinations visuelles, de décorporation et de sensations transcendantales. Pour ce qui est du déroulement du « film de sa vie » et du contact avec les esprits, la stimulation électrique des lobes temporaux peut entraîner des réminiscences de souvenirs (Bartolomei et al., 2004) et la sensation d'une présence mystique (Persinger, 1983). Or un pattern électroencéphalographique épileptiforme, correspondant à une activité électrique anormale, a été enregistré dans le lobe temporal de patients ayant vécu une expérience de mort imminente (Britton and Bootzin, 2004). L'expérience de « sortie hors du corps » peut quant à elle être provoquée par la stimulation de la jonction temporo-pariétale droite (Blanke and Arzy, 2005; De Ridder et al., 2007).

Ainsi, si les conditions de la genèse de l'expérience de mort imminente ne sont pas encore clairement définies, ses éléments sont explicables par des processus cérébraux. Ces explications neurologiques n'enlèvent rien à la réalité de la perception de l'expérience de mort imminente : la personne a réellement perçu cette expérience, et les souvenirs qu'elle en garde ne sont pas une affabulation. Des études ont montré que les souvenirs d'expérience de mort imminente sont différents des souvenirs imaginés (Palmieri et al., 2014; Thonnard et al., 2013).

Une étude de cas de décorporation et hallucinations visuelles suite à la chirurgie d'un kyste cérébral est présentée au chapitre des contributions, page 118.

1.3 Le coma

Suite aux développements à la fin des années cinquante de la respiration artificielle (Chopin, 2007) permettant le maintien en vie de patients cérébrolésés sévères, Fred Plum et Jerome B. Posner ont défini en 1966 le coma comme étant « un état pathologique lié à une perturbation grave et prolongée de la vigilance et de la conscience » (Plum and Posner, 1966). Le coma fait le plus souvent suite à un traumatisme crânien, un accident vasculaire cérébral ou une anoxie post arrêt cardio-respiratoire. Il est caractérisé par une absence complète d'éveil ainsi qu'une absence de conscience de soi et de l'environnement. Seule une activité réflexe persiste. Le patient dans le coma a donc les yeux fermés en permanence et ne répond pas aux stimulations externes. Le coma se distingue d'une perte transitoire de conscience par sa durée, au-delà d'une heure et jusqu'à plusieurs semaines. L'ouverture des yeux signe la sortie du coma.

Il résulte généralement de lésions corticales et axonales diffuses, ou de lésions focales de la formation réticulée activatrice ascendante, au niveau du tronc cérébral (Howard, 2016).

Les comas chroniques sont très rares. Les patients qui ne meurent pas peuvent évoluer vers un syndrome d'éveil non répondant puis un état de conscience minimale, ou un *locked-in* syndrome (Figure 25).

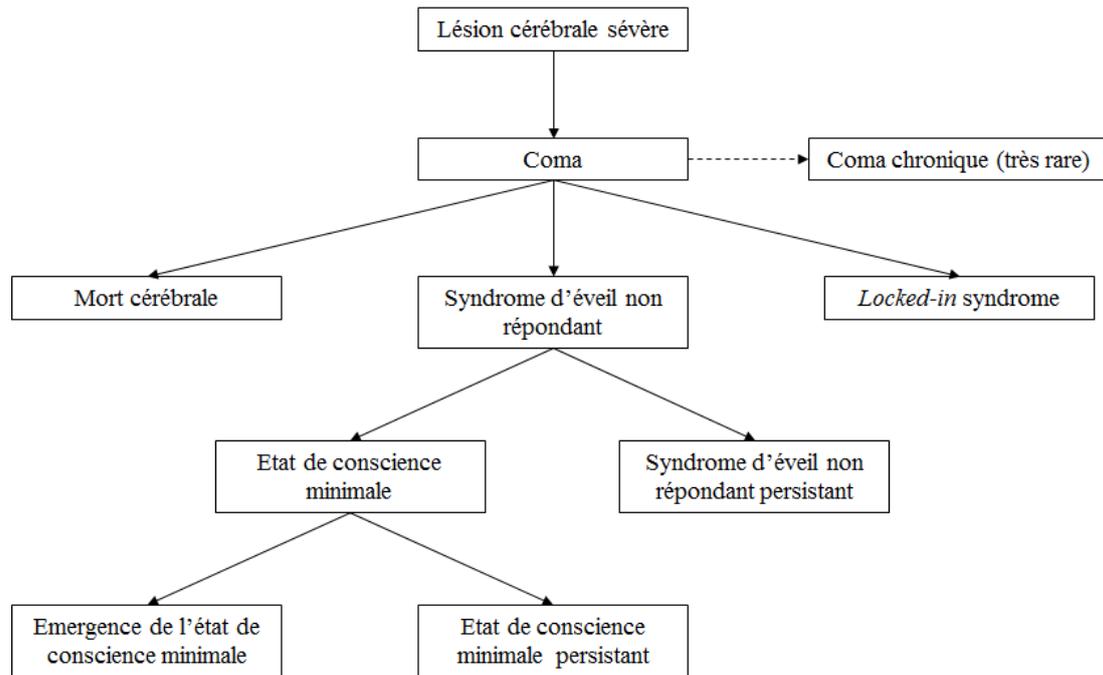


Figure 25. Evolution suite à une lésion cérébrale sévère entraînant un coma (adapté de (Laureys et al., 2004)).

1.4 Le syndrome d'éveil non répondant ou état végétatif

Le syndrome d'éveil non répondant (ENR) fait suite au coma, dès l'ouverture des yeux du patient. L'ENR se caractérise par une récupération des cycles veille/sommeil, une préservation des fonctions végétatives et une absence de comportements conscients. Le patient a les yeux ouverts mais ne présente pas de signe de conscience de soi et de l'environnement : il ne répond pas aux stimulations et n'interagit pas avec l'environnement (Laureys et al., 2010). Dans certains cas, les patients ENR peuvent présenter des comportements comme le rire, des pleurs, des grimaces ou des grognements, mais ces comportements apparaissent sans raison apparente et ne sont pas pertinents par rapport au contexte. Ce sont des comportements non volontaires, qui reflètent non pas un signe de conscience mais une activité réflexe (Schnakers and Majerus, 2011).

Le critère de récupération des cycles veille/sommeil a été débattu dans la littérature. Une étude de 2011 chez 11 patients avec troubles de la conscience, dont 5 patients ENR, avait conclu à une absence de marqueurs électrophysiologiques du sommeil chez ces derniers ; à savoir une absence de fuseaux de sommeil lent léger, d'ondes lentes liées au sommeil profond et de sommeil paradoxal (Landsness et al., 2011). Mais ces résultats, obtenus auprès d'un petit échantillon de patients, n'ont pas pu être répliqués (Kotchoubey and Pavlov, 2018). En 2017, une étude polysomnographique chez 15 patients ENR a montré la présence de sommeil léger chez 14 d'entre eux, de sommeil profond chez 9, et de sommeil paradoxal chez 10 (Pavlov et al., 2017). Encore plus récemment, une étude chez 91 patients en état de conscience altérée, dont 55 patients ENR, a montré la présence systématique chez ces derniers de modifications

électrophysiologiques pendant les périodes de sommeil, en comparaison avec les périodes d'éveil (Rossi Sebastiano et al., 2018). La présence de sommeil lent léger a été observée chez 53% d'entre eux, de sommeil lent profond chez 29%, et de sommeil paradoxal chez 42%. Chez 35% d'entre eux cependant, les modifications se limitaient à une diminution d'amplitude du signal électrophysiologique.

L'ENR a été initialement appelé « syndrome apallique » (Kretschmer, 1940) puis « coma vigile » (Calvet and Coll, 1959), avant que la dénomination d' « état végétatif » soit adoptée et utilisée pendant plusieurs décennies. Ce terme a été introduit en 1972 par Bryan Jennett et Fred Plum (Jennett and Plum, 1972), car il faisait référence à la préservation des fonctions végétatives. L'adjectif « végétatif » étant connoté négativement car trop proche de « végétal » et de l'image dégradante de plante verte ou de légume, l'*European task Force on Disorders of Consciousness* a proposé en 2010 la dénomination d'éveil non répondant (Laureys et al., 2010). Il s'agit d'un terme neutre, descriptif de l'état observé au chevet du patient, et effectivement préférable en cela à l'ancien terme.

L'ENR est généralement la conséquence d'une atteinte corticale globale, de lésions axonales diffuses, ou dans certains cas d'une lésion thalamique bilatérale (Kinney and Samuels, 1994).

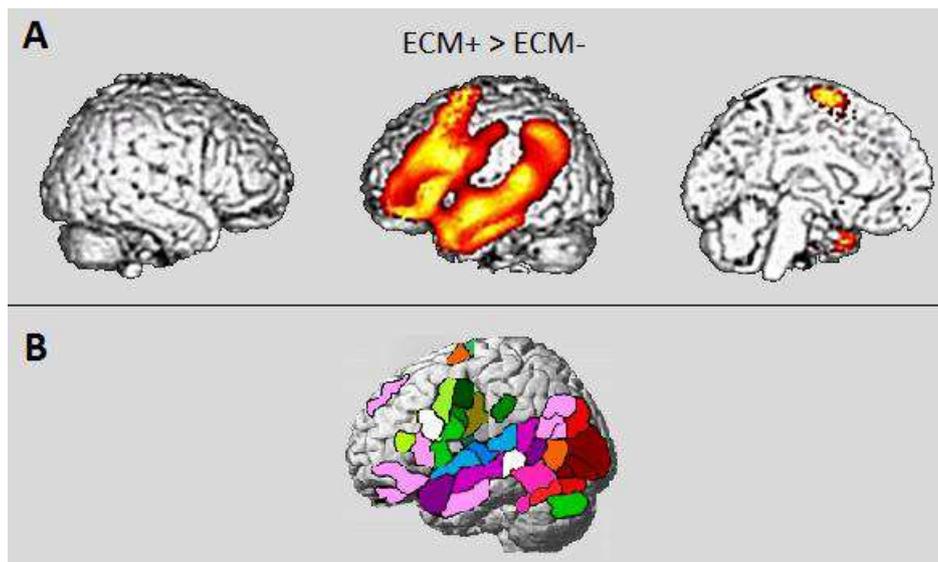
Le patient peut soit rester en ENR soit évoluer vers un état de conscience minimale. L'ENR est considéré comme chronique s'il persiste au-delà de trois mois suite à des lésions cérébrales non traumatiques ou au-delà d'un an après un traumatisme crânien (Laureys, 2007).

1.5 L'état de conscience minimale ou état pauci-relationnel

L'état de conscience minimale (ECM) se caractérise par la présence de cycles veille/sommeil, la préservation des fonctions végétatives, et la présence de comportements conscients qui apparaissent de manière fluctuante. L'ECM est également appelé état pauci-relationnel¹¹. Les comportements conscients observés chez ces patients peuvent être plus ou moins complexes, et il a été proposé de diviser l'ECM en deux catégories, fonction de la complexité des comportements observés : l'ECM moins (ECM-) et l'ECM plus (ECM+) (Bruno et al., 2011). L'ECM- est décrit comme présentant des signes de conscience de bas niveau, incluant la fixation et la poursuite visuelle, la localisation de stimulations nociceptives, la capacité d'attraper un objet, des réactions motrices automatiques comme se gratter ou faire au-revoir de la main, et des réactions émotionnelles adaptées. L'ECM+ est décrit comme présentant des réponses de plus haut

¹¹ Le préfixe, du latin « *pauci* », signifie peu. Littéralement, un patient pauci-relationnel a peu de relations avec son environnement.

niveau, incluant le mouvement sur demande, la verbalisation intelligible et une communication non fonctionnelle mais intentionnelle, c'est-à-dire la capacité à produire des réponses oui/non verbales ou gestuelles, même si ces réponses sont inexactes. Dans une publication ultérieure, seul le mouvement sur demande était considéré comme le signe d'un ECM+ (Bruno et al., 2012). Quoiqu'il en soit, la production de signes de conscience caractéristiques de l'ECM+ nécessite des capacités de langage. Pour exécuter un mouvement sur demande, il faut pouvoir comprendre la consigne. De même, pour répondre à des questions il faut être capable de les comprendre, et pour produire une verbalisation intelligible il faut pouvoir prononcer des mots. Autrement dit, la différence entre un patient ECM- et un patient ECM+ peut être uniquement due à la présence de troubles phasiques, qui empêcheront un patient ECM de produire le ou les critères attendus pour être diagnostiqué ECM+. Une étude chez 27 patients ECM, dont 13 ECM- et 14 ECM+, a effectivement montré que le métabolisme cérébral était comparativement plus important chez les patients ECM+ dans les aires corticales de l'hémisphère gauche (Bruno et al., 2012), incluant notamment les aires de la perception, de la compréhension et de la production du langage parlé (Figure 26).



Je suis par conséquent circonspecte face à cette classification hiérarchique de la conscience, se basant sur une discrimination entre « réponses comportementales de bas niveau » (ECM-) et « réponses comportementales de haut niveau » (ECM+) (Bruno et al., 2011). L'utilisation des signes « - » et « + » laisse sous-entendre que le niveau de

conscience est plus élevée chez les patients ECM+ que chez les patients ECM-, or il se peut que la seule différence réside dans l'absence ou la présence de troubles phasiques. L'aphasie ne peut pas être assimilée à un niveau de conscience de bas niveau. Les patients avec une aphasie isolée suite à une lésion focale n'ont pas de trouble de la conscience, hormis une possible anosognosie observée dans certains cas d'aphasie de Wernicke et d'aphasie transcorticale sensorielle (Lebrun, 1987). Il a été montré par ailleurs que l'aphasie a un impact sur l'évaluation de la conscience, et que la présence de troubles phasiques peut amener à sous-évaluer le niveau de conscience (Schnakers et al., 2015). C'est pourquoi je propose d'utiliser les termes d'« ECM communicant » à la place d'ECM+, et d'« ECM non communicant » à la place d'ECM-. A mon sens, cette subdivision est moins réductrice, et plus explicite de l'état observé au chevet du patient. La distinction est d'importance quand il s'agit de donner un diagnostic aux proches : parler d'ECM- ou d'ECM non communicant n'a certainement pas le même impact psychologique.

D'un point de vue des cycles veille/sommeil, les patients ECM ont un sommeil moins altéré que les patients ENR. L'étude de Rossi Sebastiano et son équipe, auprès de 91 patients en état de conscience altérée dont 36 patients ECM, a montré la présence de sommeil lent léger chez 97% d'entre eux (contre 53% pour les patients ENR), de sommeil lent profond chez 86% (29% pour les patients ENR), et de sommeil paradoxal chez 58% (42% pour les patients ENR). Les auteurs concluent que c'est la présence de sommeil lent et plus particulièrement de sommeil lent profond qui est le facteur le plus discriminant pour distinguer les patients ECM des patients ENR (Rossi Sebastiano et al., 2018). La durée de sommeil lent profond est significativement corrélée au niveau de conscience évalué par une échelle clinique, la Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R, voir page 64).

L'ECM peut être transitoire ou chronique. L'émergence de l'ECM est caractérisée par la récupération d'une communication fonctionnelle interactive (réponses oui/non exactes) et/ou d'une utilisation fonctionnelle d'objets différents, preuve d'une capacité de discrimination (exemple : faire le geste de se peigner les cheveux avec un peigne et de manger avec une cuillère).

Une critique constructive du terme « état de conscience minimale » a été proposée par Lionel Naccache (Naccache, 2018b). Il fait remarquer que les critères diagnostiques qui définissent l'ECM ne permettent pas d'affirmer l'existence d'un contenu conscient. Ils sont par contre le signe d'un recrutement du cortex, et pour être précis l'ECM devrait par conséquent être renommé « état médié par le cortex ». Ce qui en anglais se traduit par le passage du sigle MCS (*Minimally Conscious State*) à son anagramme CMS (*Cortically Mediated State*).

1.6 Les diagnostics différentiels : mutisme akinétique et *locked-in* syndrome

Le mutisme akinétique et le *locked-in* syndrome sont à part, car ils ne sont pas associés à des troubles de la conscience. Cependant, ils sont associés à une immobilité avec ouverture spontanée des yeux, qui les fait ressembler à un syndrome d'éveil non répondant.

Le mutisme akinétique est caractérisé par une absence de communication verbale et de motricité spontanées, sans atteinte sensitivo-motrice pouvant être à l'origine des troubles. La perception de l'environnement est préservée, ainsi que la motricité oculaire spontanée, le patient suivant du regard et regardant la personne qui lui parle. L'absence de communication et de mouvements spontanés n'est pas due à une paralysie, mais à une perte quasi-totale d'initiation de l'action. La production de mots et de mouvements sur demande peut être possible suite à une forte stimulation, ce qui distingue le mutisme akinétique de l'ENR. Le syndrome a été décrit pour la première fois en 1941 (Cairns et al., 1941), suite à une atteinte diencephalique dans la région du troisième ventricule. D'autres cas ont été décrits depuis, d'étiologies diverses comme une atteinte bilatérale des pédoncules cérébraux et des thalami (Lhermitte et al., 1963), des gyri cingulaires antérieurs (Buge et al., 1975), ou des pallidums (Rubio, 2016). L'inertie globale résultant de ces diverses lésions serait causée par une déconnexion des circuits réticulo-corticaux et cortico-limbiques (Giacino, 1997; Mega and Cohenour, 1997).

Le *locked-in* syndrome (LIS) – ou syndrome d'enfermement, correspond à une paralysie chez des personnes qui ont une conscience similaire aux sujets sains. Les capacités motrices peuvent être totalement absentes (LIS total), minimales avec une préservation de l'ouverture des yeux et une possibilité de communication par des mouvements oculaires ou des clignements (LIS classique), ou avec des reliquats de motricité volontaire (LIS incomplet) (Bauer et al., 1979). Le syndrome est majoritairement dû à des lésions ventro-pontines, au niveau du tronc cérébral. Les patients LIS sont pleinement conscients de leur corps et de leur environnement. Le diagnostic différentiel est primordial, notamment pour pouvoir instaurer au plus vite une méthode de communication. Le développement de techniques de pointe comme les interfaces cerveau-machine peut permettre aujourd'hui à ces patients de communiquer via un ordinateur, grâce à une caméra détectant les mouvements oculaires.

Les caractéristiques des différents états de conscience altérée et du *locked-in* syndrome sont synthétisées dans le **Tableau 1**.

Tableau 1 : *Eveil, signes de conscience et critères diagnostiques dans les états de conscience altérée et le locked-in syndrome. D'après (Cassol et al., 2018) et (Schnakers and Majerus, 2011).*

Statut clinique	Eveil	Perception consciente	Conscience altérée	Critères diagnostiques
Mort cérébrale	Non	Non	Oui	- Pas d'activité cérébrale - Pas de fonctions respiratoires - Pas de réflexes du tronc cérébral
Coma	Non	Non	Oui	- Fonctions respiratoires variables - Réflexes du tronc cérébral variables
ENR	Oui	Non	Oui	- Fonctions respiratoires stables - Réflexes du tronc cérébral présents - Pas de signes de conscience
ECM non communicant (ECM-)	Oui	Oui	Oui	Signes de conscience fluctuants mais reproductibles : - Poursuite visuelle - Fixation - Localisation des stimulations nociceptives - Réaction motrice automatique - Localisation et manipulation d'un objet - Réaction affective adaptée et contextualisée
ECM communicant (ECM+)	Oui	Oui	Oui	Signes de conscience fluctuants mais reproductibles : - Réponse à la commande - Verbalisation intelligible* - Communication intentionnelle non fonctionnelle*
Emergence de l'ECM	Oui	Oui	Non	- Communication fonctionnelle - Utilisation fonctionnelle de deux objets
LIS	Oui	Oui	Non	- Tétraplégie, atteinte des nerfs crâniens V à XII - Fonctions cognitives préservées - Communication fonctionnelle <i>via</i> des mouvements oculaires verticaux, ou par des clignements de paupière

ENR : syndrome d'éveil non répondant, *ECM* : état de conscience minimale, *LIS* : locked-in syndrome. *selon la première définition dans la littérature (Bruno et al., 2011), ces items n'apparaissant plus dans les publications ultérieures (Bruno et al., 2012).

Les outils d'évaluation de la conscience chez les patients en état de conscience altérée sont présentés dans la section suivante.

2. Evaluation de la conscience chez les patients en état de conscience altérée

*« A quoi pensent les tchèques, quand ils pensent à quelque chose ?
Pensent-ils comme des tchèques, pensent-ils rouge ou pensent-ils rose ?
Ou pensent-ils leurs plaies ? »*
Dick Annegarn, Les Tchèques (1997)

L'évaluation de la conscience est primordiale chez les patients en état de conscience altérée, le diagnostic étant défini à partir de cette évaluation. La distinction entre ENR et ECM a des implications pronostiques, thérapeutiques et éthiques importantes.

L'évaluation de la conscience peut se faire à partir de l'observation des comportements du patient, on parle alors d'évaluation clinique. Elle peut aussi être paraclinique, indépendante de l'observation comportementale, par l'utilisation de techniques d'exploration électrophysiologique et de neuroimagerie.

2.1 Evaluation clinique

Les outils cliniques d'évaluation de la conscience sont basés sur une observation des comportements au chevet du patient. Il s'agit d'une évaluation indirecte de la conscience, les patients ne pouvant pas, de par leur condition, exprimer ce dont ils ont conscience. Nous avons vu qu'il convient de distinguer l'éveil du contenu conscient, lui-même constitué de la conscience de soi et de son environnement. La conscience de soi est difficile à percevoir pour un observateur extérieur, et ce d'autant plus si le patient n'est pas communicant. L'évaluation clinique du patient en état de conscience altérée se limite donc essentiellement à une observation de sa conscience de l'environnement.

Plusieurs outils standardisés ont été développés afin de faciliter l'évaluation de l'état de conscience. Le choix d'une ou plusieurs de ces échelles dépend des objectifs de l'évaluation selon que l'on privilégie une évaluation rapide ou la détection de changements minimes, mais aussi de l'état de conscience du patient, certaines échelles étant plus sensibles pour le coma et d'autres l'étant davantage pour l'ENR ou l'ECM.

2.1.1. Glasgow Coma Scale (GCS)

La GCS est rapidement administrable et permet d'évaluer le patient dès son entrée à l'hôpital (Teasdale and Jennett, 1974). Elle comprend une sous-échelle visuelle permettant d'évaluer l'éveil, une sous-échelle verbale et une sous-échelle motrice. La somme des sous-scores définit un score total compris entre 3 et 15. De par sa facilité de passation, cette échelle est particulièrement adaptée dans un contexte d'urgence. Son score est corrélé à la gravité initiale et au risque de mort prématurée (Teasdale et al.,

2014). Au cours de la phase aigüe, les traumatismes crâniens sont qualifiés de grave si le score GCS est inférieur ou égal à 8, modéré entre 9 et 12, et léger au-delà de 13.

2.1.2. Glasgow Outcome Scale (GOS)

La GOS et sa version étendue (GOS-E) sont des échelles de devenir des patients cérébrolésés (Jennett et al., 1981; Jennett and Bond, 1975). La GOS propose cinq catégories : décès, ENR, handicap sévère (conscient mais handicapé), handicap modéré (handicapé mais indépendant), et bonne récupération. La GOS-E comporte huit catégories, car elle décline le handicap sévère, le handicap modéré et la bonne récupération en deux niveaux, inférieur et supérieur. Les critères pris en compte sont la capacité de communication verbale et non verbale, le degré de dépendance et les répercussions sur les activités de loisirs et les relations familiales (voir (Fayol et al., 2004) pour la version française).

2.1.3. Full Outline of UnResponsiveness (FOUR)

La FOUR comporte quatre sous-échelles évaluant les réponses motrices et oculaires, les réflexes du tronc cérébral et la respiration (Wijdicks, 2006; Wijdicks et al., 2005). Son temps de passation est court, et elle est adaptée au cadre des soins intensifs. Elle présente l'avantage par rapport à la GCS de pouvoir détecter des patients LIS puisqu'elle utilise une commande verbale liée aux mouvements oculaires.

2.1.4. Wessex Head Injury Matrix (WHIM)

La WHIM a été conçue pour évaluer l'évolution du patient depuis la sortie du coma jusqu'à une éventuelle récupération de la conscience et des fonctions cognitives (Shiel et al., 2000). L'échelle comporte soixante-deux items ordonnés hiérarchiquement. Le score correspond au rang du comportement le plus avancé observé. Cette échelle est particulièrement indiquée dans le cadre de centres de rééducation, auprès de patients ayant émergé de l'état de conscience minimale.

2.1.5. Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R)

La CRS-R constitue un bon outil pour distinguer les patients ENR des patients ECM (Giacino et al., 2004; Caroline Schnakers et al., 2008). Elle comprend six sous-échelles évaluant les fonctions auditive, visuelle, motrice, oromotrice/verbale, la communication et l'éveil (Voir Annexe 1). C'est, parmi les échelles standardisées disponibles actuellement, la plus adaptée à l'étude des états persistants de conscience altérée. Son score global ainsi que ses six sous-scores constituent un critère d'évaluation clinique de l'état de conscience. **C'est l'échelle clinique qui a été utilisée dans ce travail.**

Il est conseillé, pour augmenter la probabilité d'apparition de comportements conscients au cours de la passation, d'utiliser des stimuli émotionnels, qui ont du sens pour le patient. Ainsi, il est préférable d'utiliser un miroir pour tester la fixation et la poursuite visuelle (Di et al., 2014; Wannez et al., 2017b), et d'utiliser le prénom du patient pour la localisation de sons (Cheng et al., 2013). Il est également recommandé de répéter les évaluations jusqu'à au moins cinq fois en un court laps de temps, en raison des fluctuations comportementales qui peuvent impacter le score CRS-R et donc le diagnostic (Wannez et al., 2017a).

Il est important de noter qu'il existe des facteurs confondants au sein de cette échelle. Par exemple pour évaluer la fonction auditive, il est demandé au patient à qui l'on présente deux objets de regarder l'un d'entre eux. Ce n'est alors pas seulement la fonction auditive qui est mise en jeu. Pour bien effectuer la tâche, le patient doit également avoir une fonction visuelle préservée afin de reconnaître les objets, c'est-à-dire qu'il ne doit avoir ni déficit sensoriel ni agnosie visuelle. Il ne doit également pas avoir de trouble phasique, afin de comprendre la consigne. De même, pour évaluer la fonction visuelle, il est demandé au patient de toucher un objet placé alternativement à gauche et à droite d'un de ses membres. Le patient devra alors non seulement avoir une fonction visuelle préservée, mais également une absence de troubles phasiques et moteurs.

On voit bien là la limite des échelles d'évaluation clinique, au chevet du patient, pour rendre compte précisément de l'état de conscience en cas de déficits associés. Or les patients avec trouble de la conscience post coma sont évidemment susceptibles d'avoir des lésions cérébrales étendues suite à leur accident neurologique initial, pouvant entraîner des déficits associés. Le taux d'erreur diagnostique entre ENR et ECM peut atteindre 40% (Childs et al., 1993; Schnakers et al., 2009). Il est donc nécessaire, pour affiner le diagnostic, de faire appel à des méthodes d'évaluation paraclinique. L'évaluation paraclinique permet de fournir des marqueurs objectifs d'évaluation de la conscience chez les patients en état de conscience altérée, en étudiant directement le fonctionnement cérébral. A titre d'exemple, cette approche a récemment permis de montrer qu'un patient diagnostiqué ENR depuis vingt ans était en fait pleinement conscient, et a permis de réviser le diagnostic en LIS incomplet (Vanhaudenhuyse et al., 2018).

2.2 Evaluation paraclinique

Parmi les outils d'évaluation paraclinique, l'électroencéphalographie (EEG) permet de mesurer l'activité électrique cérébrale. Le fonctionnement cérébral peut être évalué par des paradigmes de tâches passives, suite à une stimulation sensorielle par exemple ; des paradigmes de tâches actives, lorsque l'on demande au patient d'exécuter une commande ; et des paradigmes au repos, sans tâche particulière. Une autre méthode

consiste à enregistrer les réponses corticales suite à l'application d'une stimulation magnétique transcrânienne (TMS, *transcranial magnetic stimulation*) pour calculer un indice de complexité perturbationnelle.

L'évaluation paraclinique peut également se faire par la mesure de l'activité métabolique par tomographie par émission de positons (TEP) ou de l'activité hémodynamique grâce à l'imagerie par résonance magnétique (IRM) fonctionnelle. L'IRM structurelle permet quant à elle d'évaluer les lésions cérébrales.

2.2.1. Apports de l'électroencéphalographie

L'EEG présente l'avantage d'être relativement peu onéreuse et de pouvoir être réalisée au chevet du patient, contrairement aux techniques de neuroimagerie.

La technique des potentiels évoqués consiste à enregistrer la modification de l'activité électrique en réponse à une stimulation, et permet ainsi d'évaluer différentes fonctions. Les potentiels évoqués sensoriels et moteurs permettent d'évaluer les fonctions visuelle, auditive, somesthésique et motrice en testant l'intégrité de la conduction du message nerveux le long des voies correspondantes. Les potentiels évoqués cognitifs permettent d'évaluer des fonctions plus complexes. Il a été montré que la discrimination de son propre prénom se traduit par l'enregistrement chez le sujet sain d'une réponse cérébrale facilement identifiable, appelée P300 car d'amplitude positive et avec une latence autour de 300 millisecondes. La réponse P300 à son propre prénom a été observée chez des patients en état de conscience altérée, plus souvent chez les patients ECM que chez les patients ENR (Kempny et al., 2018; Perrin et al., 2006). Une autre composante, la N400 (d'amplitude négative et avec une latence autour de 400 millisecondes) apparaît chez le sujet sain suite à une incongruité sémantique, lorsqu'un mot est inadapté au contexte (par exemple « il porte sa fille dans ses *narines* »). Cette réponse a été observée chez des patients ECM et ENR (Rämä et al., 2010). A l'inverse ce n'est que chez les patients ECM qu'est retrouvée la P600, une composante positive tardive évoquée par des erreurs grammaticales et des anomalies syntaxiques (Rohaut et al., 2015). Les potentiels évoqués font malgré tout preuve d'une sensibilité faible pour discriminer les ECM des ENR (Sitt et al., 2014).

Il est possible d'évaluer la capacité des patients à exécuter une commande, en comparant une tâche passive (i.e. entendre son propre prénom parmi d'autres) et une tâche active (i.e. compter le nombre de fois où son propre prénom apparaît) afin de vérifier si l'activité cérébrale est modifiée par la consigne. Ainsi, il a été montré que comme chez les sujets sains, l'amplitude de la composante P300 est plus importante chez les patients ECM lorsqu'ils sont engagés dans la tâche active, suggérant une application volontaire de la consigne. A l'inverse, aucune différence n'a été observée entre les conditions active et passive chez les patients ENR (C. Schnakers et al., 2008).

L'EEG permet également d'observer l'activité cérébrale au repos, en l'absence de stimulation et de consigne. L'analyse quantitative du signal permet d'isoler des mesures discriminant les différents états de conscience altérée (Figure 27). Jacobo Sitt, Jean-Rémi King et leurs collègues ont mis en évidence des marqueurs EEG capables de distinguer ENR et ECM (Sitt et al., 2014).

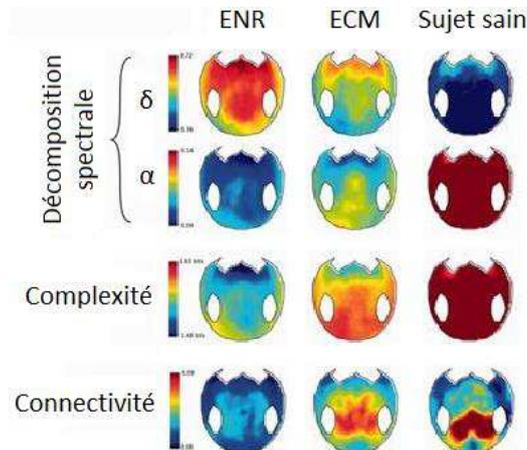


Figure 27. Mesures EEG les plus discriminantes entre états de conscience altérée (d'après (Sitt et al., 2014)). De haut en bas : densité spectrale de puissance dans les bandes delta et alpha, complexité selon l'entropie de permutation dans la bande thêta, connectivité selon l'information mutuelle symbolique pondérée.

Typiquement, l'analyse de la décomposition spectrale montre que l'altération de la conscience s'accompagne notamment d'une réduction de puissance dans la bande alpha (8-13 Hz) et d'une augmentation dans la bande delta (1-4 Hz). Plusieurs mesures de la complexité sont des marqueurs de l'altération de la conscience, notamment l'entropie de permutation dans la bande thêta (4-7 Hz), particulièrement discriminante entre ENR et ECM. L'entropie de permutation permet d'estimer la complexité d'une série temporelle, après transformation du décours temporel du signal en séquences de symboles (par exemple trois valeurs qui se suivent en ordre décroissant seront codées par le symbole A, trois valeurs qui se suivent en ordre croissant seront codées par B, etc.). Enfin, les chercheurs ont élaboré une mesure du degré de communication entre différentes régions cérébrales, appelée « information mutuelle symbolique pondérée ». Cette mesure de connectivité fonctionnelle est basée sur la transformation du signal EEG en séquences de symboles et sur l'estimation de l'information mutuelle entre chaque paire d'électrodes, c'est-à-dire sur la corrélation entre leurs chaînes symboliques respectives. Deux régions dont le décours temporel du signal est fortement corrélé sont connectées fonctionnellement. Cette mesure est également particulièrement discriminante entre ENR et ECM. Le trouble de la conscience serait associé à une altération des connexions longue distance, entre des régions éloignées de plus de dix centimètres (King et al., 2013). Ces résultats vont dans le sens d'une implication pour la conscience des neurones

pyramidaux qui projettent leur axone à longue distance, ces neurones étant par ailleurs considérés comme le support de la conscience d'accès, selon le modèle GNW (voir page 41).

L'entropie de permutation et l'information mutuelle symbolique pondérée sont des mesures empiriques de la complexité. Une autre mesure récemment développée utilise la stimulation magnétique transcrânienne couplée à l'EEG (TMS-EEG) : l'indice de complexité perturbative.

2.2.2. Indice de complexité perturbative

Le principe de l'indice de complexité perturbative (PCI, *Perturbational Complexity Index*) repose sur la quantification de la complexité de la réponse cérébrale suite à une perturbation engendrée par stimulation magnétique transcrânienne. Cette technique, couplée à l'EEG, permet de stimuler une région cérébrale et d'enregistrer les réponses corticales suite à cette stimulation. Le PCI est calculé par décomposition du signal EEG sous forme de matrice binaire spatiotemporelle et par calcul de sa compressibilité algorithmique par mesure de la complexité de Lempel-Ziv (Casali et al., 2013). Un PCI élevé reflète un haut niveau de complexité, qui selon la théorie de l'information intégrée est un prérequis pour la conscience (Tononi, 2004). À l'inverse, un PCI faible reflète un bas niveau de complexité, que ce soit à cause d'un défaut d'intégration si la stimulation n'entraîne qu'une activation de courte durée à proximité du site de stimulation, ou d'un défaut de différenciation si la stimulation entraîne une activation identique et simultanée d'un ensemble de régions cérébrales (Figure 28).

Le PCI ne permet donc pas d'affirmer directement si un sujet est conscient ou pas, mais il permet de quantifier la complexité de la réponse cérébrale, et par là-même sa capacité à générer une expérience consciente.

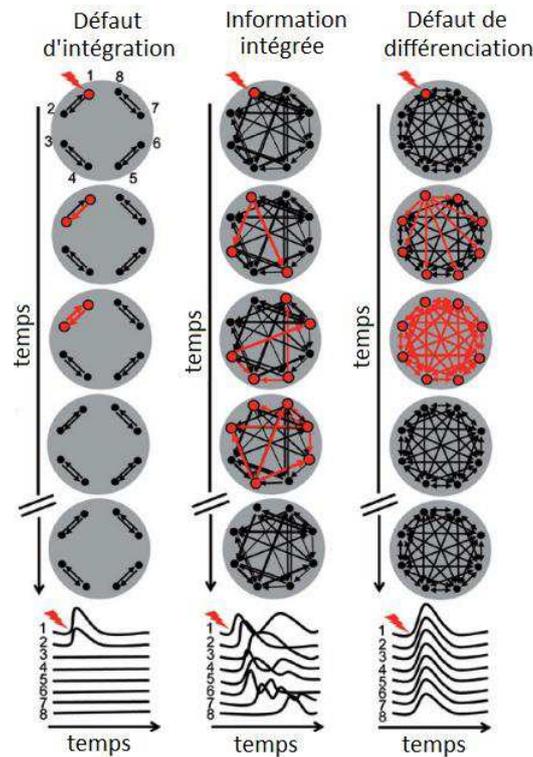


Figure 28. Mesure théorique de la complexité de la réponse suite à une stimulation. A gauche (défaut d'intégration), la stimulation schématisée par un éclair rouge entraîne une activation locale de courte durée. A droite (défaut de différenciation), la stimulation entraîne une activation généralisée, simultanée et de courte durée. Au centre (information intégrée), la stimulation entraîne une réponse complexe, impliquant différents éléments à différents moments. D'après (Sarasso et al., 2014).

Adenauer Casali et al. ont calculé le PCI chez 32 sujets sains en condition de veille, ainsi que pour certains d'entre eux en condition de sommeil profond et sous anesthésie, c'est-à-dire en condition de perte de conscience. Ils ont également effectué la mesure auprès d'un groupe de 20 patients post coma (6 ENR, 6 ECM, 6 émergences d'ECM, 2 LIS) (Casali et al., 2013). Les auteurs ont montré que le PCI permet de discriminer l'état conscient de l'état non conscient, avec une valeur seuil en dessous de laquelle seul l'état non conscient est observé (sujets sains en condition de sommeil profond ou sous anesthésie, patients ENR), le PCI des patients ECM étant compris entre celui des patients ENR et celui des sujets sains éveillés. Ces résultats ont ensuite été validés auprès d'un groupe de 150 sujets contrôles (102 sujets sains et 48 patients cérébrolésés conscients et communicants, tous enregistrés à l'état de veille, et pour certains des sujets sains en sommeil profond et sous anesthésie) ; et chez 81 patients post coma (43 ENR, 38 ECM) (Casarotto et al., 2016). Les auteurs ont retrouvé une valeur seuil de PCI discriminante, avec 100% de sensibilité et spécificité chez les sujets communicants. Chez les patients en état de conscience altérée, la sensibilité était de 94,7% pour détecter les ECM, et 9 patients ENR sur 43 ont été identifiés comme ayant un PCI élevé, donc a priori mal

diagnostiqués sur la base de l'évaluation clinique. Le PCI donne des résultats congruents avec ceux obtenus en TEP (Bodart et al., 2017).

Le PCI est un marqueur dérivé de la connectivité effective (Bodart et al., 2018), qui correspond à « l'influence qu'un système neural exerce sur un autre » (Friston, 1994) et qui permet notamment de déterminer, lorsque deux régions sont actives de manière synchrone (connectivité fonctionnelle), laquelle fonctionne sous la dépendance de l'autre. Olivier Bodart et al. ont montré une corrélation entre la connectivité effective mesurée par PCI et l'intégrité de la matière blanche (connectivité structurelle) (Bodart et al., 2018).

2.2.3. Apports de la tomographie par émission de positons

Des études en TEP ont mis en évidence une diminution massive du métabolisme cérébral global dans les états de conscience altérée, les valeurs observées dans les ECM étant légèrement supérieures mais comparables à celles observées dans les ENR (voir pour revue (Laureys et al., 2004)). L'altération de la conscience serait reliée à un dysfonctionnement des cortex associatifs polymodaux : l'ENR est caractérisé par un hypométabolisme systématique des régions frontales latérales, pariéto-temporales et pariétales postérieures, du cortex préfrontal médian, du cortex cingulaire postérieur et du précuneus (Laureys, 2004; Laureys et al., 1999) (Figure 29). Ces aires cérébrales sont plus hypométaboliques chez les patients ENR que chez les patients ECM (Laureys et al., 2004), et chez les patients ECM par rapport à des patients ayant émergé de l'ECM (Nakayama et al., 2006). Une autre caractéristique des patients ENR est une préservation relative du métabolisme au sein du tronc cérébral, incluant la formation réticulée activatrice ascendante, le prosencéphale basal et l'hypothalamus postérieur (Laureys et al., 2002). Cette préservation fonctionnelle permet le maintien des cycles veille-sommeil et des fonctions végétatives. Stein Silva et al. ont observé chez ces patients un hypermétabolisme de la formation réticulée activatrice ascendante ainsi qu'une altération de la connectivité fonctionnelle entre cette formation et le précuneus (Silva et al., 2010).

La connectivité entre les régions fronto-pariétales et leurs connexions thalamiques semble jouer un rôle important dans le maintien de la conscience. L'ENR est associé à une altération de l'activité au sein du réseau fronto-pariétal et d'une abolition de la connectivité fonctionnelle entre ce réseau et le thalamus (Laureys, 2004) (Figure 29). La récupération de la conscience après un ENR s'accompagne d'un rétablissement de l'activité thalamo-corticale entre les noyaux thalamiques intralaminaires d'une part et les cortex préfrontaux et cingulaires antérieurs d'autre part (Laureys et al., 2000).

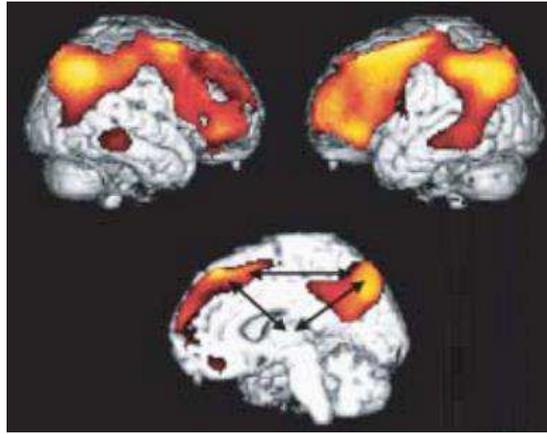


Figure 29. Localisation de la diminution du métabolisme cérébral dans le syndrome d'éveil non répondant (ENR). Les flèches représentent les altérations des connexions cortico-corticales et cortico-thalamo-corticales. D'après (Laureys, 2004).

Nous avons vu que les régions fronto-pariétales peuvent être subdivisées en un réseau latéral impliqué dans la conscience de l'environnement (réseau externe apparenté au CEN) et un réseau de la ligne médiane impliqué dans la conscience de soi (réseau interne apparenté au DMN) (Vanhaudenhuyse et al., 2011). Une étude en TEP a montré que les patients ENR présentent un hypométabolisme au sein de ces deux réseaux externe et interne, ainsi qu'au niveau thalamique (Thibaut et al., 2012). Chez les patients ECM, l'hypométabolisme concerne le réseau interne et le thalamus, mais le métabolisme du réseau externe n'est pas significativement différent de celui d'un groupe contrôle de sujets sains. Chez les patients LIS, les deux réseaux sont préservés.

2.2.4. Apports de l'IRM fonctionnelle

Parallèlement aux études en TEP se sont développées des études en imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), selon deux approches : IRMf d'activation et IRMf au repos.

Les études en IRMf d'activation peuvent permettre de détecter d'éventuelles capacités résiduelles cachées, non détectables à l'examen clinique. Les paradigmes d'IRMf d'activation sont passifs ou actifs. Lors d'un paradigme passif, une stimulation externe est appliquée et l'activité cérébrale induite par le stimulus est mesurée. Lors d'un paradigme actif, il est demandé au patient d'effectuer une tâche.

Les paradigmes passifs peuvent s'intéresser au traitement du langage (Bekinschtein et al., 2011; Coleman et al., 2007; Fernández-Espejo et al., 2008) ou faire appel à un stimulus affectif, comme le propre prénom du patient (Di et al., 2007; Perrin et al., 2006; Wang et al., 2015), des visages de proches (Menon et al., 1998; Sharon et al., 2013), ou des voix familières (Eickhoff et al., 2008; Machado et al., 2007; Piperno et al., 2012).

L'utilisation de stimuli personnellement pertinents pour le patient augmente les chances d'observer une réponse comportementale ou cérébrale (Perrin et al., 2015).

Adrian Owen et al., en 2006, ont proposé d'appliquer un paradigme actif d'IRMf chez une patiente initialement diagnostiquée ENR (Owen et al., 2006), en lui demandant de réaliser deux tâches différentes d'imagerie mentale. Lorsqu'il était demandé à la patiente de « s'imaginer jouer au tennis », une activation de l'aire motrice supplémentaire était enregistrée ; tandis qu'une activation des gyri parahippocampiques était observée lorsqu'il lui était demandé de « s'imaginer visiter sa maison ». Ces activations cérébrales, identiques à celles observées chez des volontaires sains, démontraient que la patiente comprenait d'une part les instructions et était capable d'autre part de les réaliser. Par la suite, ce type de paradigme a été testé auprès d'un groupe de 54 patients en état de conscience altérée, et il s'est avéré que 5 d'entre eux étaient capables d'effectuer la tâche (Monti et al., 2010). Le paradigme a été adapté en un système de communication par réponse oui/non pour un des patients (Figure 30).

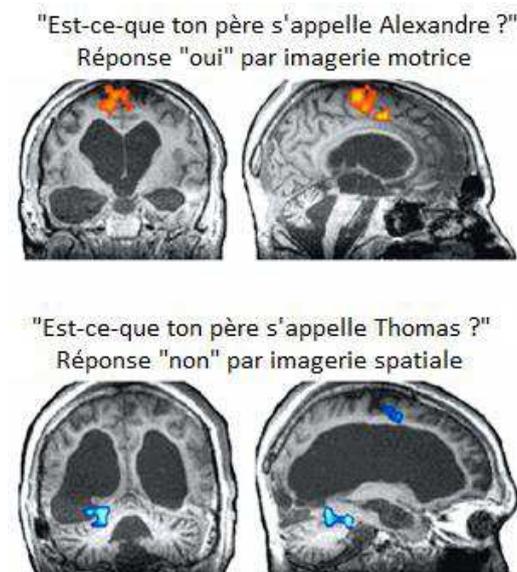


Figure 30. Communication basée sur un paradigme actif d'imagerie mentale en IRMf. Il est demandé au patient diagnostiqué ENR de répondre « oui » en s'imaginant faire une tâche motrice, et de répondre « non » en s'imaginant faire une tâche de navigation spatiale. Les activations observées sont similaires à celles observées chez le sujet sain, indiquant une préservation de la conscience chez ce patient. D'après (Monti et al., 2010).

La limite de ce type de paradigme est qu'il nécessite un entraînement préalable, difficile à mettre en place dans l'environnement de l'imageur IRM.

L'IRMf au repos permet quant à elle d'explorer le fonctionnement basal du cerveau, sans stimulation. L'étude de la connectivité fonctionnelle au repos ne nécessite pas de

participation du sujet, ce qui est particulièrement intéressant dans le cadre des états de conscience altérée. La connectivité fonctionnelle est définie comme la « corrélation temporelle entre des événements neurophysiologiques spatialement distincts » (Friston, 1994) : les régions cérébrales qui ont une activité synchrone constituent un réseau de régions fonctionnellement connectées. Il est possible d'étudier la connectivité entre les régions d'un même réseau, on parle alors de connectivité intra-réseau et cette connectivité sera forcément basée sur des corrélations positives. Il est également possible d'étudier l'inter-connectivité entre différents réseaux, cette connectivité pouvant alors être basée sur des corrélations négatives, appelées aussi anti-corrélations, lorsque les réseaux fonctionnent en opposition de phase.

La connectivité fonctionnelle au sein des réseaux sensori-moteur, auditif et visuel est significativement diminuée chez les patients en état de conscience altérée, et la perturbation est plus importante chez les patients ENR par rapport aux patients ECM (voir pour revue (Song et al., 2018)).

Le DMN est un réseau qui a été particulièrement étudié. Comme nous l'avons vu au chapitre I page 38, le DMN est principalement constitué du cortex préfrontal médian, des cortex cingulaire postérieur et rétrosplénial, du précuneus et des lobules pariétaux inférieurs. Chez le sujet sain, son activité est plus importante au repos. Il semble que le DMN contribue à la conscience interne, incluant le fait d'avoir des pensées reliées à soi, de concevoir les états mentaux d'autres personnes et de se projeter dans le futur (Buckner et al., 2008). La connectivité fonctionnelle intra-DMN diminue chez les patients en état de conscience altérée, et cette diminution est proportionnelle au degré d'altération de la conscience (Vanhaudenhuyse et al., 2010). Une méta-analyse de l'activité cérébrale au repos chez des patients en état de conscience altérée a également montré une diminution de l'activité au sein des régions du DMN (Hannawi et al., 2015).

Les réseaux orientés vers le monde extérieur, normalement activés lorsque le sujet est engagé dans une tâche cognitive pilotée par des stimuli externes, ont également été étudiés. Il existe chez les patients ENR une dégradation de la connectivité fonctionnelle intra-CEN. Les patients ECM non communicants (ECM-) sont caractérisés par une récupération de la connectivité du CEN au sein de l'hémisphère droit. Les patients ECM communicants (ECM+) récupèrent également une connectivité fonctionnelle au sein de l'hémisphère gauche, dominant pour le langage (Demertzi et al., 2013).

La bascule entre le DMN orienté vers le monde intérieur et le CEN orienté vers le monde extérieur serait assurée par le SN (Menon 2015; Sridharan, Levitin, and Menon 2008). Une dégradation de la connectivité fonctionnelle au sein du SN est observée sous anesthésie suite à l'administration de propofol (Guldenmund et al., 2013) ou de kétamine (Bonhomme et al., 2016) et chez des enfants avec absences épileptiques (Luo et al., 2014). Chez les patients en état de conscience altérée, la connectivité fonctionnelle au sein du SN est corrélée aux signes comportementaux de conscience, avec une connectivité

réduite chez les patients ENR par rapport aux patients ECM, surtout entre le cortex cingulaire antérieur et l'insula antérieure gauche (Qin et al., 2015).

Dans les troubles de la conscience, les interactions entre DMN et CEN sont altérées (Di Perri et al. 2016; Long et al. 2016; Boveroux et al. 2010). L'activité au sein du DMN est anti-corrélée à celle du SN chez le sujet sain. A notre connaissance il n'existe pas d'étude spécifique de l'inter-connectivité entre le DMN et le SN chez des patients en état de conscience altérée. **Une étude de cette inter-connectivité est présentée au chapitre des contributions, page 152.**

L'IRM fonctionnelle peut également apporter des éléments pronostiques chez des patients en phase aigüe au cours de l'hospitalisation en soins intensifs, en faveur ou non d'une récupération de la conscience. La préservation de la connectivité au sein du DMN entre le cortex cingulaire postérieur et le cortex préfrontal médian serait en faveur d'une évolution avec récupération de la conscience (Silva et al., 2015). Une autre étude a montré que la connectivité fonctionnelle au sein du SN entre le cortex cingulaire antérieur et le cortex insulaire antérieur gauche était corrélée aux signes comportementaux de conscience, alors que la connectivité au sein du DMN entre le cortex cingulaire postérieur et le lobule pariétal inférieur gauche pouvait permettre de prédire la récupération de la conscience (Qin et al., 2015). Enfin, la récupération de la conscience semble être non seulement tributaire d'une préservation partielle en aigü de la connectivité fonctionnelle au sein du DMN, mais semble aussi être accompagnée d'une récupération de l'inter-connectivité du DMN avec les autres régions cérébrales (Threlkeld et al., 2018).

2.2.5. Apports de l'IRM structurelle

L'IRM structurelle est également utilisée dans l'exploration des états de conscience altérée. Les données peuvent être issues de séquences IRM dites conventionnelles, et d'imagerie du tenseur de diffusion (DTI, *diffusion tensor imaging*).

Stein Silva et al. ont montré dans une étude prospective auprès d'une cohorte de patients dans un coma d'origine anoxique, que l'atrophie corticale et sous-corticale était visible quelques jours après la survenue de l'arrêt cardiaque (Silva et al., 2017). Surtout, le volume de substance grise était associé au potentiel de récupération neurologique des patients. Ceux qui avaient un devenir plus favorable un an après l'arrêt cardiaque (c'est-à-dire une bonne récupération ou un handicap modéré selon l'échelle GOS) étaient ceux chez qui l'atrophie était moins importante. Les régions dont l'atrophie était significativement associée au devenir du patient étaient le cortex frontal, le cortex cingulaire postérieur, le thalamus, le putamen, le pallidum, le noyau caudé, l'hippocampe

et le tronc cérébral : plus l'atrophie est importante au sein de ces régions, moins le patient a de chance d'évoluer favorablement (Silva et al., 2017).

Sofya Morozova et son équipe ont établi une échelle basée sur des données d'IRM conventionnelle pour distinguer, parmi les troubles chroniques de la conscience, les ENR des ECM (Morozova et al., 2018). Les auteurs ont évalué et coté différents facteurs, le score total allant de 0 pour une absence d'anomalie à 11 pour les anomalies les plus sévères. Les facteurs évalués étaient l'atrophie corticale diffuse, la dégénérescence du thalamus et/ou du tronc cérébral et les lésions du corps calleux, avec à chaque fois un sous-score de 0 en cas d'absence d'anomalie et de 1 en présence d'anomalie ; ainsi que l'élargissement ventriculaire, l'élargissement des sillons, la leucoaraïose et la dégénérescence du corps calleux, avec un sous-score de 0 en cas d'absence d'anomalie, de 1 en cas d'anomalie modérée, et de 2 en cas d'anomalie sévère. L'équipe a testé cette échelle auprès de 30 patients en état de conscience altérée (17 ENR, 13 ECM). Le score de l'échelle IRM était inversement corrélé au score CRS-R, de manière significative. Un score IRM supérieur ou égal à 6 correspondait au diagnostic d'ENR, alors qu'un score IRM inférieur ou égal à 5 était associé au diagnostic d'ECM, avec une sensibilité de 82,4% et une spécificité de 92,3%.

L'imagerie du tenseur de diffusion permet de donner un aperçu *in vivo* de la trajectoire des fibres nerveuses par tractographie des faisceaux de substance blanche. La fraction d'anisotropie mesurée par cette technique constitue un marqueur non invasif de l'intégrité de ces faisceaux et permet la détection de lésions axonales diffuses dans des tissus d'apparence normale en IRM structurelle conventionnelle (Huisman et al., 2003). Vincent Perlberg et al. ont mis en évidence une diminution de la fraction d'anisotropie au niveau des pédoncules cérébraux, du bras postérieur des capsules internes, du splenium du corps calleux et des faisceaux longitudinaux inférieurs dans un groupe de traumatisés crâniens ayant une évolution défavorable comparativement à ceux ayant une évolution favorable (Perlberg et al., 2009). Davinia Fernández-Espejo et al. ont établi des cartes de diffusivité moyenne de la matière blanche sous-corticale, du tronc cérébral et des thalami chez 10 patients ENR et 15 patients ECM. La diffusivité moyenne au sein de la matière blanche sous-corticale et des thalami, mais pas du tronc cérébral, permettait de distinguer les patients ENR des patients ECM avec une précision de 95% (Fernández-Espejo et al., 2011).

Les paramètres de fraction d'anisotropie et de diffusivité moyenne sont définis pages 89 et 90, dans le chapitre consacré aux techniques de neuroimagerie.

En guise de résumé, la Figure 31 ci-dessous illustre l'importance de l'évaluation paraclinique et l'utilisation de techniques de neuroimagerie pour éviter des erreurs de diagnostic (Gosseries et al., 2014). L'exemple donné est celui de deux patientes diagnostiquées ENR sur la base de l'évaluation clinique. L'utilisation de techniques de neuroimagerie a permis de montrer que l'une d'entre elles était en fait capable de comportements conscients.

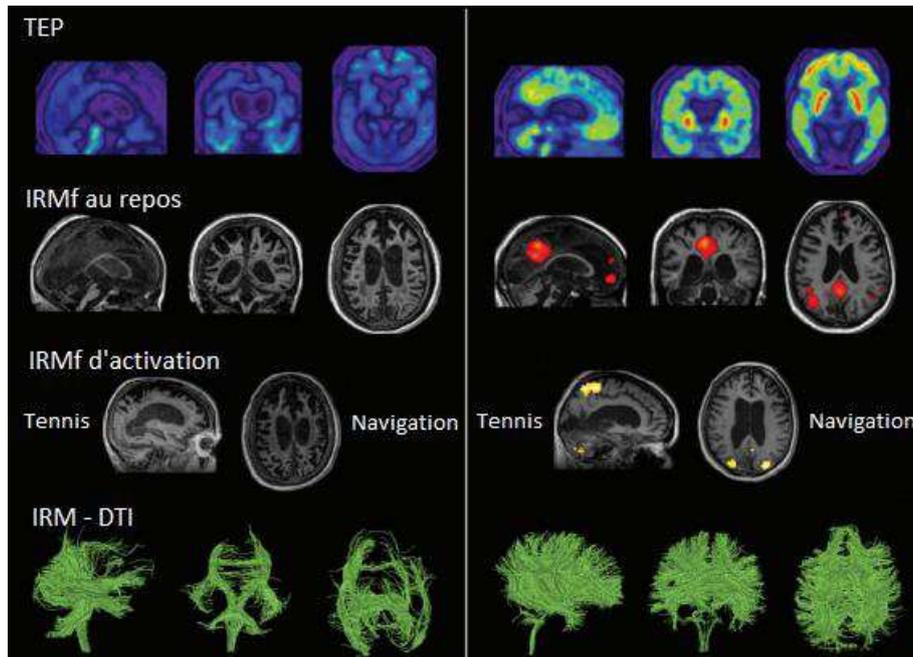


Figure 31. Combinaison de techniques de neuroimagerie pour l'évaluation de la conscience dans les états de conscience altérée : tomographie par émission de positons (TEP), imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) au repos (ici, analyse du réseau du mode par défaut) et d'activation (ici, tâche d'imagerie mentale), imagerie du tenseur de diffusion (DTI). Deux cas de patientes diagnostiquées avec syndrome d'éveil non répondant (ENR) d'après l'évaluation clinique. A gauche, la patiente présente un tableau paraclinique compatible avec ce diagnostic. A droite, les activations observées sont incompatibles avec le diagnostic d'ENR. D'après (Gosseries et al., 2014).

Ces techniques de neuroimagerie ont été utilisées dans ce travail. Leurs principes sont exposés dans le chapitre suivant, en préalable méthodologique à la présentation des contributions de ce travail de thèse.

Chapitre III. Point sur les techniques de neuroimagerie utilisées

Les techniques de neuroimagerie utilisées dans ce travail sont l'imagerie par résonance magnétique (IRM) fonctionnelle et structurale, dont l'imagerie du tenseur de diffusion (DTI). Le principe général de ces techniques est expliqué ci-dessous. Les fondements physiques de l'IRM, basés sur le phénomène de résonance magnétique nucléaire, ne sont pas abordés. Bien que je n'aie pas personnellement traité les données d'imagerie TEP-Scan, cette technique sera brièvement présentée car elle a été utilisée dans l'étude de stimulation cérébrale profonde présentée dans le chapitre des contributions.

1. IRM fonctionnelle.....	78
1.1 Le signal mesuré en IRM fonctionnelle.....	78
1.2 IRM fonctionnelle d'activation.....	80
1.3 IRM fonctionnelle de repos.....	83
2. Imagerie du tenseur de diffusion et tractographie.....	88
3. Tomographie par émission de positons.....	92

1. IRM fonctionnelle

L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) est une technique de neuroimagerie permettant de mesurer, de manière indirecte, l'activité cérébrale. Après avoir précisé en quoi cette mesure est indirecte, nous verrons les deux approches d'analyse du signal que sont la comparaison de deux conditions d'IRMf d'activation et l'observation des fluctuations spontanées du signal d'IRMf au repos.

1.1 Le signal mesuré en IRM fonctionnelle

Lorsqu'un neurone s'active, cela entraîne une consommation d'énergie, que ce soit pour la conduction du potentiel d'action, la transmission synaptique ou le retour à l'équilibre. Le stock d'énergie est ensuite reconstitué par réponse métabolique grâce à la respiration cellulaire aérobie, qui permet de produire de l'énergie à partir du glucose, tout en consommant de l'oxygène. L'oxygène est amené par la circulation sanguine, transporté sous forme de dioxygène par les molécules d'hémoglobine - on parle alors d'oxyhémoglobine. Le transfert de l'oxygène du sang vers les neurones se fait par diffusion à travers la fine paroi des capillaires sanguins, laissant les molécules d'hémoglobine sous leur forme déoxyhémoglobine. Cette diffusion se fait selon le gradient de concentration, c'est-à-dire de l'endroit où il y a le plus d'oxygène vers l'endroit où il y en a le moins. Pour augmenter la diffusion vers les neurones qui en ont besoin, il faut donc que la quantité d'oxygène dans le sang augmente. Cette augmentation se fait par couplage neurovasculaire : l'activation de neurones entraîne la vasodilatation des artérioles pré-capillaires environnantes, créant ainsi une augmentation locale du débit sanguin et du nombre de molécules d'oxyhémoglobine. C'est la réponse hémodynamique. La quantité d'oxygène consommé par les neurones après activation reste cependant dérisoire par rapport à la quantité apportée. Il y a donc proportionnellement plus de molécules d'oxyhémoglobine qu'auparavant, et la concentration en déoxyhémoglobine diminue. Or la déoxyhémoglobine a des propriétés paramagnétiques, détectables par l'IRM : en perturbant le champ magnétique local, sa présence entraîne une diminution du signal IRM (plus précisément du paramètre $T2^*$ des séquences écho-planar) (Figure 32).

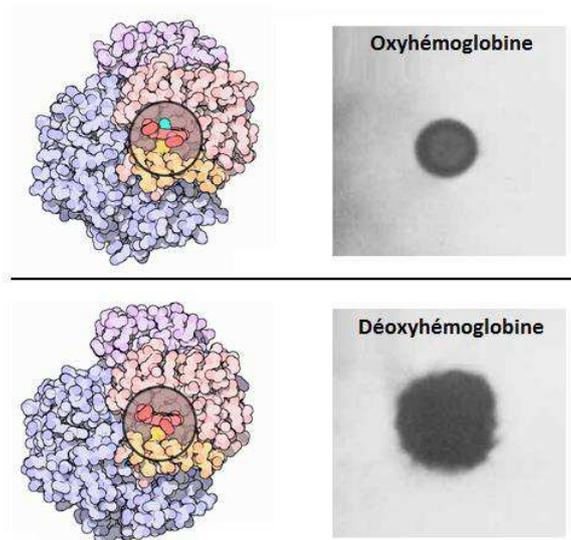


Figure 32. Molécules d'oxyhémoglobine et de déoxyhémoglobine. A gauche, représentation moléculaire (worldwide Protein Data Bank), en turquoise le dioxygène ; à droite, IRM en écho de gradient (Ogawa et al., 1990). La déoxyhémoglobine crée un effet de susceptibilité magnétique qui perturbe le signal IRM.

Si la concentration en déoxyhémoglobine diminue, il y a moins de perturbation magnétique et le signal enregistré augmente. Les variations du signal sont donc fonction du niveau d'oxygénation sanguine. On parle de signal BOLD, pour « Blood-Oxygenation-Level-Dependent ». Ainsi, le signal enregistré en IRM fonctionnelle est une mesure indirecte de l'activité neuronale : l'activité neuronale entraîne une oxygénation sanguine et c'est cette oxygénation sanguine qui est mesurée (voir la Figure 33A pour récapitulatif). Les variations du signal BOLD suite à l'activation neuronale suivent un déroulement temporel particulier, fonction de la réponse hémodynamique (Figure 33B).

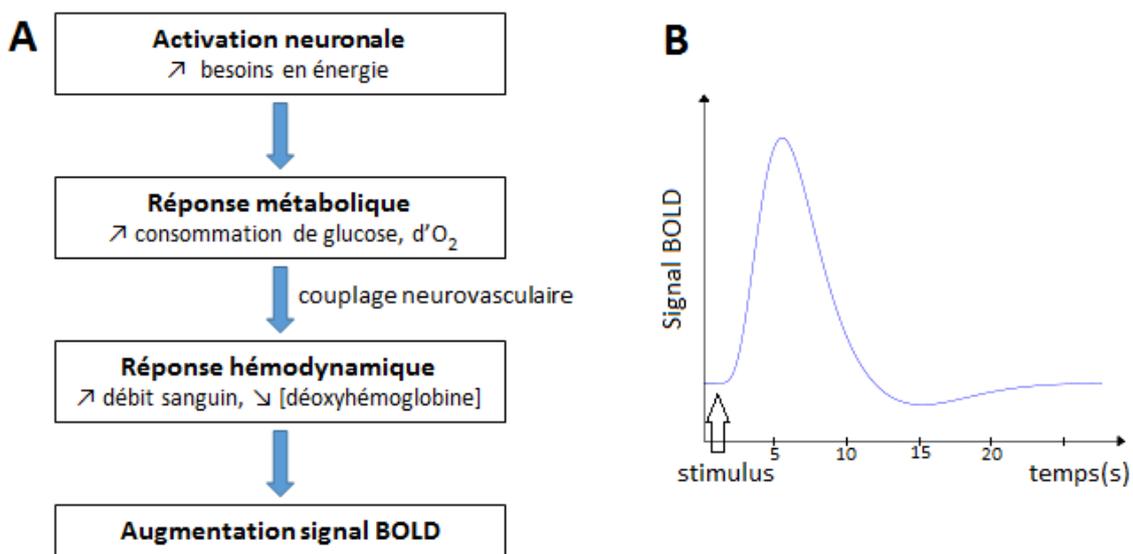


Figure 33. A) De l'activation neuronale au signal BOLD enregistré en IRM fonctionnelle. B) Modèle canonique de la fonction de réponse hémodynamique. Le pic correspond au maximum d'oxygénation sanguine.

Le signal BOLD représentant une petite partie du signal enregistré, il est nécessaire de répéter les mesures pour pouvoir en détecter les variations. Chaque jeu de données d'IRMf est composé d'une série de scans ou volumes, acquis au cours du temps. Au sein de la série temporelle, chaque volume est acquis coupe par coupe. Les coupes sont divisées en voxels. Ainsi, nous avons accès au décours temporel du signal dans chaque voxel, avec une fréquence d'échantillonnage correspondant au temps de répétition d'acquisition des volumes (Figure 34).

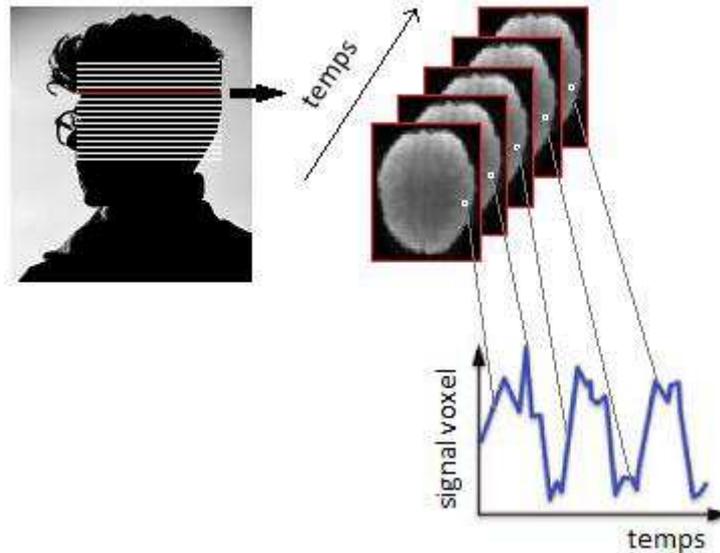


Figure 34. Schéma de l'acquisition des images en IRMf. Chaque scan ou volume est constitué de coupes, subdivisées en voxels. Les volumes sont acquis de manière sérielle au cours du temps, pour mesurer les variations temporelles du signal au sein de chaque voxel. Le décours temporel du signal du voxel schématisé par le carré blanc au sein de la coupe schématisée en rouge est représenté.

L'acquisition de données IRMf se fait soit en conditions de stimulation – on parle alors d'IRMf d'activation, soit en condition de repos.

1.2 IRM fonctionnelle d'activation

L'IRMf d'activation permet d'explorer l'activation cérébrale en rapport avec la réalisation d'une tâche. Les premiers travaux d'IRMf chez l'homme ont consisté à observer l'activation du cortex visuel primaire en réponse à une stimulation visuelle de type spot lumineux (Belliveau et al., 1991). Les paradigmes d'IRMf d'activation peuvent être de nature sensorielle (sous forme par exemple de stimulation visuelle ou auditive), cognitive ou motrice. Quelle que soit la tâche utilisée, ces paradigmes expérimentaux reposent sur le principe d'une démarche soustractive entre une condition test et une condition contrôle. La condition test comprend la condition contrôle ainsi que le processus d'intérêt. Pour pouvoir isoler les activations cérébrales liées au processus d'intérêt, il

suffit de comparer les deux conditions. La différence correspondra aux activations spécifiques du processus d'intérêt. Pour illustrer ce principe de démarche soustractive, prenons l'exemple de la vision des couleurs. Si l'on veut étudier les régions cérébrales impliquées dans la vision des couleurs (processus d'intérêt), il ne suffit pas de présenter des images en couleur au sujet. Car lorsque l'on regarde une image en couleurs ce n'est pas seulement la vision des couleurs qui est mise en jeu, mais également la vision de la forme de l'image, la reconnaissance d'un objet si l'image est figurative, peut-être même aussi un souvenir ou une émotion si l'image contient un contenu évocateur. Ainsi, si l'on veut isoler les activations cérébrales spécifiques de la vision des couleurs, il faudra faire le contraste entre les activations engendrées par la vision des images en couleur, et les activations engendrées par la vision des mêmes images en noir et blanc. Dans ce cas la présentation des images en couleur constitue la condition test ; et la présentation des images en noir et blanc, la condition contrôle. L'ordre et la fréquence de présentation des conditions sont randomisés, afin d'éviter d'éventuels biais. Les stimuli de chaque condition peuvent être présentés en blocs ou de manière événementielle.

Le traitement des données d'IRMf d'activation se décompose en trois étapes : prétraitements, modélisation du signal et tests statistiques.

Les prétraitements consistent tout d'abord à appliquer un filtre passe-haut pour débruiter le signal, parasité par les effets cardio-respiratoires. Les mouvements sont ensuite corrigés en alignant les images par transformation rigide avec une série de translations et rotations. Ces paramètres de mouvements seront intégrés dans l'analyse en tant que facteurs confondants, afin que la variance du signal qui leur est associée soit supprimée. Si les mouvements sont trop importants ou affectent le signal cérébral global, les scans correspondants seront exclus. Le décalage d'acquisition entre les coupes est également corrigé. En IRMf, la durée d'acquisition d'un volume contenant l'ensemble du cerveau est de l'ordre de 2 à 3 secondes. Il s'agit du temps de répétition de la séquence. Cela signifie qu'il s'écoule plusieurs secondes entre l'acquisition de la première et de la dernière coupe d'un même volume. Il est donc nécessaire de faire une interpolation temporelle pour chaque voxel de chaque coupe, en choisissant généralement la coupe du milieu comme coupe de référence, c'est-à-dire celle acquise à 1 seconde dans le cas d'un temps de répétition de 2 secondes. Vient ensuite l'étape de normalisation, qui n'est pas obligatoire mais qui est nécessaire si l'on veut faire une étude de groupe. En effet, chaque cerveau a une forme et une taille qui lui est propre, et pour permettre les comparaisons entre sujets il faut que les images de tous les sujets soient mises dans un espace commun. La normalisation spatiale se fait par déformation élastique, en recalant chaque cerveau sur un modèle, ou template. Le template est généralement dans l'espace MNI, appelé ainsi car développé au Montreal National Institute. Le standard actuel est le template MNI-152 (ou ICBM-152, ICBM étant l'acronyme de l'International Consortium for Brain Mapping), qui est une moyenne d'images acquises chez 152 sujets sains. Il est également possible de créer un template spécifique à une étude, issu de la moyenne des scans du

groupe des sujets de l'étude. Enfin, les images sont lissées spatialement pour améliorer le rapport signal sur bruit. Une règle empirique commune est d'effectuer un lissage spatial par convolution avec un noyau gaussien de largeur à mi-hauteur (FWHM, *full width at half maximum*) égal à 1,5 à 2 fois la taille des voxels.

L'étape de modélisation du signal fait suite aux prétraitements et va permettre de rechercher les voxels dont le signal varie en fonction du paradigme expérimental, pour savoir quels sont les voxels plus « actifs » pendant une condition par rapport à une autre (par exemple lorsque l'on bouge la main par rapport à lorsque l'on est au repos). Le modèle linéaire général est couramment utilisé. Il permet de calculer, pour chaque voxel, la relation entre la réponse hémodynamique mesurée et la réponse hémodynamique théorique attendue pour chaque condition du paradigme, et ce grâce à la formule suivante :

$$Y = X\beta + \varepsilon$$

où Y est le signal mesuré, X le signal théorique, β le coefficient de régression que l'on souhaite estimer, et ε l'erreur résiduelle. La modélisation se fait à partir de tenseurs composés du nombre total de voxels dans le volume, et des vecteurs de l'évolution temporelle du signal au sein de ces voxels. Le signal théorique est spécifié par un régresseur associant le paradigme expérimental, qui détermine à quel moment il y a telle condition, et la fonction canonique de la réponse hémodynamique (Figure 35). Le coefficient de régression est estimé par la méthode des moindres carrés, de sorte que la variance de l'erreur résiduelle soit minimale. Si le signal mesuré au sein du voxel est proche du signal théorique (coefficient de régression élevé pour une condition donnée du paradigme), cela est le signe d'une activation neuronale liée à cette condition.

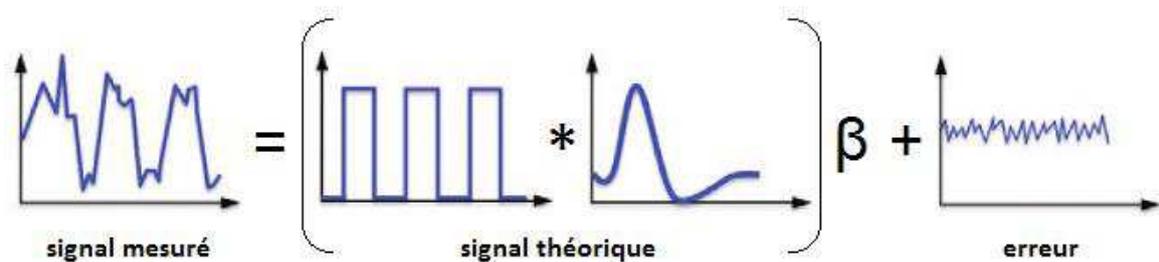


Figure 35. Modèle linéaire général pour un voxel donné, selon la formule $Y = X\beta + \varepsilon$. Le régresseur X est spécifié par le paradigme expérimental (par exemple une suite d'action et de repos) convolué par la fonction hémodynamique théorique. Dans le cas présent, le signal mesuré semble proche du signal théorique : on y devine clairement la forme du paradigme expérimental (d'après (Fossati, 2015)).

L'estimation des coefficients de régression liés aux différentes conditions permet d'effectuer des comparaisons entre les conditions. C'est l'étape de l'analyse statistique. Le test classiquement utilisé est le test de Student, qui est un test directionnel, c'est-à-

dire qu'il permet de répondre à une question de type « quels sont les voxels qui ont une activation significativement plus importante pour la condition A que pour la condition B ? ». Le test de Fischer peut également être utilisé. C'est un test non directionnel, qui permet de détecter les voxels qui ont une activation significativement différente entre les conditions A et B, que cette différence soit positive ou négative. Etant donné le nombre très important de voxels, il est nécessaire d'appliquer une correction pour comparaison multiple, afin d'éliminer les faux positifs. Pour une résolution spatiale de 4 x 4 x 4 mm, le nombre de voxels correspondant au volume du cerveau est de l'ordre de 27000. Un seuil statistique fixé à 0,05 signifie qu'il y a un risque d'erreur de type I à 5%, soit potentiellement 1350 faux positifs. L'utilisation d'un seuil corrigé, par le taux d'erreur par famille (FWE, *family-wise error*) ou par le taux de fausse découverte (FDR, *false discovery rate*), permet de contrôler la probabilité qu'il y ait un faux positif.

Une fois la carte d'activation seuillée, les voxels sont superposés sur un jeu d'images anatomiques préalablement recalées aux images fonctionnelles, pour visualiser la localisation précise des régions activées lors du paradigme comme illustré Figure 36.

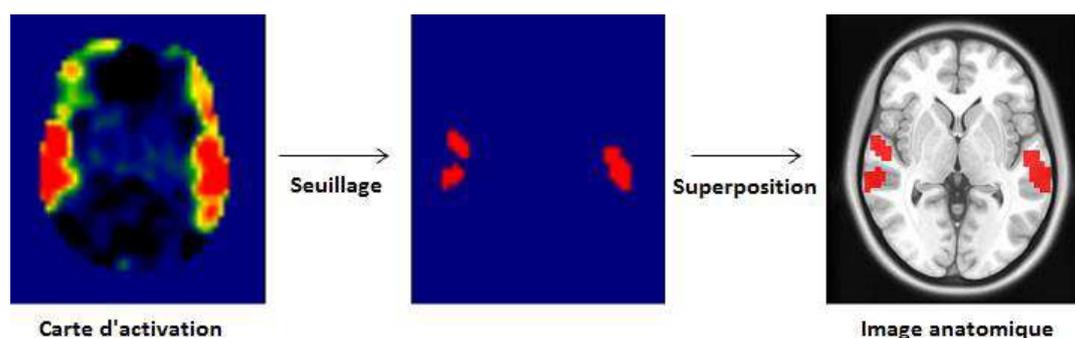


Figure 36. Visualisation des activations en IRMf. La carte d'activation fonctionnelle est obtenue par soustraction des coefficients de régression liés aux différentes conditions (ici stimulation auditive versus silence). L'application d'un seuillage statistique permet d'isoler les voxels pour lesquels la différence d'activation entre les deux conditions est significative. Ces voxels sont ensuite superposés sur une image anatomique.

Le logiciel SPM (Statistical Parametric Mapping) est utilisé pour les prétraitements, la modélisation du signal et l'analyse statistique des données d'IRMf. Il est implémenté sous Matlab et permet une analyse voxel à voxel.

1.3 IRM fonctionnelle de repos

L'acquisition du signal BOLD peut également se faire sans paradigme d'activation, lorsque le sujet est au repos, pour enregistrer l'activité cérébrale endogène. Dans ce cas il n'y a qu'une seule condition, le repos, et il n'est évidemment pas question d'appliquer

une démarche soustractive. On va s'intéresser ici à la connectivité fonctionnelle, définie comme la « corrélation temporelle entre des événements neurophysiologiques spatialement distincts » (Friston, 1994), c'est-à-dire la dépendance statistique du décours temporel du signal BOLD entre différentes régions. En d'autres termes il s'agit de savoir quelles sont les régions cérébrales qui ont une activité synchrone, et constituent un réseau de régions fonctionnellement liées. L'exploration de la connectivité fonctionnelle est basée sur l'analyse des corrélations des fluctuations spontanées à basse fréquence (0,01-0,1 Hz) du signal, entre les voxels ou régions (Figure 37).

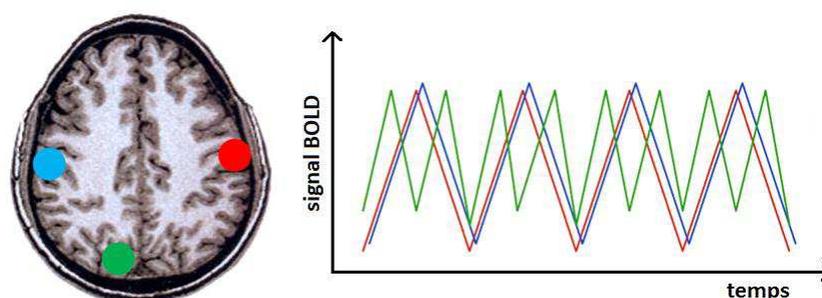


Figure 37. Principe de la connectivité fonctionnelle. Les régions dont l'activité est corrélée au cours du temps sont connectées fonctionnellement et font partie d'un même réseau. Ici le signal BOLD de trois régions est représenté schématiquement, avec code couleur correspondant. Les régions bleue et rouge ont un décours temporel du signal corrélé, ce qui n'est pas le cas de la région verte.

Les prétraitements sont les mêmes que pour l'IRMf d'activation, à ceci près qu'il est préférable de ne pas effectuer de lissage spatial, celui-ci pouvant affecter de manière non uniforme les mesures de connectivité fonctionnelle (Alakörkkö et al., 2017). Par ailleurs, la régression de la nuisance inclut les fluctuations du signal de la substance blanche et du liquide céphalo-rachidien (LCR) comme facteurs confondants, en plus des paramètres de mouvement. Cela présuppose une étape de segmentation, afin de déterminer les voxels appartenant aux différents tissus que sont la substance grise, la substance blanche et le LCR. **Une proposition d'amélioration de segmentation des structures sous-corticales est présentée dans le chapitre des contributions, page 147.**

Il existe deux types de méthode d'analyse de la connectivité fonctionnelle, selon qu'elles sont basées sur les données ou sur des hypothèses.

La première méthode, sans a priori, consiste à décomposer le signal global par une analyse en composantes indépendantes (ACI). Elle permet, à partir du signal au cours du temps de l'ensemble des voxels, de déterminer les composantes spatiales indépendantes qui constituent les sources de ce signal. A chaque composante indépendante sont associés des voxels avec un décours temporel du signal similaire. On parle de « carte ACI ».

La seconde méthode, avec a priori, consiste à sélectionner une région d'intérêt (ROI), à en extraire la série temporelle et à déterminer les régions qui ont un décours temporel du signal corrélé. Une matrice de connectivité fonctionnelle est générée, permettant de révéler les régions ayant un décours temporel du signal corrélé (Figure 38). L'analyse peut être également conduite à partir d'un voxel, dans ce cas c'est une carte de connectivité fonctionnelle qui sera générée, contenant les voxels ayant un décours temporel du signal corrélé.

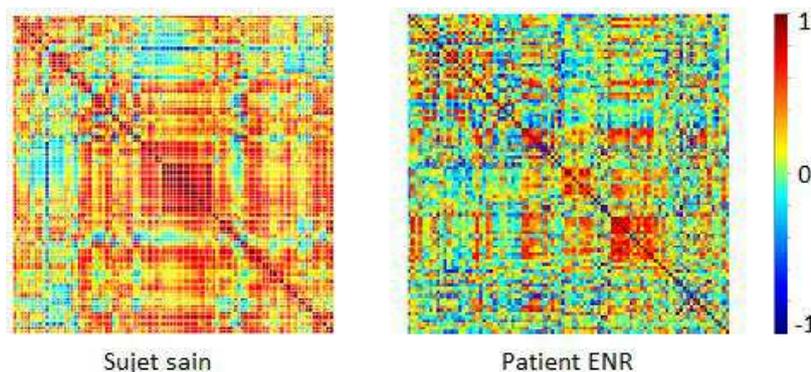


Figure 38. Matrices de connectivité fonctionnelle. A gauche, un sujet sain et à droite un patient ENR (syndrome d'éveil non répondant). Chaque ligne et chaque colonne correspondent à des régions cérébrales, ici au nombre de 90. À leur intersection, la couleur indique le coefficient de corrélation du décours temporel du signal entre les deux régions (rouge foncé : forte corrélation, bleu foncé : forte anti-corrélation, vert : pas de corrélation). La connectivité fonctionnelle est largement modifiée chez le patient (données personnelles, traitées en partenariat avec Sophie Achard au GIPSA-lab, UMR 5216 CNRS/Grenoble INP/Université Grenoble Alpes).

La définition des ROIs peut être basée sur des atlas anatomiques comme AAL (*Automated Anatomical Labeling* (Tzourio-Mazoyer et al., 2002)), des atlas fonctionnels comme AICHA (*Atlas of Intrinsic Connectivity of Homotopic Areas* (Joliot et al., 2015)), ou encore à partir d'une analyse préalable basée sur les données en sélectionnant une carte ACI. En vue de l'analyse statistique incluant une correction pour comparaison multiple, il est préférable d'appliquer un masque pour minimiser le nombre de voxels inclus dans l'analyse. C'est habituellement le masque de substance grise qui est utilisé, car c'est en son sein que se situe le signal d'intérêt pour l'analyse des réseaux corticaux. Cette étape est d'autant plus importante dans le cas d'une définition des ROIs à partir d'un atlas anatomique, car ces ROIs incluent généralement de la substance blanche (voir Figure 39). **Une proposition d'amélioration du masque des structures sous-corticales est présentée dans le chapitre des contributions, page 147.**



Figure 39. Un exemple de parcellisation du cerveau : l'atlas AAL (Tzourio-Mazoyer et al., 2002). La parcellisation inclut de la substance blanche et de la substance grise.

Une analyse plus poussée, faisant intervenir la théorie des graphes, permet d'étudier la structure de la matrice de connectivité. Dans la théorie des graphes, un réseau est défini comme un ensemble de nœuds et par des arêtes reliant les nœuds entre eux. Pour la connectivité cérébrale, chaque nœud représente une région cérébrale, et les arêtes les corrélations entre les régions. Il est possible de calculer des métriques locales comme le nombre de connexions d'un nœud, ou le plus court chemin entre deux nœuds ; et des métriques globales comme la moyenne des plus courts chemins, ou l'efficacité globale qui est l'inverse du plus court chemin moyen.

Quelle que soit la méthode utilisée, l'analyse de la connectivité fonctionnelle au repos a permis de mettre en évidence de nombreux réseaux fonctionnels cérébraux (Figure 40) : des réseaux auditif, visuel, sensorimoteur, ainsi que d'autres réseaux comme le réseau de la saillance (SN, *saliency network*) impliqué dans la détection de stimuli saillants et la direction de l'attention vers ces stimuli, ou encore le réseau exécutif central (CEN, *central-executive network*) dont l'activité augmente pendant la réalisation d'une tâche cognitive. L'IRMf au repos a également permis la mise en évidence d'un réseau de « mode par défaut » (DMN, *default mode network*) actif au repos lorsque la pensée vagabonde, et dont l'activité diminue pendant la réalisation de tâches. Ces réseaux sont détaillés pages 37 à 41.

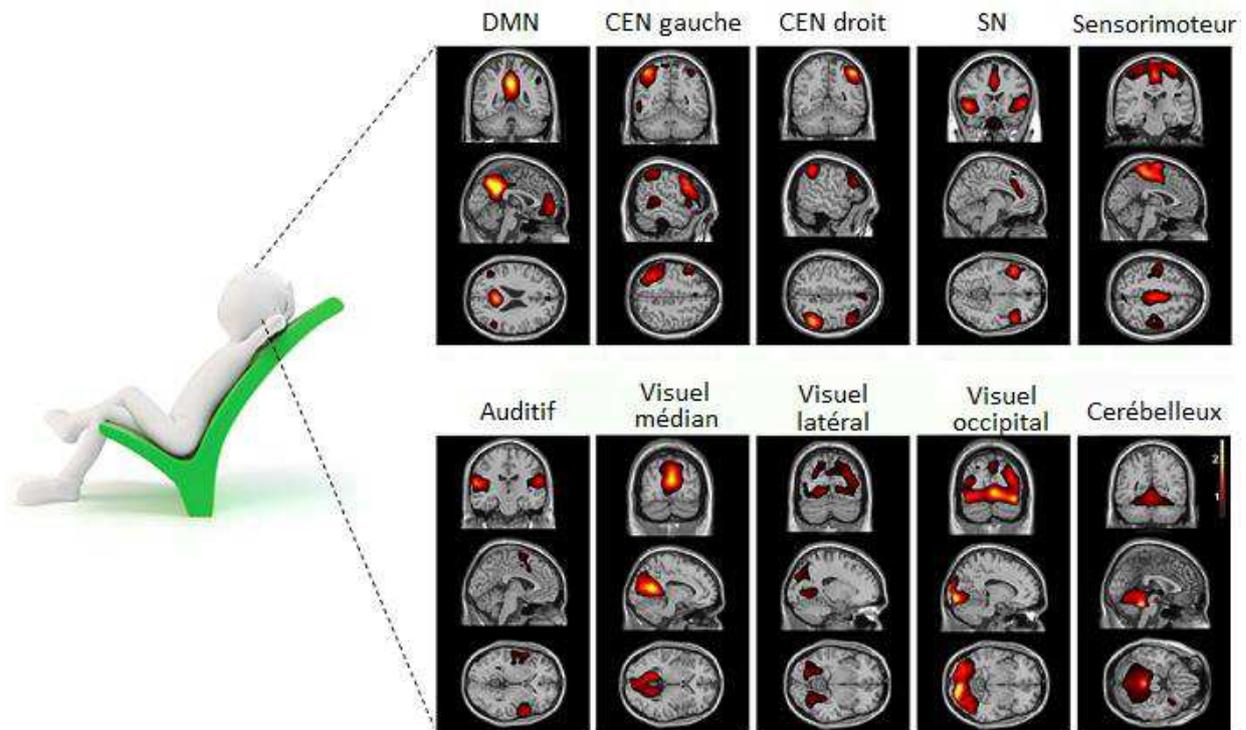


Figure 40. Réseaux cérébraux observables au repos, par analyse de la connectivité fonctionnelle (d'après (Heine et al., 2012)). DMN, réseau du mode par défaut ; CEN, réseau exécutif central ; SN, réseau de la saillance.

A noter qu'il est également possible de conduire une analyse de la connectivité fonctionnelle sur des données d'IRMf d'activation. La seule contrainte est qu'il y ait un nombre suffisant de scans afin que les séries temporelles aient suffisamment de points pour conduire l'analyse statistique de corrélation.

Enfin, si l'analyse de connectivité fonctionnelle est classiquement effectuée au sein de la substance grise, il faut souligner que des réseaux fonctionnels ont récemment été mis à jour au sein de la substance blanche (Peer et al., 2017).

2. Imagerie du tenseur de diffusion et tractographie

L'imagerie du tenseur de diffusion (DTI, *diffusion tensor imaging*) couplée à la tractographie permet la reconstruction des faisceaux de substance blanche et la mesure de leur intégrité microstructurale. Elle permet de visualiser et quantifier la connectivité structurelle, qui correspond aux connexions anatomiques entre régions cérébrales, c'est-à-dire aux axones neuronaux regroupés en fibres et faisceaux de substance blanche.

Le principe du DTI repose sur l'observation de la diffusion des molécules d'eau. Dans un liquide sans contraintes et selon les lois du mouvement brownien, les molécules d'eau ont un mouvement de diffusion isotrope, c'est-à-dire qu'elles se déplacent aléatoirement dans toutes les directions, sans orientation préférentielle. En présence d'un obstacle tel qu'une membrane, ce mouvement va être contraint et la mobilité des molécules d'eau diminue dans la direction perpendiculaire à la membrane, alors qu'elle est facilitée dans la direction parallèle à la membrane. Dans la substance blanche constituée de fibres, il en résulte un mouvement de diffusion anisotrope avec une orientation dominante, les molécules d'eau se déplaçant préférentiellement le long des fibres.

L'acquisition d'images pondérées en diffusion se fait en appliquant deux gradients au cours d'une séquence T2 en écho de spin, avant et après l'impulsion à 180°. Les gradients sont de même amplitude mais de direction opposée, de telle sorte que les protons des molécules d'eau restées immobiles subissent un déphasage nul, qui n'entraîne pas de modification du signal : le déphasage provoqué par le premier gradient est compensé par le rephasage provoqué par le second gradient. À l'inverse, les protons des molécules d'eau qui se sont déplacées pendant le laps de temps entre l'application des deux gradients subissent un déphasage proportionnel à leur déplacement le long de l'axe des gradients, qui se traduit par une atténuation du signal. Grâce à l'acquisition d'une séquence sans gradient (appelée $\mathbf{b0}$ car avec un facteur de diffusion $\mathbf{b} = 0$ s/mm²) et de séquences pondérées en diffusion avec des gradients dans les trois axes (x, y, z) de l'espace d'acquisition, il est possible de calculer pour chaque voxel le coefficient de diffusion apparent (ADC, *apparent diffusion coefficient*) qui permet de s'affranchir des effets T2, selon la formule :

$$ADC = -\frac{1}{b} \ln\left(\frac{S}{S_0}\right)$$

où \mathbf{b} est le facteur de diffusion des gradients, S l'intensité du signal mesuré dans l'image trace (moyenne des trois images pondérées en diffusion, chacune avec un gradient dans l'axe x, y ou z), et S_0 l'intensité du signal dans l'image T2 sans gradient ($\mathbf{b0}$). L'ADC mesuré dans chaque voxel est exprimé en mm²/s, il correspond au degré de mobilité des molécules d'eau. Plus il est élevé plus les molécules d'eau se déplacent librement. Typiquement, le LCR présente des valeurs élevées d'ADC. À l'inverse, en cas de limitation des mouvements de diffusion, l'ADC est faible. Il existe des distorsions,

dues aux courants de Foucault (ou *Eddy currents*) et aux différences de susceptibilité magnétique des tissus, qui sont corrigées.

En augmentant le nombre de directions d'application des gradients de diffusion, il devient possible de calculer le tenseur de diffusion à partir de 6 directions. Plus on augmente le nombre de directions, plus la sensibilité à l'anisotropie augmente, au détriment toutefois du temps d'acquisition qui s'allonge. Le tenseur de diffusion est décrit mathématiquement par une matrice symétrique contenant les coefficients de diffusion dans les directions d'application des gradients. Le tenseur de diffusion peut être représenté sous la forme d'un ellipsoïde défini par trois vecteurs propres V1 le long de l'axe principal, V2 et V3 dans les axes orthogonaux, ayant des valeurs propres respectives λ_1 , λ_2 et λ_3 (Figure 41).

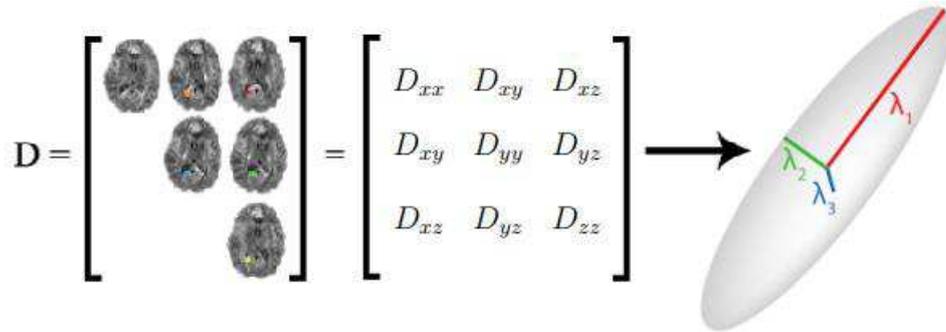


Figure 41. De l'image au tenseur de diffusion (exemple pour 6 directions de gradient). Dans un voxel donné, le coefficient de diffusion D est mesuré pour chaque direction de gradient. Il en résulte un tenseur de diffusion, ici de forme anisotrope, défini par trois vecteurs de valeurs propres respectives λ_1 , λ_2 et λ_3 . (D'après le site <http://www.diffusion-imaging.com/2015/10/what-is-diffusion-tensor.html>)

La caractérisation des valeurs propres du tenseur de diffusion permet de calculer les principales mesures de diffusion (Do, 2016) :

- la fraction d'anisotropie =
$$\sqrt{\frac{1}{2} \frac{\sqrt{(\lambda_1 - \lambda_2)^2 + (\lambda_2 - \lambda_3)^2 + (\lambda_3 - \lambda_1)^2}}{\sqrt{\lambda_1^2 + \lambda_2^2 + \lambda_3^2}}}$$

Elle quantifie la fraction de la diffusion qui est anisotrope, d'après la différence relative entre la plus grande valeur propre et les deux autres. Sa valeur est comprise entre 0 (dans le cas d'une diffusion strictement isotrope, où $\lambda_1 = \lambda_2 = \lambda_3$) et 1 (dans le cas extrême d'une diffusion dans une seule direction, où $\lambda_2 = \lambda_3 = 0$). La FA est très sensible aux changements microstructuraux.

- la diffusivité axiale = λ_1 , qui diminue en cas de lésion axonale.

- la diffusivité radiale = $(\lambda_2 + \lambda_3)/2$, qui augmente dans la matière blanche dys- ou démyélinisée.

- la diffusivité moyenne = $(\lambda_1 + \lambda_2 + \lambda_3)/3$, qui est sensible à l'œdème, la nécrose et la cellularité notamment tumorale.

La représentation du tenseur de diffusion peut également se faire à l'aide de couleurs dépendant de la direction principale de diffusion, selon un code prédéterminé, généralement rouge pour l'axe gauche-droite, vert pour l'axe antéro-postérieur et bleu pour l'axe dorso-ventral (Figure 42).

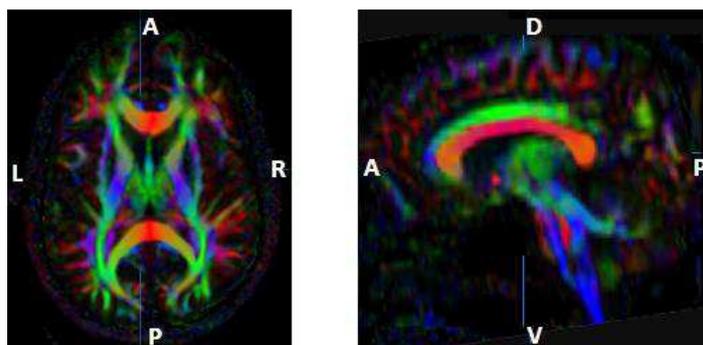


Figure 42. Vues axiale (à gauche) et sagittale de la direction principale de diffusion. Sur la coupe sagittale proche de la ligne médiane, le corps calleux apparaît en rouge (orientation des fibres sur l'axe gauche-droite). Il est bordé dorsalement par le cingulum en vert (axe antéro-postérieur). Au niveau du tronc les voies sensitives et motrices, respectivement ascendantes et descendantes, apparaissent en bleu (axe dorso-ventral). A, antérieur ; P, postérieur ; R, droite ; L, gauche ; D, dorsal ; V, ventral.

L'estimation de la direction principale du tenseur de diffusion permet d'obtenir une représentation tridimensionnelle des trajets des faisceaux de fibres de substance blanche par analyse tractographique. Cette analyse repose sur le postulat selon lequel le tenseur de diffusion représente l'orientation dominante des axones dans la substance blanche. Le principe est de connecter entre eux les voxels contigus dont les directions principales de diffusion sont proches.

La première étape consiste à définir une ROI à partir de laquelle aura lieu l'analyse tractographique. Si une seule ROI est sélectionnée, les fibres reconstruites sont celles qui passent par cette ROI. Il est possible de contraindre l'analyse en définissant plusieurs ROIs, dans ce cas les fibres reconstruites sont celles qui passent par les différentes ROIs. Il est également possible de réaliser une analyse tractographique exploratoire de l'ensemble du cerveau.

La deuxième étape est la reconstruction des fibres par tractographie. Le suivi des fibres (*fiber tracking*) peut être effectué par différents algorithmes divisés en deux principales catégories : déterministe et probabiliste (Figure 43). Les algorithmes déterministes permettent de reconstruire un chemin unique de faisceaux. Ils sont basés sur une approche de propagation linéaire : à partir d'une région, la direction de la

propagation est déterminée voxel après voxel par la direction principale des vecteurs propres. Les algorithmes probabilistes, eux, génèrent un ensemble de directions de propagation possibles pour un voxel donné. Il en résulte une carte de probabilité du chemin de diffusion entre deux ROIs.

Pour mener à bien l'analyse tractographique il est nécessaire de définir au préalable des critères dits d'arrêt, pour encadrer la procédure de suivi des fibres. Un critère d'arrêt communément utilisé est le seuil minimal de FA, typiquement placé autour de 0,2 dans le cerveau adulte.

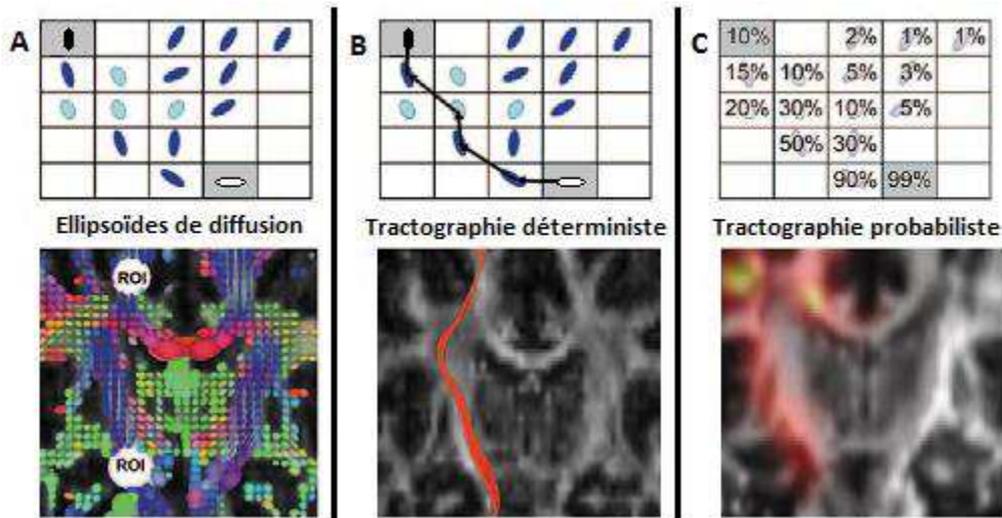


Figure 43. Tenseur de diffusion et tractographie. A) En haut, représentation abstraite de tenseurs dans une grille 5×5 , avec deux ROIs (blanche et noire sur fond gris). En bas, carte des ellipsoïdes de diffusion avec codage couleur. B) Tractographie déterministe. C) Tractographie probabiliste (la couleur désigne la probabilité que le voxel soit inclus dans le faisceau reliant les deux ROIs). D'après (Nucifora et al., 2007).

La tractographie permet de visualiser *in vivo* et de manière non invasive la connectivité structurelle cérébrale. Il ne faut pas perdre de vue que le diamètre d'un axone est de l'ordre de quelques micromètres, alors que la résolution spatiale d'un voxel se mesure en millimètres. A cette échelle, la diffusivité mesurée est forcément la résultante de l'ensemble des phénomènes de diffusion au sein du voxel.

3. Tomographie par émission de positons

La tomographie par émission de positons (TEP) est une méthode d'imagerie fonctionnelle utilisant la scintigraphie pour mesurer l'activité d'un organe. Le principe repose sur l'injection d'un traceur marqué par un atome radioactif. L'atome radioactif va se désintégrer en émettant un positon (ou *positron*, antiparticule d'un électron), qui après collision avec un électron va produire deux photons gamma. La détection de ces photons par le scanner TEP permet de localiser leur lieu d'émission, qui correspond à l'endroit où se trouve le traceur. Le nombre de photons détecté est fonction de la concentration du traceur. Outre son utilisation en oncologie, le TEP-Scan peut permettre de visualiser l'activité cérébrale suite à l'injection du ^{18}F -fluorodésoxyglucose (^{18}F -FDG), qui associe l'atome radioactif fluor 18 à une molécule de glucose où il remplace un groupement hydroxyle. Ce ^{18}F -FDG va être assimilé comme du glucose par l'organisme. L'activation des neurones entraîne une consommation de glucose pour reconstituer le stock d'énergie. Or après l'injection, une part du glucose disponible est marquée radioactivement. Une activité neuronale importante entrainera donc une augmentation de la consommation de glucose radioactif et les zones les plus actives seront ainsi les plus marquées (Figure 44). Comme dans le cas du signal BOLD mesuré en IRMf, il s'agit d'une mesure indirecte de l'activité neuronale.

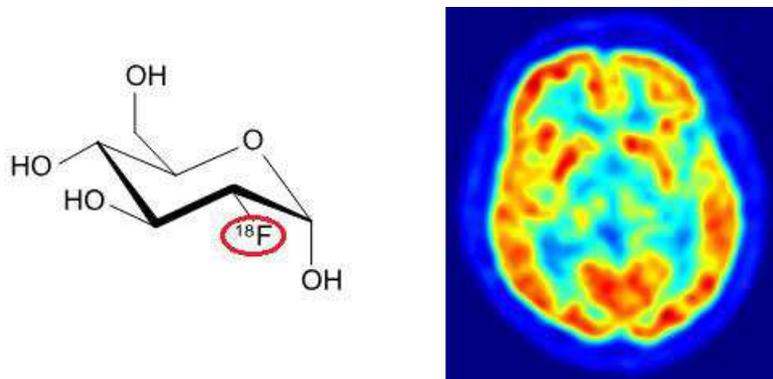


Figure 44. Molécule de ^{18}F -fluorodésoxyglucose injectée et image TEP-Scan résultante. Les zones les plus actives consomment davantage de glucose et sont les plus marquées.

Le scanner TEP est couplé à un scanner à rayons X, pour permettre le recalage des images fonctionnelles sur les images anatomiques.

Chapitre IV. Contributions

Ce travail de thèse s'articule autour de six contributions sous la forme de deux articles de revue, une étude de cas et trois articles de recherche. Trois de ces contributions sont en qualité de premier auteur, les autres étant en qualité de deuxième auteur.

1. Niveau de conscience : revue de l'implication du tronc cérébral dans l'éveil

La conscience est décrite comme ayant deux composantes principales, nécessaires à son fonctionnement : l'éveil correspondant au niveau de conscience, et l'expérience consciente correspondant à son contenu. Nous nous sommes d'abord intéressés à l'éveil et à l'implication du tronc cérébral, à travers une revue bibliographique.

2. Etat transitoire de conscience modifiée : étude de cas de décorporation et hallucinations visuelles

Nous avons pu illustrer le phénomène de modification transitoire de l'expérience consciente, par une étude de cas de décorporation et d'hallucinations visuelles suite à un acte neurochirurgical. Sous le prisme de la relation cerveau/esprit, nous avons cherché quelles modifications du cerveau avaient entraîné la modification du contenu de conscience.

3. Evaluation du contenu de conscience : protocole d'IRM fonctionnelle de traitement du langage avec charge émotionnelle graduée

Nous nous sommes ensuite intéressés aux états chroniques de conscience altérée. Une première problématique concerne l'évaluation du contenu de conscience chez ces patients non communicants. Nous présentons un protocole d'IRMf d'activation pour étudier le traitement du langage avec charge émotionnelle graduée, en faisant appel à la conscience de soi via la mémoire autobiographique.

4. Etude de corrélats anatomo-fonctionnels de l'altération de la conscience : analyse de connectivité fonctionnelle et structurelle

Une seconde problématique est la caractérisation de corrélats anatomo-fonctionnels de l'altération de la conscience chez les patients en état chronique de conscience altérée, afin de mieux comprendre l'origine du trouble de conscience. Nous présentons une étude

de connectivité fonctionnelle à partir de données d'IRMf au repos, en cours de préparation. Cette étude sera complétée par une analyse de connectivité structurale.

5. Etude d'amélioration de l'état de conscience : revue des études cliniques

Enfin se pose la question essentielle des propositions thérapeutiques pour ces patients. Est-il possible d'améliorer leur état de conscience ? Une piste de recherche clinique est la stimulation électrique du système nerveux. Nous en présentons une revue bibliographique, axée sur la stimulation cérébrale profonde.

6. Etude d'amélioration de l'état de conscience : étude de stimulation cérébrale profonde chez cinq patients

Nous avons consécutivement mené une étude de stimulation cérébrale profonde auprès de cinq patients en état chronique de conscience altérée.

L'organisation de ces contributions est représentée dans le schéma de la Figure 45.

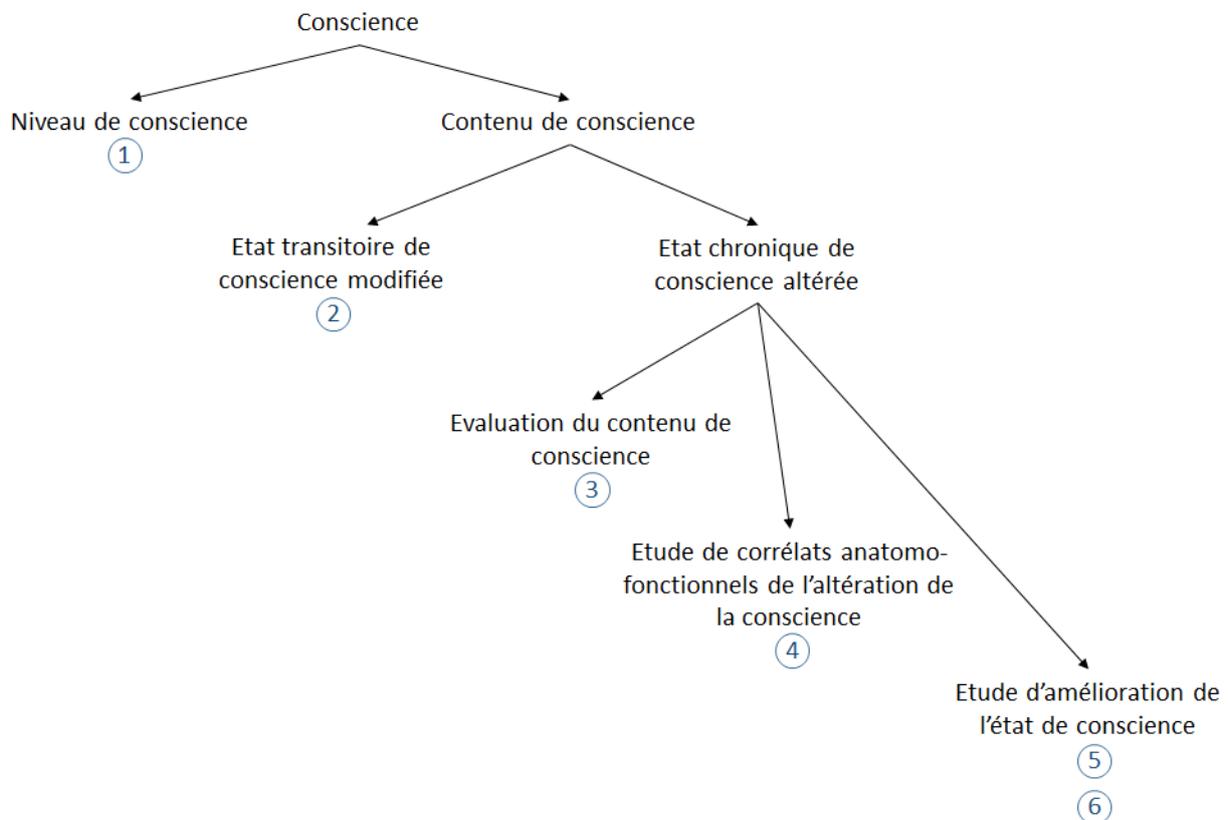


Figure 45. Schéma de l'organisation des contributions de la thèse.

1. Niveau de conscience : revue de l'implication du tronc cérébral dans l'éveil.....	96
2. Etat transitoire de conscience modifiée : étude de cas de décorporation et hallucinations visuelles.....	118
3. Evaluation du contenu de conscience : protocole d'IRM fonctionnelle de traitement du langage avec charge émotionnelle graduée	126
3.1 Validation auprès d'un groupe contrôle.....	126
3.2 Etude chez des patients avec altération chronique de la conscience.....	139
3.2.1. Patients.....	139
3.2.2. Acquisition et traitement des données d'IRMf d'activation.....	140
3.2.3. Résultats	142
3.2.4. Discussion.....	145
4. Etude de corrélats anatomo-fonctionnels de l'altération de la conscience	147
4.1 Proposition d'amélioration de la segmentation des structures sous-corticales.....	147
4.2 Analyse de connectivité fonctionnelle	152
4.2.1. Participants.....	153
4.2.2. Acquisition et traitement des données d'IRMf au repos	153
4.2.3. Intra-connectivité au sein du DMN, du SN et du CEN	155
4.2.4. Inter-connectivité des DMN, SN, CEN, thalami et pallidums.....	156
5. Etude d'amélioration de l'état de conscience : revue des études cliniques	160
6. Etude d'amélioration de l'état de conscience : étude de stimulation cérébrale profonde chez 5 patients.....	174

1. Niveau de conscience : revue de l'implication du tronc cérébral dans l'éveil

L'éveil est une condition nécessaire pour l'expérience consciente. Il est caractérisé par une activation cérébrale, sous l'influence du système activateur ascendant comprenant les neurones de la formation réticulée du tronc cérébral. L'influence activatrice de ce système est transmise au cortex par les voies thalamique et extra-thalamique. Nous en présentons une revue de la littérature intitulée « The Brainstem and Cerebral Activation », qui a fait l'objet d'un chapitre dans l'ouvrage « *The Brainstem and Behavior* » (Lemaire et al., 2017). Une attention particulière a été portée à l'organisation des noyaux thalamiques en fonction de leurs projections corticales, et à l'implication du thalamus central dans l'éveil et la conscience.

In: The Brainstem and Behavior
Editor: Robert Lalonde

ISBN: 978-1-53612-845-1
© 2017 Nova Science Publishers, Inc.

Chapter 2

**THE BRAINSTEM
AND CEREBRAL ACTIVATION**

***Jean-Jacques Lemaire^{1,2,3,*}, Anna Sontheimer^{1,2,3},
Guillaume Coll^{1,2,3}, Catherine Sarret^{4,2,3},
Hachemi Nezzar^{5,2,3}, Sarah Rosenberg^{6,2,3},
Bénédicte Pontier^{1,2,3}, Jérôme Coste^{1,2,3},
Fabien Feschet^{2,3}, Adrien Wohrer^{2,3},
Emmanuel De Schlichting^{1,2,3}, Laurent Sakka^{1,7}
and Vincent Lubrano⁸***

¹Service of Neurosurgery, CHU Clermont-Ferrand, France

²EA 7282 Image-Guided Clinical Neuroscience and Connectomics,
Clermont Auvergne University, France

³Institut Pascal UMR 6682, CNRS,
Clermont Auvergne University, France

⁴Service of Pediatrics, CHU Clermont-Ferrand, France

⁵Service of Ophthalmology, CHU Clermont-Ferrand, France

* Corresponding Author: Jean-Jacques Lemaire, Service de Neurochirurgie, CHU de Clermont-Ferrand, France. Email: jjlemaire@chu-clermontferrand.fr.

Complimentary Contributor Copy

⁶Service of Neurology, EEG laboratory,
CHU Clermont-Ferrand, France

⁷Laboratory of Anatomy, UFR Medicine,
Clermont Auvergne University, France

⁸Service of Neurosurgery, CHU Toulouse, France

ABSTRACT

The upper brainstem is known to participate in brain activation, since the pioneering description of the Ascending Reticular System in the middle of twentieth century. Since the early works, the waking state and paradoxical sleep have been implicated in the same circuitry of activation. The consciousness cognitive process, which develops within a global cerebral workspace, is directly linked with the waking state, modulated by neurotransmitters, the most emblematic and historic being amino acids, such as glutamate (excitatory), gamma-aminobutyric acid (inhibitory); monoamines, such as serotonin and noradrenaline; and acetylcholine. From animal research, the main thalamic and extra-thalamic pathways originating from the tegmentum, were precisely described. These two pathways are nowadays admitted in humans, supporting the cortical activation from the deep brain. The superior cholinergic thalamic pathway originates within dorsolateral tegmental nuclei, notably the pedunculopontine tegmental nucleus and the small laterodorsal tegmental nucleus, innervating the whole thalamus. The inferior, serotonergic-noradrenergic basal-forebrain pathway, or extrathalamic, originates within the dorsal mesencephalon-pontine area, specifically the locus coeruleus and the dorsal raphe and central superior nuclei. Schematically, the thalamic and extra-thalamic pathways reach the hemispheric cortices, respectively through the thalamus and the hypothalamus. During several pathologic conditions, alterations of deep brain circuitry lead to disorders of consciousness, but the detailed mechanisms of dysfunctions are still not deciphered.

1. INTRODUCTION

Human brain activation results in covert and overt activity, obviously present during the waking state, and commonly summarized as cerebral function or functions. Activation, coupling energetic metabolism and

Complimentary Contributor Copy

neuroglial activity (Sokoloff, 1979), emerges from permanent cerebral activity, triggered by stimuli across networks taking parts in several functions. The diurnal, basal, permanent activity was revealed along with metabolic exploration of the brain with 18F-fluorodeoxyglucose (18F-FDG) Positron Emission Tomography (Pet-Scan), and in 2001, Raichle et al. (2001) introduced the concept of default mode of brain function. The subject, lying quietly, lets the mind wander, this resting state being qualified as non-goal directed. It is also named default mode network (DMN) and explored with functional magnetic resonance imaging (fMRI) at rest (Greicius et al., 2003). It is also known that the metabolism of several cortical areas decreases during goal-directed tasks, particularly the precuneus, the posterior cingulate cortex, the medial prefrontal cortex, and the ventral anterior cingulate cortex (Greicius et al., 2003; Raichle et al., 2001). In parallel, since the pioneering works on sleep, rapid-eye-movement (REM) or paradoxical phase, was characterized by brain activation similar to the waking state (Jouvet, 1965).

The networks or circuits supporting cerebral functions are nowadays better understood, although we still master a limited number and part of such circuits, the most well-known being very likely the motor loop activated during several motor and non-motor tasks (e.g., Nambu, 2008). At the cellular-molecular level, all activated neurons trigger ionic and electric discharges and neuromodulators releases, propagating the reaction. Schematically, neuro-glial cells are under the influence of permanent stimuli coming from upstream neurons, and they generate a downstream activation when the overall input stimulation reaches a certain threshold. The kind of discharge and the nature of release compounds determine the resulting action on downstream neurons, and so on across the networks. This text-book knowledge is the backbone of all brain functions, including consciousness (Crick and Koch, 2005).

In this chapter, we focus on the role of the brainstem on cerebral activation, particularly during the waking state and consciousness. As a consequence of developmental issues, ontogenic and phylogenic, the upper brainstem plays a particular role in the activation of the diencephalon and telencephalon. Indeed, the brainstem, along with the hypothalamus and central thalamic nuclei, can be assimilated as the basal, subcortical, neural correlates of primary or anoetic consciousness of vertebrates (Fabbro et al.,

Complimentary Contributor Copy

2015). Figure 1 depicts the anatomy of tegmentum and thalamus, where arise the most emblematic pathways activating the cortex. The chapter ends addressing some aspects of the pathophysiology of disorders of consciousness (DOC) covering coma, vegetative state (VS) or Unresponsive Wakefulness Syndrome (Laureys et al., 2010) and minimally conscious state (MCS), with regard to the role of lesions of subcortical structures linked with brainstem and cerebral activation.

2. CONSCIOUSNESS AND ACTIVATION OF THALAMO-CORTICAL PATHWAYS

Consciousness is driven and modulated by triggers, the most obvious being sensory. There are convincing clues and evidence that it is a cognitive process within a global workspace (Baars, 1988; Dehaene et al., 1998), large scale, linking and binding distant cortices through cortical pyramidal neurons (layers II/III) and deep brain regions, with characteristic electroencephalographic (EEG) modifications, i.e., beta range (14-30 Hz) synchronization and gamma (30-100Hz) range late amplification (Dehaene and Changeux, 2011). This cognitive experience, if considered as high-order cognitive functioning (Brown, 2014), is modulated by the thalamus (Saalman, 2014).

In 1949, Moruzzi and Magoun illustrated the role of the brainstem in replacing synchronized EEG alpha slow waves by fast low voltage activity, during anesthesia and “encéphale isolé” experiments. The cortical desynchronization, rather ipsi and anterior, was caused by electric stimulation from 50 to 300 pulses/sec (higher frequency, better response) of the ascending reticular activation system (ARAS), running from the bulbar region up to the dorsal (posterior) hypothalamus and subthalamus (also named ventral thalamus). The effects were mediated at least partially by the thalamus and more precisely its diffuse projection system, intralaminar and posterior ventral nucleus. Moruzzi and Magoun reported that unilateral low frequency stimulation (7.5 pulses/sec) of the midline thalamus evoked bilateral cortical recruiting responses and contralateral thalamic responses, abolished by high frequency stimulation of ARAS.

Complimentary Contributor Copy

Only extended bilateral lesions of the thalamus blocked the cortical effects of ARAS high frequency stimulation.

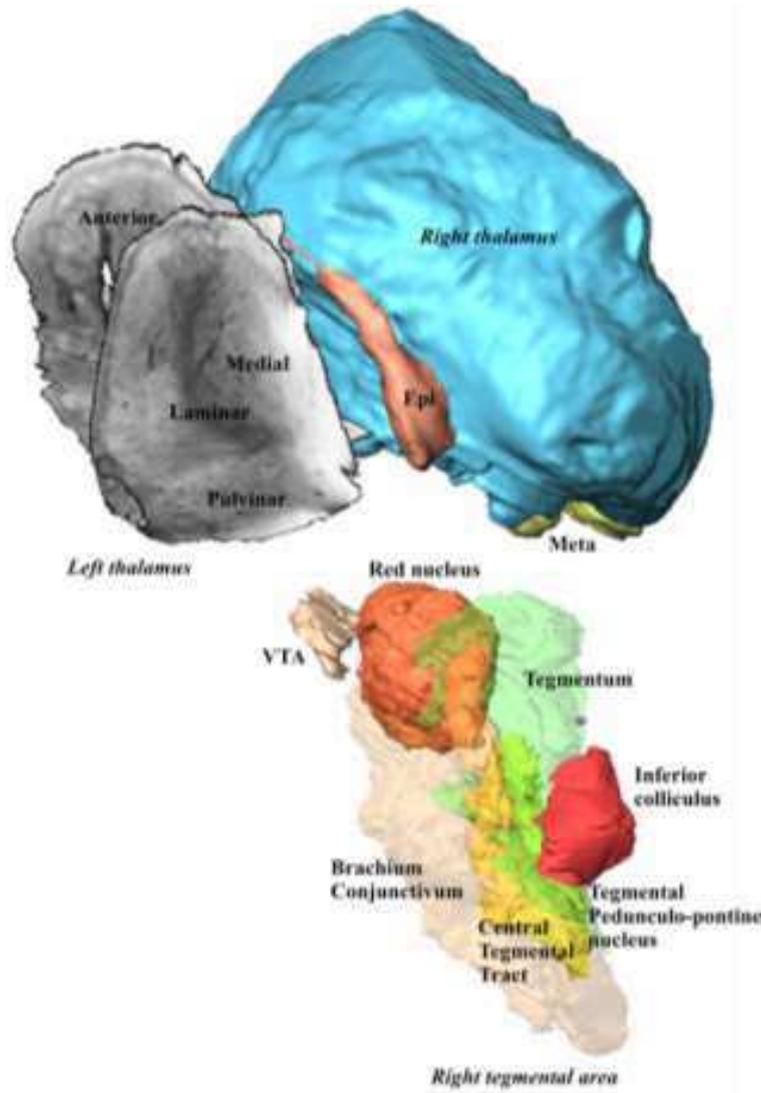


Figure 1. Overview of tegmental and thalamic structures involved in brain activation (lateral left, posterior and superior, view). The right 3D anatomic objects are contoured from 4.7 Tesla MRI slices, and the left thalamus is represented by triplanar orthogonal MRI slices (sagittal, coronal and axial slices, respectively parallel, perpendicular and parallel with the anterior commissure – posterior commissure plan) centered on the central region of thalamus: epi, epithalamus; meta, metathalamus; medial, nucleus medial or dorso-medial; laminar, intralaminar region of thalamus; anterior, anterior or oral part of the thalamus; VTA, ventral tegmental area; tegmentum is transparent, green; brachium conjunctivum is transparent, beige; the central tegmental tract is transparent, yellow; the tegmental pedunculo-pontine nucleus is transparent, shiny green.

Complimentary Contributor Copy

The thalamo-cortical circuitry can be subdivided into two circuits according to the group of thalamic nuclei, specific or non-specific (Llinas et al., 2002). The specific system involves nuclei related to sensory and motor activity, and the unspecific system involves modulatory nuclei, anterior, lateral, intralaminar nuclei (central lateral, paracentral, central medial and parafascicular) and the midline thalamus (Van der Werf et al., 2002). Llinas et al. (Llinas et al., 2002) proposed that both specific and unspecific systems, respectively through ventrobasal (VB) nuclei and centrolateral (or central lateral, CL) intralaminar nucleus, enable by coincidence of activations the generation of supraliminal stimuli of cortical pyramidal neurons. More recently, the reticular thalamus, wrapping the thalamus around, has been involved in attention processing, filtering stimuli like a gateway to the cortex (McAlonan et al., 2008; Min, 2010; Pinault, 2004). In rats and monkeys the midline and intralaminar nuclei (MITN) show specific orbital and medial prefrontal connections, which separate this group from unspecific nuclei (Hsu and Price, 2007). The dorsal medial (or medial) nucleus, and the medial pulvinar nucleus, were also called association nuclei of thalamus, as they connect with so-called “association” cortical regions (see for an overview Chow and Hutt, 1953; Danos et al., 2003; Yeo et al., 2015). Vertes et al. (2015), more recently proposed an alternative classification: sensorimotor or principal or relay nuclei, limbic nuclei, and nuclei bridging the relay and limbic nuclei. The limbic nuclei consist of anterior nuclei, midline nuclei (the paraventricular, paratenial, reuniens and rhomboid nuclei), medial division of the mediodorsal nucleus (MDm) and central medial nucleus (CM) of the intralaminar complex (Vertes et al., 2015), the core being the MDm, CM, and midline nuclei.

In monkeys, Jones (1998) pointed out the different roles of two kinds of thalamic cells with regard to calcium-binding properties: the matrix cells made up of calbindin neurons projecting to diffuse cortical areas within superficial layers (mainly layer I), and the core cells made up of parvalbumin neurons projecting to limited areas within middle layers (mainly layer IV). This distinction between matrix-calbindin (Matrix_Cal) and core-parvalbumin (Core_Parval) cells reshuffles the cards of the

Complimentary Contributor Copy

diffuse projection system. In the intralaminar group particularly, the centromedian-parafascicular complex (CMPf) is Core_Parval with specific cortical projections, and the CL nucleus is Matrix_Cal with diffuse projections. These data were completed in humans (Münkle et al., 2000) lightening the precise complementary distribution of Matrix_Cal and Core_Parval, in particular in the intralaminar nuclear group: the paracentral nucleus (Pc), CL, centromedian, and the Pf are mainly Matrix_Cal, whereas the CM is exclusively Core_Parval; in fact the lateral and intermediate subregions of the CMPf complex is Core_Parval. The reticular is Core_Parval, the anterior nuclei are combined and the dorsomedial is mixed.

Schiff (2008) has also proposed to identify the central thalamus as a key player in arousal and disorders of consciousness. This central thalamus covers a quite large area and should be made up of anterior and posterior intralaminar nuclei and the paralaminar portions of related thalamic association nuclei-median dorsalis, ventral anterior, ventral lateral, and inferior pulvinar. A particular role of the centrolateral intralaminar nucleus was highlighted from works of Steriade (Steriade, 1981; Steriade et al., 1993) in cats with a 40 Hz rhythm of spike-bursts during wakefulness and REM sleep.

Figure 2 and the Table 1 summarize the functional organizations of thalamic nuclei.

3. THE RETICULAR NUCLEI OF BRAINSTEM INVOLVED IN AROUSAL AND CONSCIOUSNESS

The reticular formation, or substance of the brainstem where the ARAS was historically described, can be integrated within an Ascending Arousal System connecting the cerebrum through dorsal and ventral branching (Nieuwenhuys et al., 2008).

Complimentary Contributor Copy

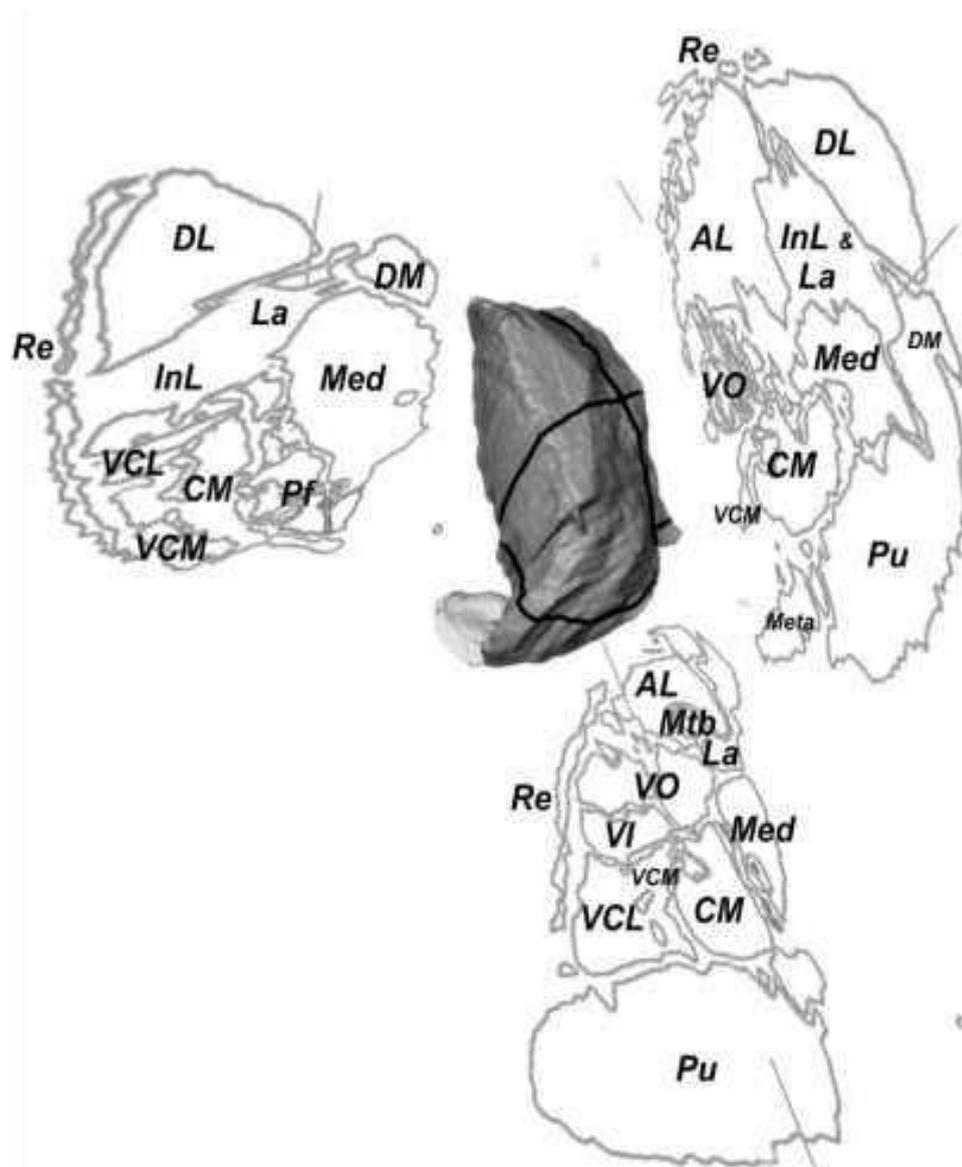


Figure 2. Thalamic nuclei. Topography of thalamic nuclei (superior, posterior and lateral view of the left thalamus; coronal (left), sagittal (right) and axial (bottom) slices of the thalamus): AL, nucleus anterolateral; CM, nucleus centromedian; DL, dorsolateral nucleus; DM, dorsomedial nucleus; Inl, intermediolateral nucleus; La, intralaminar nuclei; Med, medial nucleus; Meta, metathalamus; Mtb, mammillothalamic bundle; Pf, parafascicular nucleus; Pu, pulvinar; Re, reticular thalamus; VCL, ventrocaudal lateral nucleus; VCM, ventrocaudal medial nucleus; VI, ventrointermediate nucleus; VO, ventro-oral nuclei.

Complimentary Contributor Copy

Table 1. Thalamic nuclei related with cortical activation (see text for abbreviations)

Topographic MRI anatomy			Anatomo-functional segregation							
Group	Nucleus		(Mor & Magoun 1949)	Linás 2002; Vand Der Werf et al 2002; Hsu & Price 2007	(Chow & Hutt 1953)	Vertes 2015	Jones 1998 (Macaque)	Münkle 2000 (human)	Schiff 2008	
Anterior (/oral)	Anteromedial	dorsal = principal ventral = fascicular			unspecific nuclei: e.g. anterior	association nuclei	limbic nuclei: anterior	Core_Parval	central thalamus: paralaminar region of ventral anterior nuclei	
	Anterolateral									
Dorsal	Dorsolateral, Dorsomedian									
Intermediate	Intermediolateral				unspecific nuclei : e.g. lateral					
Ventral	Ventrorostral			specific nuclei, or sensori-motor, or principal, or relay; e.g. ventrobasal nucleus		specific nuclei, or sensori-motor, or principal, or relay		Core_Parval	central thalamus: paralaminar region of ventral lateral nuclei	
	Ventrolateral									
	Ventrocaudal lateral	diffuse projection system								
	Ventrocaudal medial									
Medial	Medial				association nuclei	limbic nuclei, medial division			central thalamus: paralaminar region	
Laminar	Centre median		diffuse projection system	unspecific nuclei (also MITN): centrolateral (central lateral) nucleus; paracentral nucleus; central medial; centromedian; parafascicular			Matrix_Cal	Core_Parval: centromedian, parafascicular	central thalamus	
	Parafasciculaire									
	laminar others					limbic nuclei: central medial				
Posterior (/caudal)	Pulvinar				association nuclei: medial nuclei				central thalamus: inferior region	
Superficial	Superficial lateral = <i>reticular</i>							Core_Parval		
	Superficial dorsal									
	Superficial medial = Endymalis				unspecific nuclei (also MITN): midline thalamus; reuniens, rhomboid, paraventricular and parataenia		limbic nuclei: midline nuclei ; the paraventricular, paratenial, reuniens and rhomboid nuclei			
Thalamus related	Epithalamus									
	Methalamus	Geniculate bodies						Core_Parval		

3.1. The Superior Cholinergic Thalamic Pathway

The superior cholinergic pathway uses the dorsal branching. It emerges mainly through the cholinergic dorsolateral tegmental region containing the pedunculopontine tegmental (PPtn; CH5) and nearby, the small laterodorsal tegmental nucleus (LDtn; CH6); this latter being placed in and around the locus coeruleus (Naidich et al., 2009). These nuclei are innervated by noradrenergic neurons from the A5 (nucleus paragigantocellular; near the olivary nucleus), A6 (LC, locus coeruleus), and A7 (lateral lemniscus nucleus) groups.

The PPtn and LDtn innervate the entire thalamus; for example, in cats and monkeys, thalamic relay and association nuclei are innervated by cholinergic reticular nuclei of the peribrachial area (brainstem region around the brachium conjunctivum) and the laterodorsal tegmental nucleus (Steriade et al., 1988). Globally, the cholinergic nuclei of the dorsolateral part of the midbrain and rostral pons tegmentum, nucleus cuneiformis (or dorsal part of the midbrain reticular formation), PPn, LDn, project to the thalamus and notably intralaminar nuclei, midline nuclei, the reticular nucleus, and the lateral portion of MD (see Steriade et al., 1988).

Although ill-defined, the nuclei of the reticular formation may reach the thalamus through two main bundles, the central tegmental tract and the longitudinal medial fascicle (Lemaire et al., 2011; Riley, 1953). The reticular and dorsomedial thalamic nuclei also receive specifically, cholinergic, as well as non-cholinergic, innervation from the substantia innominata and the nuclei of the diagonal band in cats (Steriade et al., 1987). In reality, a limited number of acetylcholine-containing neurons also project to the targeted structure of the extrathalamic pathway (Jones, 2005).

3.2. The Inferior Serotonergic-Noradrenergic Basal Forebrain Pathway or Extrathalamic Pathway

The extrathalamic pathway uses the ventral branching. Broadly it runs along the deep ventro-medio (mesio)-basal region of brain, originating

Complimentary Contributor Copy

within the dorsal mesencephalon-pontine area, specifically the LC and the dorsal raphe and central superior nuclei. The LC (A6) belongs to the noradrenergic centers. The B6-B8 (central superior, CSn) and B7 (dorsal raphe nucleus, DRn) serotonergic (5-hydroxytryptamine; 5HT) centers belong to the median column or raphe of the reticular formation (Naidich et al., 2009; Nieuwenhuys et al., 2008). The axons follow the basal forebrain bundle, among others, reaching the hypothalamus and forebrain, hence the executive-behavioral system, and beyond the rest of the cortex.

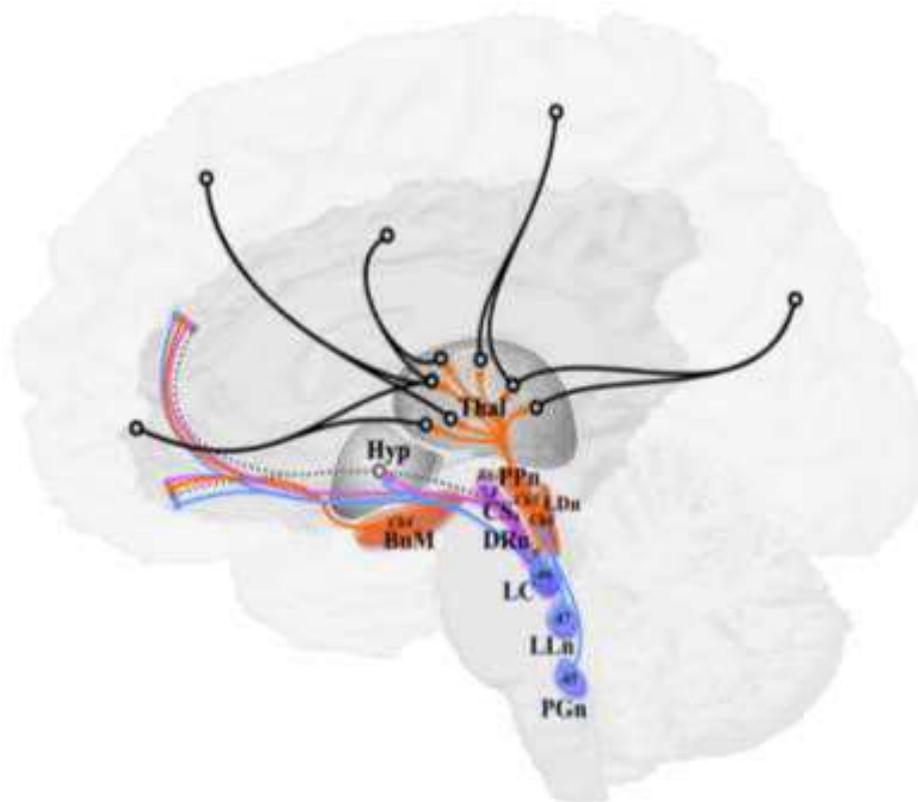


Figure 3. Cortical activation pathways. Thalamic and extra thalamic pathways activating the hemispheric cortices: the thalamic pathway originates within the dorsolateral tegmentum, at the level of cholinergic (Ch 5 & Ch6; orange) neurons of the pedunculopontine tegmental (PPn) and laterodorsal tegmental (LD) nuclei, which are innervated by noradrenergic (A5, A6, A7 groups; blue) neurons of the locus coeruleus (LC), lateral lemniscus (LL), and paraventricular (PG) nuclei; the extra-thalamic pathway originates in the serotonergic (B6, B7, B8 groups; pink) neurons of the central superior (CS) and dorsal raphe (DR) nuclei, and the noradrenergic neurons of LC (see the text for details); BnM, basal nucleus of Meynert (Ch4); Hyp, hypothalamus; Thal, thalamus.

Complimentary Contributor Copy

32 Jean-Jacques Lemaire, Anna Sontheimer, Guillaume Coll et al.

The LC, DRn and CSn reach the entire cortex, including the hippocampus, as well as the hypothalamus, and mesial forebrain; they also receive inputs from the hypothalamus and mesial forebrain (Naidich et al., 2009; Nieuwenhuys et al., 2008): the tuberomammillaris (histamine), preoptic (ventrolateral; GABA and galanin) and perifornical (orexin) hypothalamic nuclei; septal and accumbens nuclei (cholinergic).

Figure 3 summarizes the inferior and superior pathways of arousal, waking, and consciousness.

4. FUNCTIONAL BRAIN ACTIVATION DURING SLEEP, AROUSAL, WAKING, AND CONSCIOUSNESS

Consciousness, waking, arousal, and sleep phases are globally under the control of neurons in brainstem, basal forebrain, hypothalamus, and thalamus via diverse transmitters and receptors (Jones, 2005; Steriade, 1993) such as acetylcholine (ACh), glutamate (Glu), serotonin (5-HT), dopamine (DA), gamma-amino butyric acid (GABA), orexin (Orx or hypocretin), noradrenaline (NA), histamine, excitatory amino acids, nitric oxide, and N-methyl-D-aspartate (NMDA) receptors. There is still no clear understanding of the overall pharmacological interactions, known since pioneering works (see e.g., during REM sleep Jones, 1991) with intricate relationships between activating cholinergic cells and inhibiting 5-HT, NA, or GABA neurons within complex neurite branching and soma vicinities.

In parallel, it was inferred that complex and tangled reciprocal activation and inhibition between the thalamus, brainstem, and striatum (Llinas et al., 2002) modulate the consciousness process. Indeed, broadly, deep pyramidal neurons of cortical layer 6 exert on thalamic neurons a direct glutamatergic activation and indirect GABAergic inhibition via the reticular nucleus; the thalamus and cortex activate cortical, striatal, and pallidal neurons; GABAergic pallidal neurons and cortical inhibitory interneurons participate in local indirect feedbacks. In parallel, the inputs to the cortex, through thalamic relays, act in different manners according to

Complimentary Contributor Copy

the complexity of controls at the thalamus level, notably those exerted by cortical layer 5 cells (Sherman, 2005). Moreover, transthalamic circuits, notably with regard to glutamate pathways, support the modulation of activity between cortices, involving also subcortical structures, as in attentional processes (Sherman, 2016).

The potential implication of the claustrum, or “avant-mur”, in consciousness was highlighted by Crick and Koch (2005), who suggested that this region could coordinate globally information between cortices during complex tasks. In rats, the claustrum connects reciprocally with midline, reuniens, rhomboid, paraventricular, paratenial, and centromedian nuclei of the thalamus (Vertes et al., 2015).

According to Jones (2005), the pharmacodynamics of waking and REM sleep can be simplified as follows: Glu, Ach, and GABA neurons are active during the waking state and REM, whereas NA LC neurons and 5-HT neurons, also active during waking, cease their activity during REM; 5-HT neurons also inhibit Ach neurons (inhibiting sleep-promoting); DA, histamine, and Orx neurons stimulate brain activation, although the mechanisms are still not disentangled; GABA release within the basal forebrain, preoptic area, brainstem, and thalamus inhibits arousal; DA neurons of the substantia nigra and ventral tegmental area could participate in waking and paradoxical sleep.

5. DISORDERS OF CONSCIOUSNESS AND DEEP BRAIN LESIONS

We overview here the dysfunctions of subcortical structures in the general context of lesional DOC following brain injury: essentially traumatic, ischemic, anoxic, and hemorrhagic, more rarely expansive lesions such as tumors or abscess. The implication of brainstem reticular and thalamic or extrathalamic pathways in acute stages of coma and other DOC is well documented, at least topographically, since clinical observations and autopsies in loss of consciousness related to structural or

Complimentary Contributor Copy

functional lesions of the upper brainstem at the diencephalon-mesencephalic junction (see e.g., Duret, 1955; Plum and Posner, 1980). As a consequence of anatomy, lesions at this level can also impede the functionality of somatosensory pathways, which may lead to a false prognosis when measuring evoked potentials (Luauté et al., 2012). From a therapeutic perspective, all treatments at the acute stage serve to maintain life and brain functions, limiting harmful consequences of injury.

The persistence of clinical symptoms in VS and MCS qualifies the clinical status as follows (“Prolonged disorders of consciousness,” 2015): (1) prolonged or continuing DOC beyond 4 weeks; (2) permanent VS, more than 6 months after a vascular cause, ischemic or hemorrhagic, or 12 months after a traumatic cause; (3) permanent MCS, after 5 years, or 3-4 years depending on the context (e.g., anoxic). Exceptionally, some patients recover later (e.g., Voss et al., 2006), making prognosis still difficult. Indeed, since the early phase following the injury, the question of continuing or stopping life-sustaining treatments is often at the core of discussions aiming for the best of the patient. Undoubtedly, better understanding of the neural correlates of DOC can help decision-making, while bearing in mind that it is just one pertinent element, besides, for example, social issues.

In cases of continuing and permanent states, several invasive and non-invasive treatments have been studied, which could facilitate recovery (see Lemaire et al., 2013 for a review). Among medical treatments, only amantadine hydrochloride has proven efficacy in a placebo-controlled trial (Giacino et al., 2012), recovery being faster over a 6-week period when introduced during the early phase (from about 5 to 9 weeks following injury). This antagonist of the NMDA-type increases dopamine release and blocks reuptake as well as possessing adrenergic activity and a clinical anticholinergic effect, which altogether can lead to side effects in waking and sleep controls and other behaviors. On the other hand, zolpidem, primarily a sedative drug, can exceptionally induce spectacular recovery from MCS (Brefel-Courbon et al., 2007). Zolpidem enhances inhibitory activity of GABA transmission (Jones, 2005) by binding on GABA_A receptors, specifically on the $\alpha 1$ subunit (Crestani et al., 2000).

Complimentary Contributor Copy

Nowadays, there is a growing body of evidence that pathophysiology of DOC relies on functional assessments in electrophysiology and imaging. Indeed, clinical observations, although critical for diagnosis, prognosis, and care protocol, are more prone to errors of interpretation, when they are rare, and when overt conscious behaviors are difficult to distinguish from unintentional reflexes. One recent hypothesis on the pathophysiology for DOC involving the brainstem focuses on the role of anterior forebrain mesocircuits (Fridman and Schiff, 2014). It must be compared to early pioneering models, more centered on the consequences of dysfunctions of thalamo-reticular activations of cortex (see e.g., Zeman, 2001). Among the cortices, it seems that the mesial cortex, prefrontal, cingulate, and precuneus are more engaged in resting state and self-awareness (Baars et al., 2003; Thibaut et al., 2012).

CONCLUSION

Although we can better master the structural organization of groups of neurons involved in cortical activation, at least those of thalamic and extra-thalamic pathways, the complexity of functional specificities at molecular and histological levels still impedes extensive understanding of macroscopic networks or circuits.

REFERENCES

- Baars, B. *A cognitive theory of consciousness*. New York: Cambridge University Press, 1988.
- Baars, BJ; Ramsøy, TZ; Laureys, S. Brain, conscious experience and the observing self. *Trends Neurosci*, 2003, 26, 671-5.
- Brefel-Courbon, C; Payoux, P; Ory, F; Sommet, A; Slaoui, T; Raboyeau G; Lemesle, B; Puel, M; Montastruc, J-L; Demonet, J-F; Cardebat, D.

Complimentary Contributor Copy

36 Jean-Jacques Lemaire, Anna Sontheimer, Guillaume Coll et al.

- Clinical and imaging evidence of zolpidem effect in hypoxic encephalopathy. *Ann Neurol*, 2007, 62, 102-5. doi:10.1002/ana.21110.
- Brown, R. Consciousness doesn't overflow cognition. *Front Psychol*, 2014, 5, 1399. doi:10.3389/fpsyg.2014.01399.
- Chow, KL; Hutt, PJ. The "association cortex" of *Macaca mulatta*: a review of recent contributions to its anatomy and functions. *Brain*, 1953, 76, 625-77. doi:10.1093/brain/76.4.625.
- Crestani, F; Martin, JR; Möhler, H; Rudolph, U. Mechanism of action of the hypnotic zolpidem *in vivo*. *Br J Pharmacol*, 2000, 131, 1251-4. doi:10.1038/sj.bjp.0703717.
- Crick, FC; Koch, C. What is the function of the claustrum? *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci*, 2005, 360, 1271-9. doi:10.1098/rstb.2005.1661.
- Danos, P; Baumann, B; Krämer, A; Bernstein, H-G; Stauch, R; Krell, D; Falkai, P; Bogerts B. Volumes of association thalamic nuclei in schizophrenia: a postmortem study. *Schizophr Res*, 2003, 60, 141-55. doi:10.1016/S0920-9964(02)00307-9.
- Dehaene, S; Changeux, J-P. Experimental and theoretical approaches to conscious processing. *Neuron*, 2011, 70, 200-27. doi:10.1016/j.neuron.2011.03.018.
- Dehaene, S; Kerszberg, M; Changeux, JP. A neuronal model of a global workspace in effortful cognitive tasks. *Proc Natl Acad Sci USA*, 1998, 95, 14529-34.
- Duret, RL. [A rare and little known hemorrhagic syndrome]. *Brux Médical*, 1955, 35, 797-800.
- Fabbro, F; Aglioti, SM; Bergamasco, M; Clarici, A; Panksepp, J. Evolutionary aspects of self- and world consciousness in vertebrates. *Front Hum Neurosci*, 2015, 9, 157. doi:10.3389/fnhum.2015.00157.
- Fridman, EA; Schiff ND. Neuromodulation of the conscious state following severe brain injuries. *Curr Opin Neurobiol*, 2014, 29, 172-7. doi:10.1016/j.conb.2014.09.008.
- Giacino, JT; Whyte, J; Bagiella, E; Kalmar, K; Childs, N; Khademi, A; Eifert, B; Long, D; Katz, DI; Cho, S; Yablon, SA; Luther, M; Hammond, FM; Nordenbo, A; Novak, P; Mercer, W; Maurer-Karattup, P; Sherer, M. Placebo-controlled trial of amantadine for severe

Complimentary Contributor Copy

- traumatic brain injury. *N Engl J Med*, 2012, 366, 819-26. doi:10.1056/NEJMoal102609.
- Greicius, MD; Krasnow, B; Reiss, AL; Menon, V. Functional connectivity in the resting brain: a network analysis of the default mode hypothesis. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2003, 100, 253-8. doi:10.1073/pnas.0135058100.
- Hsu, DT; Price, JL. Midline and intralaminar thalamic connections with the orbital and medial prefrontal networks in macaque monkeys. *J Comp Neurol*, 2007, 504, 89-111. doi:10.1002/cne.21440.
- Jones, BE. From waking to sleeping: neuronal and chemical substrates. *Trends Pharmacol Sci*, 2005; 26, 578-586. doi:10.1016/j.tips.2005.09.009.
- Jones, BE. Paradoxical sleep and its chemical/structural substrates in the brain. *Neuroscience*, 1991, 40, 637-56. doi:10.1016/0306-4522(91)90002-6.
- Jones, EG. Viewpoint: the core and matrix of thalamic organization. *Neuroscience*, 1998, 85, 331-45.
- Jouvet, M. Paradoxical sleep - a study of its nature and mechanisms. *Prog Brain Res*, 1965, 18, 20-62.
- Laureys, S; Celesia, GG; Cohadon, F; Lavrijsen, J; León-Carrión, J; Sannita, WG; Sazbon, L; Schmutzhard, E; von Wild, KR; Zeman, A; Dolce, G. Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome. *BMC Med*, 2010, 8, 68. doi:10.1186/1741-7015-8-68.
- Lemaire, J-J; Cosnard, G; Sakka, L; Nuti, C; Gradkowski, W; Mori, S; Hermoye, L. White matter anatomy of the human deep brain revisited with high resolution DTI fibre tracking. *Neurochirurgie*, 2011, 57, 52-67. doi:10.1016/j.neuchi.2011.04.001.
- Lemaire, J-J; Sontheimer, A; Nezzar, H; Pontier, B; Luauté, J; Roche, B; Gillart, T; Gabrillargues, J; Rosenberg, S; Sarret, C; Feschet, F; Vassal F; Fontaine, D; Coste, J. Electrical modulation of neuronal networks in brain-injured patients with disorders of consciousness: a systematic review. *Ann Fr Anesth Reanim*, 2013, 33, 88-97. doi:10.1016/j.annfar.2013.11.007.

Complimentary Contributor Copy

38 Jean-Jacques Lemaire, Anna Sontheimer, Guillaume Coll et al.

- Llinas, RR; Leznik, E; Urbano, FJ. Temporal binding via cortical coincidence detection of specific and nonspecific thalamocortical inputs: a voltage-dependent dye-imaging study in mouse brain slices. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2002, 99, 449-54. doi:10.1073/pnas.012604899.
- Luauté, J; Cotton, F; Lemaire, J-J; Tell, L; Iwaz, J; Fischer, C; André-Obadia, N. Let live or let die after traumatic coma: scrutinizing somatosensory evoked potentials. *Neurol Clin Pr*, 2012, 2, 24-32. doi:10.1212/CPJ.0b013e31824c6cab.
- McAlonan, K; Cavanaugh, J; Wurtz, RH. Guarding the gateway to cortex with attention in visual thalamus. *Nature*, 2008, 456, 391-4. doi:10.1038/nature07382.
- Min, B-K. A thalamic reticular networking model of consciousness. *Theor Biol Med Model*, 2010, 7, 10. doi:10.1186/1742-4682-7-10.
- Moruzzi, G; Magoun HW. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol*, 1949, 1, 455-73.
- Münkle, MC; Waldvogel, HJ; Faull, RL. The distribution of calbindin, calretinin and parvalbumin immunoreactivity in the human thalamus. *J Chem Neuroanat*, 2000, 19, 155-73.
- Naidich, TP; Duvernoy, HM; Delman, BN; Sorensen, AG; Kollias SS; Haache, EM. *Duvernoy's atlas of the human brain stem and cerebellum*. Wien: Springer, 2009.
- Nambu, A. Seven problems on the basal ganglia. *Curr Opin Neurobiol*, 2008, 18, 595-604. doi:10.1016/j.conb.2008.11.001.
- Nieuwenhuys, R; Voogd, J; Huijzen C. *The human central nervous system*. Berlin: Springer-Verlag, 4th ed, 2008.
- Pinault, D. The thalamic reticular nucleus: structure, function and concept. *Brain Res Rev*, 2004, 46, 1-31. doi:10.1016/j.brainresrev.2004.04.008.
- Plum, F; Posner, J. *The diagnosis of stupor and coma*. Philadelphia: FA Davis Company, 3rd ed, 1980.
- Prolonged disorders of consciousness: *National clinical guidelines* [WWW Document]. RCP Lond, 2015. URL <https://www.rcplondon.ac.uk/guidelines-policy/prolonged-disorders-consciousness-national-clinical-guidelines> (accessed 5.18.16).

Complimentary Contributor Copy

- Raichle, ME; MacLeod, AM; Snyder, AZ; Powers, WJ; Gusnard, DA; Shulman, GL. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA*, 2001, 98, 676-82. doi:10.1073/pnas.98.2.676.
- Riley, H. *An atlas of the basal ganglia, brain stem and spinal cord*. Baltimore: Williams & Wilkins, 1953.
- Saalmann, YB. Intralaminar and medial thalamic influence on cortical synchrony, information transmission and cognition. *Front Syst Neurosci*, 2014, 8, 83. doi:10.3389/fnsys.2014.00083.
- Schiff, ND. Central thalamic contributions to arousal regulation and neurological disorders of consciousness. *Ann NY Acad Sci*, 2008, 1129, 105-18. doi:10.1196/annals.1417.029.
- Sherman, SM. Thalamus plays a central role in ongoing cortical functioning. *Nat Neurosci*, 2016, 16, 533-41. doi:10.1038/nn.4269.
- Sherman, SM. Thalamic relays and cortical functioning. *Prog Brain Res*, 2005, 149, 107-26. doi:10.1016/S0079-6123(05)49009-3.
- Sokoloff, L. Mapping of local cerebral functional activity by measurement of local cerebral glucose utilization with [14C] deoxyglucose. *Brain*, 1979, 102, 653-68.
- Steriade, M. Central core modulation of spontaneous oscillations and sensory transmission in thalamocortical systems. *Curr Opin Neurobiol*, 1993, 3, 619-25. doi:10.1016/0959-4388(93)90064-6.
- Steriade, M. Midbrain reticular discharge related to forebrain activation processes. In: J Szentágothai, M Palkovits, J Hámori (eds) *Regulatory functions of the CNS principles of motion and organization*. Oxford: Pergamon 1981, 283-292.
- Steriade, M; Curró Dossi, R; Contreras, D. Electrophysiological properties of intralaminar thalamocortical cells discharging rhythmic (approximately 40 HZ) spike-bursts at approximately 1000 HZ during waking and rapid eye movement sleep. *Neuroscience*, 1993, 56, 1-9.
- Steriade, M; Paré D; Parent, A; Smith, Y. Projections of cholinergic and non-cholinergic neurons of the brainstem core to relay and associational thalamic nuclei in the cat and macaque monkey. *Neuroscience*, 1988, 25, 47-67. doi:10.1016/0306-4522(88)90006-1.

Complimentary Contributor Copy

40 Jean-Jacques Lemaire, Anna Sontheimer, Guillaume Coll et al.

- Steriade, M; Parent, A; Paré D; Smith, Y. Cholinergic and non-cholinergic neurons of cat basal forebrain project to reticular and mediodorsal thalamic nuclei. *Brain Res*, 1987, 408, 372-6. doi:10.1016/0006-8993(87)90408-2.
- Thibaut A; Bruno, M-A; Chatelle, C; Gosseries, O; Vanhaudenhuyse, A; Demertzi, A; Schnakers, C; Thonnard, M; Charland-Verville, V; Bernard, C; Bahri, M; Phillips, C; Boly, M; Hustinx, R; Laureys, S. Metabolic activity in external and internal awareness networks in severely brain-damaged patients. *J Rehabil Med* 2012, 44, 487-94. doi:10.2340/16501977-0940.
- Van der Werf, YD; Witter, MP; Groenewegen, HJ. The intralaminar and midline nuclei of the thalamus. Anatomical and functional evidence for participation in processes of arousal and awareness. *Brain Res Rev*, 2002, 39, 107-40.
- Vertes, RP; Linley, SB; Hoover, WB. Limbic circuitry of the midline thalamus. *Neurosci. Biobehav Rev*, 2015, 54, 89-107. doi:10.1016/j.neubiorev.2015.01.014.
- Voss, HU; Uluç, AM; Dyke, JP; Watts, R; Kobylarz, EJ; McCandliss, BD; Heier, LA; Beattie, BJ; Hamacher, KA; Vallabhajosula, S; Goldsmith, SJ; Ballon, D; Giacino JT; Schiff ND. Possible axonal regrowth in late recovery from the minimally conscious state. *J Clin Invest*, 2006, 116, 2005-11. doi:10.1172/JCI27021.
- Yeo, BTT; Krienen, FM; Eickhoff, SB; Yaakub, SN; Fox, PT; Buckner, RL, Asplund CL, Chee MWL. Functional specialization and flexibility in human association cortex. *Cereb Cortex*, 1991, 25, 3654-72. doi:10.1093/cercor/bhu217.
- Zeman, A. Consciousness. *Brain*, 2001, 124, 1263-89.

Complimentary Contributor Copy

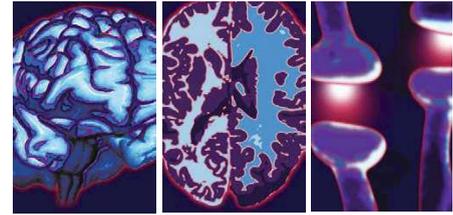
Nous avons vu dans cette synthèse l'implication du tronc cérébral dans l'activation cérébrale via les voies thalamique et extra-thalamique. Cette activation cérébrale est caractéristique de l'éveil, qui est une composante nécessaire mais non suffisante pour la conscience. L'autre composante est le contenu de conscience, correspondant à l'expérience consciente de soi et de son environnement. Cette expérience consciente peut être modifiée transitoirement, comme nous allons le voir dans l'étude de cas présentée ci-après.

2. Etat transitoire de conscience modifiée : étude de cas de décorporation et hallucinations visuelles

Nous présentons ici une étude de cas de modification transitoire de la conscience. Il s'agit d'une patiente de 71 ans qui, suite à la chirurgie endoscopique d'un kyste paraventriculaire gauche en regard du précuneus, du cortex cingulaire postérieur et du splenium du corps calleux, a rapporté des hallucinations atypiques. Ces hallucinations survenaient uniquement lorsque la patiente avait les yeux fermés. Elle voyait alors des paysages familiers, comme les ruines de Louxor qu'elle avait déjà visitées, ou des forêts et des animaux. Elle ne se sentait pas simple spectatrice mais actrice, avec la sensation d'être « en dehors de son corps », de flotter dans l'espace et de se déplacer dans l'environnement, survolant les paysages avec un point de vue d'en haut ou marchant sur des chemins. Elle pouvait arrêter les hallucinations quand elle le voulait, en ouvrant les yeux. Les hallucinations ont duré six jours. La patiente savait que les hallucinations n'étaient pas réelles – il s'agissait donc *stricto sensu* d'hallucinoses, elle était par ailleurs lucide, orientée et non délirante. Nous avons cherché à comprendre l'origine de ces hallucinations.

Cette étude de cas intitulée « Visual Hallucinations with Disembodiment and Self-Motion Illusion on Eye Closure after Brain Cyst Drainage: A Case Report » a été publiée dans *Neuropsychiatry (London)* (Sontheimer et al., 2019).

Case Report



Visual Hallucinations with Disembodiment and Self-Motion Illusion on Eye Closure after Brain Cyst Drainage: A Case Report

Anna Sontheimer^{1,2,†}, Guillaume Coll^{1,2}, Sophie Mathais^{1,3}, François Vassal^{1,4}, Jean-Jacques Lemaire^{1,2}

ABSTRACT

Background

We report the first documented case of visual hallucinations with disembodiment and self-motion illusion on eye closure.

Clinical presentation

A 71-year-old woman was operated on for a cyst of the left centrum semiovale, adjacent to the precuneus, the posterior cingulate cortex and the splenium of corpus callosum. Two days after, she complained of visual hallucinations occurring on eye closure. She reported reminiscences of landscapes, trees and animals. She had a sensation of floating and moving, flying over the landscapes or walking on lanes. She could stop the hallucinations by opening her eyes. The hallucinations lasted for six days. Pharmacological and neurological possible origins of the hallucinations were explored.

Conclusion

No direct relation could be found between the pharmacological treatment and the hallucinations. Cerebral volumetric analysis showed a structural reorganization following cyst drainage, which might have conducted to transient hyper excitability of the surrounding structures. The release phenomenon induced by eye closure might have triggered the activation of a distributed network within associative visual, parietal and temporal cortices. The involvement of the splenium and the cingulum is discussed. Furthermore, MRI- and DTI-follow-up suggests that structural reorganization after surgery can be spread over long periods until disappearance of cyst-related deformations. Stabilization of cyst volume, near to zero, was observed after about 2 years.

Keywords

Cingulum, Disembodiment, Eye Closure, Visual Hallucinations, Self-Motion Illusion, Splenium of Corpus Callosum

¹Université Clermont Auvergne, CNRS, SIGMA Clermont, Institut Pascal, Clermont-Ferrand, France

²CHU Clermont-Ferrand, Service de Neurochirurgie, France

³CHU Clermont-Ferrand, Service de Neurologie, France

⁴CHU Saint-Etienne, Service de Neurochirurgie France

[†]Author for correspondence: Anna Sontheimer, Service de Neurochirurgie, CHU Clermont-Ferrand, 58 rue Montalembert, F-63003 Clermont-Ferrand, France, Tel: 0033 473 752 374; Fax: 0033 473 751 201; email: asontheimer@chu-clermontferrand.fr

Case Report Anna Sontheimer

Case Report

We report the first documented case of visual hallucinations associated with disembodiment and self-motion illusion, observed after brain cyst drainage. Visual hallucinations on eye closure have been previously reported [1-9], but never with disembodiment nor self-motion illusion.

■ Case description

A 71-year-old right-handed woman was operated on for a periventricular benign cyst of the left centrum semiovale, facing the left precuneus, posterior cingulate cortex and the splenium of corpus callosum. The cyst was fortuitously discovered 6 years before, and remained asymptomatic until a right inferior quadrantanopsia appeared. The patient had a history of thyroidectomy and hypertension, and experienced migraines in the past 30 years. Preoperative biological data were within normal ranges. Endoscopic drainage was performed under propofol-induced general anaesthesia, with a navigation-guided entry point in the left superior parietal lobule. Two days after, she complained of hallucinations occurring on eye closure, within the bilateral visual field. She first reported green and red phosphenes. A few hours later, she reported vivid reminiscences of familiar landscapes, trees and animals. She didn't feel like a passive viewer, she was rather active with a sensation of moving through the environment. She felt disembodied, flying over the landscapes with a viewpoint from above, or walking on country lanes. She could stop the hallucinations by opening her eyes. She first was frightened, then get reassured. The hallucinations lasted for six days. The last days, she felt more passive and had to wait a bit after eye closure to see them. At the very end, they were limited to red filaments in her right visual field. She was all the while lucid, well oriented and not delirious. She knew the hallucinations were not real.

We hypothesized that either medications or structural modifications following surgery could have provoked the hallucinations, as she had no history of psychiatric disorders.

In addition, a 44-months MRI longitudinal follow-up was conducted.

The patient has given written informed consent for publication.

Material and Methods

Medicinal treatment and anaesthesia medication

were screened to detect drugs with potential hallucinogenic effect. Periods of treatment and duration of the pharmacological effect (estimated at 5 half-lives) were compared to the hallucinatory period.

Structural modifications following surgery were investigated with cerebral volumetric analysis. MRI examination was performed the day before surgery (D-1) and seven days after (D7), corresponding to the last day of hallucinations. MRI scans were co-registered and processed using iPlan (BrainLab). D-1 and D7 MRI volumes of brain cyst and surrounding structures were measured for comparison. The precuneus was segmented on sagittal slices with the following limits: anterior, marginal segment of the cingulate sulcus; posterior, parieto-occipital fissure; superior, superior margin of the brain; inferior, subparietal sulcus; medial, midline; lateral: disappearance of subparietal sulcus. The posterior cingulate gyrus (including retrosplenial cortex) was segmented with the following limits: anterior, coronal slice through the posterior commissure; posterior: subparietal sulcus or parallel line to the curvature of the splenium; superior, cingulate and subparietal sulci; inferior: corpus callosum; medial: midline; lateral: disappearance of cingulate sulcus. The splenium of corpus callosum was segmented according to Hofer and Frahm's classification [10].

MRI follow-up was conducted at eight (M8), fifteen (M15), thirty-nine (M39) and forty-four (M44) months after surgery. The MRI examination included DTI in 20 directions at D-1, M8 and M44. Long-term follow-up analysis was conducted with brain cyst volume measurement at each time point and with DTI-based tractography applied to the corpus callosum and the cingulum when data were available.

Results

Four potential hallucinatory drugs were identified: hydroxyzine (50 mg; 2 preoperative doses at D-1), oxycodone (5 mg; 2 postoperative doses at D0 – day of surgery, and D1), tramadol (100 mg at D1 and D2) and metoprolol-tartrate (200 mg per day, background therapy). None of them was concomitant with the hallucinations (**Figure 1**).

Volumetric analysis between the day before and seven days after surgery showed a decrease of the cyst (-38%) and an increase of neighbouring structures, as a result of decompression: splenium

Visual Hallucinations with Disembodiment and Self-Motion Illusion on Eye Closure after Brain Cyst Drainage: A Case Report **Case Report**

of corpus callosum (+21%), left posterior cingulate cortex (+20%) and left precuneus (+13%) (Figure 2). Right-hemispheric variations were negligible (Table 1).

Long term MRI follow-up analysis showed a decrease of cyst volume over time, from 15.57 cm³ (D-1) to 9.64 (D7) to 2.4 (M8) to 1.21

(M15) to 0.15 cm³ (M39 and M44). DTI-based tractography of corpus callosum and cingulum at D-1, M8 and M44 showed that white matter tracts of the splenium and left cingulum were still deviating eight months after surgery, whereas they went back to a regular shape at the end of the follow-up (Figure 3).

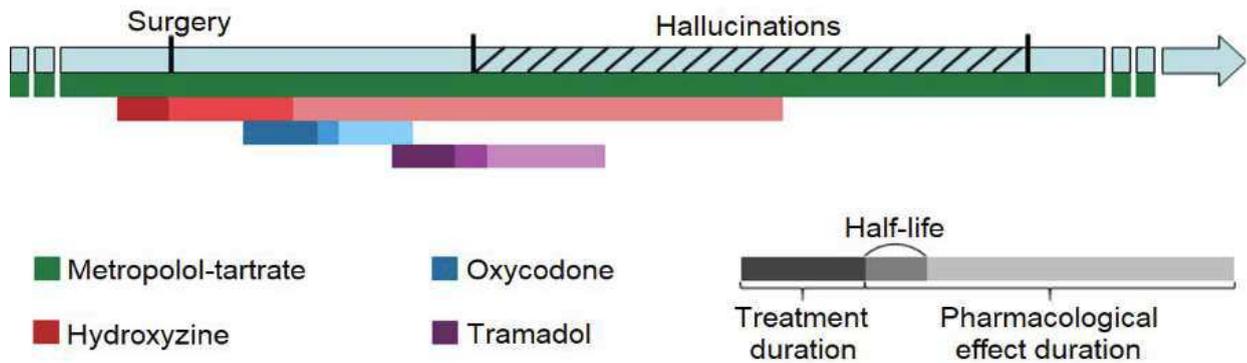


Figure 1: Timeline of the surgery, the hallucinatory period and the pharmacological treatment.

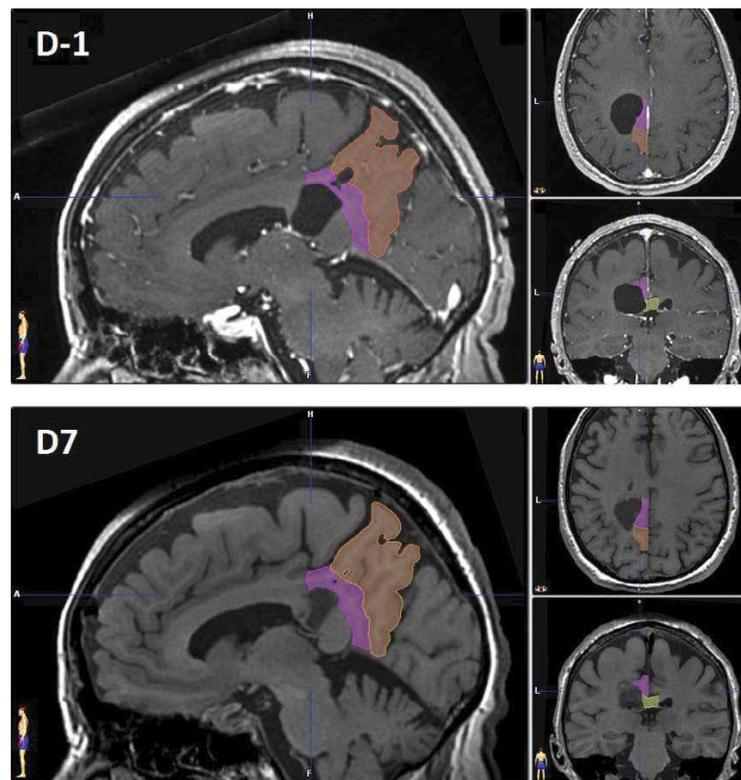


Figure 2: Contouring of the left precuneus (orange), the left posterior cingulate cortex (pink) and the splenium of corpus callosum (yellow), for volumetric analysis. (D-1) contrast-enhanced T1-weighted MRI acquired the day before surgery. (D7) T1-weighted MRI acquired the last day of the hallucinations.

Case Report Anna Sontheimer

Table 1: Volumetric analysis: Volumes of brain cyst and surrounding structures the day before (D-1) and seven days after (D7) surgery, expressed in cm³.

cyst	splenium of the corpus callosum	left posterior cingulate gyrus	left precuneus	right posterior cingulate gyrus	right precuneus
15.57	2.665	3.296	9.106	3.342	9.189
9.643	3.231	3.947	10.318	3.429	9.503

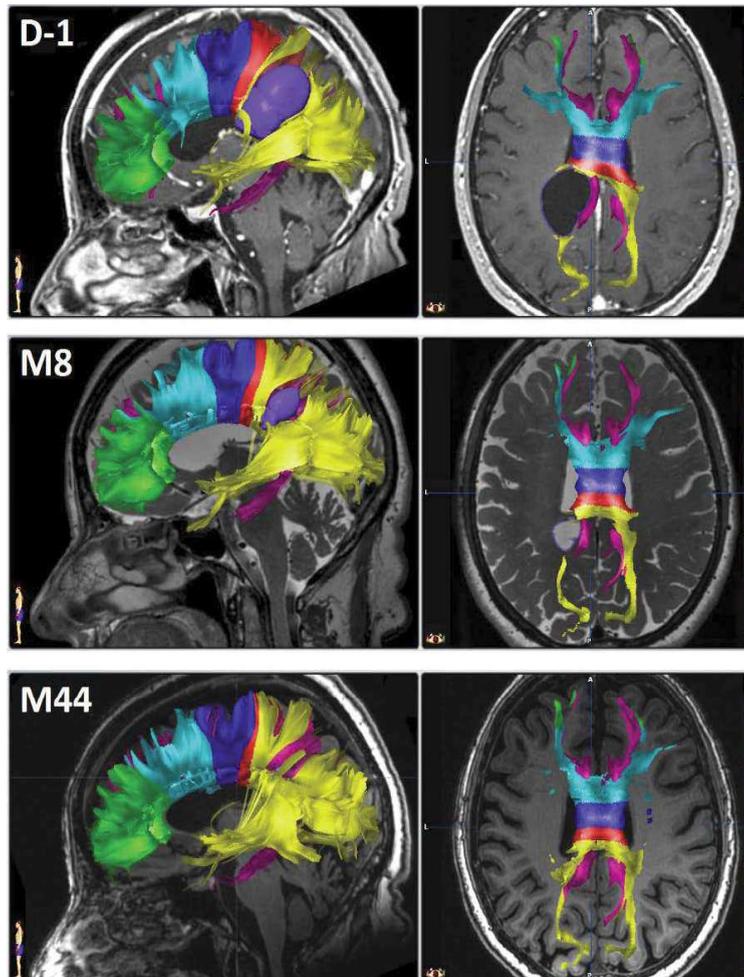


Figure 3: DTI-based tractography of bilateral cingulum (pink) and of the corpus callosum segmented according to connected areas⁸: prefrontal (green), premotor and supplementary motor (cyan), motor (blue), sensory (red), occipital, parietal and temporal (yellow). Cyst contours are shown in violet. (D-1) contrast-enhanced T1-weighted MRI acquired the day before surgery. (M8) T2-weighted MRI acquired 8 months after. (M44) T1-weighted MRI acquired 44 months after.

Outcome

Five years after cyst drainage, the patient did not recover from quadranopsia. She had no recurrence of the hallucinations.

Discussion

Previous cases of visual hallucinations occurring

on eye closure have been reported following hip surgery under general anaesthesia [1], local anaesthesia with lidocaine [2,3], atropine administration [4], cardiovascular surgery [5,6], traumatic subdural hematoma in the left occipital region [7], trans-sphenoidal adenomectomy [8] and posterior callosal stroke [9]. The triggering of hallucinations by eye closure can be linked to the “cortical release phenomenon” due to visual

Visual Hallucinations with Disembodiment and Self-Motion Illusion on Eye Closure after Brain Cyst Drainage: A Case Report Case Report

deafferentation in Charles-Bonnet Syndrome [7]. The eye closure leads to the disruption of afferent visual input, and thus allows the release of visual hallucinations due to spontaneous endogenous neuronal activity in occipital visual cortices. Nonetheless, none of the previously described cases was associated with neither disembodiment nor self-motion illusion. Disembodiment is a feature of out-of-body experiences, involving the temporoparietal junction [11]. Vection or illusion of self-motion can be induced by the stimulation of the precuneus [12,13]. The patient reported visual reminiscences, which can be induced by the stimulation of rhinal cortices within the medial temporal lobe [14]. Thus, the symptomatology of the hallucinations indicates a common involvement of occipital, parietal and temporal cortices. The hallucinations appeared mostly bilaterally, implying a recruitment of both hemispheres. The splenium of corpus callosum connects occipital, parietal and temporal cortical areas [10] (see yellow tracts in **Figure 3**) and thereby is a good candidate in the genesis of these atypical hallucinations. The cingulum, connecting cingulate gyrus, precuneus and medial temporal lobe, might also be involved. Volumetric analysis before and after cyst drainage showed an increase of the cyst surrounding structures. This structural reorganization might have conducted to a transient hyper excitability. The release phenomenon induced by eye closure might have triggered the activation of a distributed network within associative visual, parietal and temporal cortices.

Visual hallucinations are relatively frequent in patients with acute stroke [15], and visual hallucinations on eye closure have been already described in a case of posterior callosal stroke [9]. However, in the present case, it seems unlikely that the hallucinations were related to stroke or epilepsy induced stroke, as the MRI scans

acquired the day before surgery and the last day of the hallucinations showed no evidence of stroke. Electroencephalogram was not performed during the hallucinatory period, but the fact that the hallucinations occurred only during eye closure and that there was no postictal-like confusion once she opened her eyes tends to reject the hypothesis of epileptic seizure [16].

No direct relation could be found between the pharmacological treatment, including anaesthesia medication, and the hallucinations. Yet, Tramadol might have exacerbated the phenomenon, as previously observed [17].

Long-term follow-up showed a stabilization of cyst volume, near to zero, between 15 and 39 months after endoscopic surgery. DTI-based tractography analysis showed that the white matter tracts of splenium and cingulum were still deviating eight months after surgery, whereas they went back to a regular shape at the end of the follow-up. These findings suggest that structural reorganization after endoscopic cyst removal can be spread over long periods until disappearance of cyst-related deformations.

A particular attention should be paid to occurrence of hallucinations after neurosurgical procedures in the regions of the precuneus, the posterior cingulate cortex and the splenium of corpus callosum. Patients should be warned, because hallucinations can be very stress-inducing.

Conflict of Interest

The authors declares no conflict of interest

Disclosure of Funding

Fondation de l'Avenir ("Deroche Legacy" Grant BO4-001; wages of Anna Sontheimer).

Case Report Anna Sontheimer

References

1. Otomo S, Sugita M, Yano T. Visual hallucinations on eye closure after orthopedic surgery under general anesthesia. *J. Anesth* 22(4), 439-442 (2008).
2. Fisher CM. Visual hallucinations and racing thoughts on eye closure after minor surgery. *Arch. Neurol* 48(10), 1091-1092 (1991).
3. Weinschenk K, Schwartz AC. A case report of closed-eye visual hallucinations. *Psychosomatics* 52(1), 86-87 (2011).
4. Fisher CM. Visual hallucinations on eye closure associated with atropine toxicity. A neurological analysis and comparison with other visual hallucinations. *Can. J. Neurol. Sci* 18(1), 18-27 (1991).
5. Eissa A, Baker RA, Knight JL. Closed-eye visual hallucinations after coronary artery bypass grafting. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth* 19(2), 217-219 (2005).
6. Laloux P, Osseman M. Visual hallucinations on eye closure after cardiovascular surgery. *J. Clin. Neuroophthalmol* 12(4), 242-244 (1992).
7. Huang CW, Chen HH, Chen NC, *et al.* Complex visual hallucinations triggered by eye closure and condition-specific release phenomenon. *Neuropsychiatry* 6(6), 298-302 (2016).
8. Park JH, Ahn JH, Park JB, *et al.* Charles Bonnet Syndrome Following Trans-Sphenoidal Adenectomy without Optic Nerve Atrophy. *Psychiatry. Investig* 13(5), 577-579 (2016).
9. Ghosh GN, Wycoco V, Ghosh S. Transient Visual Hallucinations due to Posterior Callosal Stroke. *J. Stroke. Cerebrovasc. Dis* 24(6), 147-148 (2015).
10. Hofer S, Frahm J. Topography of the human corpus callosum revisited-comprehensive fiber tractography using diffusion tensor magnetic resonance imaging. *NeuroImage* 32(3), 989-994 (2006).
11. Blanke O, Mohr C. Out-of-body experience, heautoscopy, and autoscopic hallucination of neurological origin Implications for neurocognitive mechanisms of corporeal awareness and self-consciousness. *Brain. Res. Rev* 50(1), 184-199 (2005).
12. Kovacs G, Raabe M, Greenlee MW. Neural correlates of visually induced self-motion illusion in depth. *Cereb. Cortex* 18(8), 1779-1787 (2008).
13. Wiest G, Zimprich F, Prayer D, *et al.* Vestibular processing in human paramedian precuneus as shown by electrical cortical stimulation. *Neurology* 62(3), 473-475 (2004).
14. Bartolomei F, Barbeau E, Gavaret M, *et al.* Cortical stimulation study of the role of rhinal cortex in déjà vu and reminiscence of memories. *Neurology* 63(5), 858-864 (2004).
15. Morenas-Rodriguez E, Camps-Renom P, Perez-Cordon A, *et al.* Visual Hallucinations in Patients with Acute Stroke: A Prospective Exploratory Study. *Eur. J. Neurol* 24(5), 734-740 (2017).
16. Chung SS, Gerber P, Kirilina KA. Ictal eye closure is a reliable indicator for psychogenic nonepileptic seizures. *Neurology* 66(11), 1730-1731 (2006).
17. Mascaro J, Formiga F, Pujol R. Charles-Bonnet syndrome exacerbated by tramadol. *Aging. Clin. Exp. Res* 15(6), 518-519 (2003).

Il semble ainsi que chez cette patiente la réorganisation structurale du cerveau suite au drainage du kyste ait entraîné une modification transitoire de l'expérience consciente. Cette étude de cas va dans le sens d'une implication majeure du cortex pariétal postéro-médian dans la cognition « interne », reliée à la notion de soi (Leech and Sharp, 2014).

L'altération chronique de la conscience correspond quant à elle à une diminution ou une abolition des comportements conscients, au-delà de trois mois suite à des lésions cérébrales non traumatiques et au-delà d'un an après un traumatisme crânien. L'évaluation clinique de ces patients, basée sur l'observation des réponses comportementales à leur chevet, peut amener à sous-évaluer leur état de conscience en cas de déficit associé. Pour affiner le diagnostic il est nécessaire de faire appel à des méthodes d'évaluation paraclinique. Nous avons développé un protocole d'IRM fonctionnelle de traitement du langage avec charge émotionnelle graduée, afin de détecter d'éventuelles capacités résiduelles cachées.

3. Evaluation du contenu de conscience : protocole d'IRM fonctionnelle de traitement du langage avec charge émotionnelle graduée

Dans le cadre de l'évaluation de l'état de conscience, nous avons développé un protocole d'IRM fonctionnelle pour détecter d'éventuelles capacités résiduelles chez les patients en état de conscience altérée. Nous nous sommes intéressés au traitement du langage, support de la communication. La question du traitement du langage chez ces patients revêt une importance particulière car la plupart des tentatives d'interaction avec ces patients passent par le biais du langage, et mieux connaître leurs capacités de perception et de compréhension du langage est essentiel. C'est par ailleurs la capacité de communication qui permet de distinguer ECM+ et ECM-.

Nous avons développé un protocole d'IRM fonctionnelle d'activation pour étudier le traitement du langage, par écoute passive de phrases à charge émotionnelle graduée. La charge émotionnelle faible correspond à des phrases de sémantique générale, de type « Paris est la capitale de la France », énoncées par une personne inconnue. Ces mêmes phrases sont également prononcées par un proche, ce qui constitue la condition avec charge émotionnelle moyenne. La charge émotionnelle élevée correspond à des souvenirs de mémoire autobiographique, racontés par le même proche. L'hypothèse sous-jacente était que les activations cérébrales pourraient être facilitées par la charge émotionnelle.

L'étude a été validée auprès d'un groupe contrôle et publiée sous le titre « fMRI Study of Graduated Emotional Charge for Detection of Covert Activity Using Passive Listening to Narratives », dans *Neuroscience* (Sontheimer et al., 2017). Nous présentons ici l'article correspondant, suivi des résultats obtenus chez des patients avec altération chronique de la conscience.

3.1 Validation auprès d'un groupe contrôle

fMRI STUDY OF GRADUATED EMOTIONAL CHARGE FOR DETECTION OF COVERT ACTIVITY USING PASSIVE LISTENING TO NARRATIVES

ANNA SONTHEIMER,^{a,b*} FRANÇOIS VASSAL,^{a,c}
BETTY JEAN,^d FABIEN FESCHET,^a
VINCENT LUBRANO^{e,f} AND JEAN-JACQUES LEMAIRE^{a,b}

^a IGCNC (Image-Guided Clinical Neuroscience and Connectomics), Axe TGI (Thérapies guidées par l'image), Institut Pascal, Université Clermont Auvergne, Clermont-Ferrand, France

^b Service de Neurochirurgie, CHU Clermont-Ferrand, France

^c Service de Neurochirurgie, CHU Saint-Etienne, France

^d Unité de Radiologie, CHU Clermont-Ferrand, France

^e Service de Neurochirurgie, CHU Toulouse, France

^f ToNIC (Toulouse Neuro Imaging Center), UMR1214, INSERM, Université Paul Sabatier, Toulouse, France

Abstract—Detection of awareness in patients with consciousness disorders is a challenge that can be facilitated by functional neuroimaging. We elaborated a functional magnetic resonance imaging (fMRI) protocol to detect covert activity in altered states of consciousness. We hypothesized that passive listening to narratives with graduated emotional charge triggers graduated cerebral activations. The fMRI protocol was designed in healthy subjects for further clinical applications. The emotional charge was graduated using voice familiarity and long-term declarative memory content: low emotional charge, unknown person telling general semantic memory; mean emotional charge, relative telling the same narratives; high emotional charge, same relative telling autobiographical memory. Autobiographical memory was subdivided into semantic autobiographical memory and episodic autobiographical memory. The protocol proved efficient at triggering graduated cerebral activations: low emotional charge, superior temporal gyri and sulci; mean emotional charge, same as low emotional charge plus bilateral premotor cortices and left inferior frontal gyrus; high emotional charge, cingulate, temporal, frontal, prefrontal and angular areas, thalamus and cerebellum. Semantic autobiographical memory revealed larger activations than episodic autobiographical memory. Independent ROI analysis confirmed the preponderant contribution of narratives with autobiographical memory content in triggering cerebral activation, not only

in autobiographical memory-sensitive areas, but also in voice-sensitive, language-sensitive and semantic memory-sensitive areas. © 2017 The Authors. Published by Elsevier Ltd on behalf of IBRO. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Key words: autobiographical memory, disorders of consciousness, semantic memory, speech, voice familiarity.

INTRODUCTION

The detection of awareness in patients with chronic consciousness disorders has attracted a growing interest in the last decade (Fernández-Espejo and Owen, 2013; Giacino et al., 2014; Gosseries et al., 2014). Identifying signs of awareness in severely brain-damaged patients is of utmost importance for the medical staff to set up the care plan in close cooperation with relatives (Graham et al., 2014; Gilutz et al., 2015). In this very particular clinical context, the detection of awareness is a key milestone for the characterization of the state of consciousness, namely vegetative or minimally conscious. Functional brain imaging, particularly functional magnetic resonance imaging (fMRI), makes it possible to reveal covert residual cognitive function (Owen and Coleman, 2008; Monti et al., 2009; Coleman and Pickard, 2011; Laureys and Schiff, 2012; Di Perri et al., 2014): such as speech processing (Coleman et al., 2007; Fernández-Espejo et al., 2008; Bekinschtein et al., 2011) or emotional processing with different stimuli such as the patient's own name (Perrin et al., 2006; Di et al., 2007; Wang et al., 2015), familiar faces (Menon et al., 1998; Sharon et al., 2013) or familiar voices (Machado et al., 2007; Eickhoff et al., 2008; Piperno et al., 2012).

In an effort to improve the detection of covert cerebral activity in clinical settings of severe chronic disorders of consciousness, we aimed to elaborate an fMRI protocol using an emotional trigger, widely empirically used at bedside, for the detection of language-related behavior. We propose an experimental design with graduated emotional charge liable to increase awareness (Tsuchiya and Adolphs, 2007; Perrin et al., 2015). Emotional experience is described by valence (how negative or positive) and arousal (how calming or exciting) (Russell, 1980; Posner et al., 2005). High valence and arousal enhance long-term declarative memory (D'Argembeau et al., 2003; Kensinger, 2004; Buchanan, 2007). Long-term

*Correspondence to: A. Sontheimer, Service de Neurochirurgie, CHU Clermont-Ferrand, 58 rue Montalembert, 63003 Clermont-Ferrand, France.

E-mail address: asontheimer@chu-clermontferrand.fr (A. Sontheimer).

Abbreviations: AM, autobiographical memory; BOLD, blood-oxygen-level-dependent; EAM, episodic autobiographical memory; EC, emotional charge; fMRI, functional magnetic resonance imaging; FWE, family-wise error; MNI, Montreal Neurological Institute; ROI, region of interest; SAM, semantic autobiographical memory; SM, semantic memory; SVC, small volume correction.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.02.048>

0306-4522/© 2017 The Authors. Published by Elsevier Ltd on behalf of IBRO.

This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

declarative memory can be divided into semantic and autobiographical memory. General semantic memory (SM) refers to general knowledge independent of personal experience and the spatiotemporal context in which it was acquired (Tulving, 1972). Autobiographical memory (AM) encompasses both memory for general knowledge about one's life (semantic autobiographical memory, SAM) and memory for personal events embedded within a specific spatiotemporal context (episodic autobiographical memory, EAM) (Tulving, 1985, 2002). For example, "A cat is a small domesticated felid", "Your cat is black and is called Loki" and "You saw Loki for the first time at the RSPCA this last October 22nd" are narratives with SM, SAM and EAM content, respectively. SAM and EAM have been explored in neuropsychological studies of patients with memory disorders (see e.g. Grilli and Verfaellie, 2014), but to our knowledge there are few fMRI studies on the anatomic components of the autobiographical memory (Martinelli et al., 2013; Picard et al., 2013; Araujo et al., 2014; Kalenzaga et al., 2014).

In our study, graduation of emotional charge in narratives was ensured by voice familiarity and long-term declarative memory content: narratives spoken by a relative are more emotionally charged than narratives spoken by an unknown person, and narratives with AM content are more emotionally charged than narratives with SM content.

We used our fMRI protocol in healthy subjects in order to study the impact of graduated emotional charge on the cerebral blood-oxygen-level-dependent (BOLD) signal according to speech, voice familiarity and declarative memory, enabling us to construct a control group. We first focused on the serial graduation of triggers and the location of related cerebral activations, in a whole-brain analysis. We then performed a region of interest (ROI) analysis in four sets of independent regions defined in the literature involved respectively in voice processing, speech processing, semantic memory and autobiographical memory. We hypothesized that passive listening to narratives with graduated emotional charge should trigger graduated cerebral activations: the higher the charge, the larger the recruitment of brain networks engaged in emotional processing and related behavior.

EXPERIMENTAL PROCEDURES

Participants

Twenty healthy adult volunteers participated in the fMRI study as control group to establish reference data for later clinical study. Data from one participant had to be discarded due to discomfort during the scanning, prompting the volunteer to prematurely stop the experiment. The final dataset included 19 participants (10 females; 16 right-handed, 2 left-handed and 1 ambidextrous; age = 27.9 ± 9.6 years).

For each participant, one relative (first degree or partner) was involved for audio recordings of narratives. All participants were French native speakers with no history of neurological or psychiatric disorders. To rule out radiological signs of pathology, a senior consultant in neuroradiology (B.J.) performed assessments of the

anatomical scans of each subject. This study followed all legislation governing biomedical research (Ethics Review Board, Sud-Est 6, AU 890; recording number 2011-A00300-41). All participants and relatives provided written informed consent and were compensated for taking part in the experiment.

fMRI paradigm design

The task consisted of passive listening to narratives. The block design was divided into five conditions (Table 1): (1) silence, except the noise of scanner; (2) unintelligible narratives with unfamiliar voice (i.e. narratives as defined in (3), played backward, matching the originals in terms of acoustic characteristics but without phonological properties and linguistic content, as described by Fernández-Espejo et al. (2008); (3) low emotional charge (Low EC), unknown person telling general semantic memory (SM); (4) mean emotional charge (Mean EC), relative telling the same SM narratives; (5) high emotional charge (High EC), same relative telling autobiographical memory (AM).

The full stimulation protocol, including the five conditions, was applied to every subject. The Low EC narratives were the same for all subjects (read by a male French speaker with vivid intonation) and contained neither recall instruction nor subject's forename. All blocks of High EC narratives began with recall instruction and the subject's forename, e.g. "Remember, Paul, ...", thus increasing emotional charge. Their content was about either general information on the subject's own life, i.e. semantic autobiographical memory (High EC_SAM, 10 participants, 5 females, age = 27.8 ± 8.7 years) or specific events experienced by the subject at a particular time and place, i.e. episodic autobiographical memory (High EC_EAM, 9 participants, 5 females, age = 28.1 ± 11 years). Memories were chosen by the relative, with the instruction of an emotional charge with positive valence for SAM and positive valence and high arousal for EAM. The gender of relatives was equally distributed in the EAM and SAM groups (3 male speakers for each) to avoid any gender-specific speaker effect potentially influencing the cortical processing of sounds (Sokhi et al., 2005). In the SAM group, the Mean EC condition was subdivided into two subgroups, with and without recall instruction and subject's forename, for further between-group analysis.

All narratives were recorded using a digital voice recorder and post-processed with Audacity (<http://audacity.sourceforge.net>) for sound volume and length harmonization, as well as to produce reverse narratives. Stimuli were aurally presented with scanner-compatible headphones via E-Prime 2.0 (Psychology Software Tools, Inc.).

The experiment was divided into two runs to minimize session duration in an effort to account for further clinical application in patients with disorders of consciousness prone to unanticipated spontaneous movements, which could increase motion-induced data loss. Each run contained the five conditions, with five blocks per condition, at a block length of 12 s and a variable inter-

Table 1. fMRI conditions. Each of the five conditions was applied to the 19 healthy subjects; n = number of subjects in each subgroup

Speech type	Voice familiarity	Declarative memory	Recall instruction and subject's forename	Emotional charge	Designation		
Silence					Silence ($n = 19$)		
Narratives	Unintelligible	Unfamiliar			Unintelligible ($n = 19$)		
Narratives	Intelligible	Unfamiliar	General semantic (SM)	Without	Low	Low EC ($n = 19$)	
Narratives	Intelligible	Familiar	SM	Without ($n = 14$) With ($n = 5$)	Mean	Mean EC ($n = 19$)	
Narratives	Intelligible	Familiar	Autobiographical (AM)	Semantic autobiographical (high EC_SAM, $n = 10$) Episodic autobiographical (high EC_EAM, $n = 9$)	With	High	High EC ($n = 19$)

block interval of 0 to 1 s. The order of the 5 conditions and inter-block intervals was randomized. The total length of the two runs was 11 min and 18 s.

MRI acquisition

Images were acquired using a 3 T MRI scanner (GE, Discovery MR750) with a 32-channel head coil. High-resolution T₁-weighted structural images were obtained with a three-dimensional inversion recovery gradient-echo sequence (BRAVO), yielding 288 interleaved slices of 1.4-mm thickness in the axial plane (TR = 8.8 s, TE = 3.6 ms, TI = 400 ms, flip angle = 12°, FOV = 240 mm; resulting voxel size = 0.47 × 0.47 × 0.7 mm³). Functional MRI acquisition was performed using a whole-brain gradient-echo EPI sequence (interleaved acquisition resulting in 48 contiguous axial slices of 4-mm thickness: TR = 3 s, TE = 30 ms, flip angle = 90°, FOV = 240 mm; resulting voxel size = 3.75 × 3.75 × 4 mm³), and 113 volumes were acquired on each run.

fMRI data preprocessing

Data preprocessing and statistical analyses were performed using Statistical Parametric Mapping (SPM8, Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm), implemented in MATLAB R2012a (The Mathworks). The first 5 volumes were discarded as dummy scans. Images were slice-time-corrected with reference to the acquisition time of the middle slice, and spatially realigned. The T1 structural volume was co-registered to the functional data, and spatially normalized onto the Montreal Neurological Institute template. The functional data were spatially normalized using the same parameters. The voxels were resampled at 4 × 4 × 4 mm³. The fMRI volumes were smoothed using an isotropic 8-mm full-width at half-maximum (FWHM) Gaussian kernel. A voxel-wise analysis of the BOLD signal was computed by applying the general linear model. Within the model, the experiment conditions were used as regressors and the motion parameters determined by realignment were used as covariates. Data were filtered using a high-pass filter

(cut-off period of 128 s). After model estimation, t contrasts were performed.

Whole-brain analysis

Data analysis was performed according to the following four domains of analysis: emotional gradient, speech processing, voice familiarity processing and declarative memory.

Emotional gradient was assessed using the following contrasts: SM narratives spoken by an unknown person *versus* silence, Low EC > Silence; SM narratives spoken by a familiar voice *versus* silence, Mean EC > Silence; AM narratives spoken by a familiar voice *versus* silence, High EC > Silence.

Speech processing was assessed using the following contrasts: unintelligible narratives *versus* silence, Unintelligible > Silence, segregating regions involved in speech auditory processing; narratives played forward *versus* narratives played backward, Low EC > Unintelligible, for linguistic processing.

Voice familiarity processing was assessed using narratives spoken by a relative *versus* silence, Mean EC > Low EC.

Declarative memory was assessed using the following contrasts: autobiographical memory (AM) *versus* semantic memory (SM), High EC > Mean EC, probing the AM component; episodic autobiographical memory (EAM) *versus* SM, High EC_EAM > Mean EC, probing the EAM component; semantic autobiographical memory (SAM) *versus* SM, High EC_SAM > Mean EC, probing the SAM component; SM *versus* AM, Mean EC > High EC, probing the SM component.

The one-sample t test was used for the contrast analyses, and the probability threshold value was set to 0.05 with family-wise error (FWE) corrected for the whole brain and a minimum cluster extent of two contiguous voxels ($k = 2$). Small volume correction (SVC) using the theory of random fields (Worsley et al., 1996) was used for the contrast between familiar voice *versus* unfamiliar voice (Mean EC > Low EC). The volume of interest was determined within the Automated Anatomical Labeling (AAL) human brain atlas (Tzourio-Mazoyer et al., 2002) and contained bilateral superior, middle temporal gyri and temporopolar areas, in

accordance with a *a priori* knowledge (Belin et al., 2000; Kriegstein and Giraud, 2004). SVC was also applied to EAM and SAM analyses, using the volume contrasted between AM and SM.

Table 2. ROI-sets. Independent peak coordinates of brain regions forming the four ROI-sets, Voice, Language, SM and AM; coordinates refer to the Montreal Neurological Institute coordinate system (L, left; R, right)

	x	y	z
<i>Voice ROI_set (Voice-sensitivity maxima from Belin et al., 2000)</i>			
R anterior superior temporal sulcus	64	2	-10
R middle superior temporal sulcus	67	-11	-7
R middle temporal gyrus	55	-18	-8
R posterior superior temporal sulcus	59	-30	2
R posterior superior temporal sulcus	47	-44	2
R precuneus	4	-55	31
L anterior middle temporal gyrus	-63	1	-15
L middle superior temporal sulcus	-66	-12	-5
L planum temporale	-42	-38	11
L posterior superior temporal sulcus	-65	-40	7
<i>Language ROI_set (Meta-analysis of language processing compared with a resting baseline from Ferstl et al., 2008)</i>			
L anterior temporal lobe	-62	3	-15
R anterior temporal lobe	55	11	-23
L superior temporal gyrus / sulcus	-63	-23	3
R superior temporal gyrus / sulcus	62	-17	-6
R superior temporal gyrus / sulcus	51	-33	2
L precentral gyrus	-48	-2	52
L inferior frontal gyrus, pars triangularis	-48	33	-4
R middle frontal gyrus / inferior frontal sulcus	47	17	30
R inferior frontal gyrus, pars opercularis	39	25	-12
L pre-supplementary motor area	-6	3	56
<i>SM ROI_set (Semantic task compared with a control task from Binney et al., 2010)</i>			
L inferior prefrontal cortex	-54	24	3
L posterior middle temporal gyrus	-66	-42	3
R occipital lobe	15	-87	-6
<i>AM ROI_set (Meta-analysis of autobiographical memory data from Spreng et al., 2009)</i>			
L and R posterior cingulate cortex	-3	-55	17
L hippocampus / parahippocampal cortex	-27	-25	-21
L temporo-parietal junction	-47	-63	25
L, R medial prefrontal cortex / rostral anterior cingulate cortex	-3	52	0
L middle temporal gyrus / superior temporal sulcus	-59	-5	-20
L ventrolateral prefrontal cortex	-48	29	-9
R parahippocampal cortex	24	-30	-19
L and R middle frontal gyrus	-4	8	63
R temporo-parietal junction	48	-61	27
L posterior lateral prefrontal cortex	-46	2	48
L lateral frontal pole	-40	49	15
R hippocampus	24	-11	-22
R temporal pole, superior temporal sulcus	52	-2	-20
L occipital lobe	-37	-85	30
L dorsolateral prefrontal cortex	-49	25	21
L medial frontal pole	-11	58	20
R thalamus	4	-8	2
L rostral anterior cingulate cortex	-5	35	24
L posterior cingulate cortex	-7	-39	35
L superior frontal sulcus	-28	6	56

Between-group analysis was performed to isolate recall instruction and subject's forename-specific activations, interfering with the analysis of voice familiarity and declarative memory: Mean EC_with > Low EC versus Mean EC_without > Low EC. The two-sample *t* test was used in this between-group analysis.

Thresholded SPM clusters were exported to the MRICron software package (<http://www.mccauslandcenter.sc.edu/mricron/mricron/index.html>) (Rorden et al., 2007) to enable visualization of significant voxels in a T1 template (ICBM 2009b Nonlinear Asymmetric) (Fonov et al., 2009) and a Brodmann template, both within the Montreal Neurological Institute (MNI) coordinates.

ROI-set analysis

We also estimated the graduation of the BOLD signal on different ROI-sets (Poldrack, 2007) using the MarsBaR toolbox (Brett et al., 2002). In order to avoid circularity (Kriegeskorte et al., 2009), the ROI-sets were created using independent data. Four ROI-sets were built from peak coordinates of previously published fMRI studies or reviews exploring the cerebral regions associated with: voice processing (Belin et al., 2000), Voice ROI-set; language processing (Ferstl et al., 2008), Language ROI-set; semantic memory (Binney et al., 2010), SM ROI-set; and autobiographical memory (Spreng et al., 2009), AM ROI-set (Table 2). Talairach coordinates were converted to MNI coordinates using the MNI2Tal atlas available online via the BioImage Suite at Yale University (<http://bioimagesuite.yale.edu/mni2tal/>; Lacadie et al., 2008). Eight-mm radius spheres were drawn around each set of peak coordinates and combined into a ROI-set. Voxels without BOLD signal across the 19 subjects were removed from analysis.

Mean beta weights were extracted from the ROI-sets for the five regressors used in the general linear model, i.e. the five conditions (Silence, Unintelligible, Low EC, Mean EC and High EC). Beta weights correspond to the regression slope and quantify the contribution of each condition of the experimental paradigm in explaining the observed time course of BOLD signal, i.e. parameter estimates (Friston et al., 1995). In the case of multiple linear regression, beta weights can be over 1 in absolute value. A negative beta weight corresponds to a decrease in BOLD signal, while a positive beta weight corresponds to an increase. A random effects analysis was run to compute *t* statistics with Bonferroni's correction within each ROI-set in the group of 19 subjects.

RESULTS

Recall instruction and subject's forename

Recall instruction and subject's forename did not trigger detectable cerebral activation, even at a less restrictive statistical threshold without FWE correction (uncorrected $p < 0.001$, $k = 2$). We thus assumed that recall was implicit, occurring even in the absence of recall instruction, and that hearing one's own forename once was not sufficient for BOLD-detectable variations.

For the four domains of analysis, location and volume of activation clusters are reported in Table 3.

Emotional gradient. Low EC (*versus* Silence) elicited the bilateral middle and superior temporal gyri, particularly in the left hemisphere (larger clusters and higher T-scores), including higher order associative auditory cortices (Fig. 1A).

Mean EC (*versus* Silence) elicited the same regions as Low EC, as well as bilateral premotor cortices and left inferior frontal gyrus (Fig. 1B).

High EC (*versus* Silence) triggered a large bilateral pattern of activation encompassing the middle and superior temporal gyri, the temporopolar areas, the posterior cingulate and retrosplenial cortices, the medial temporal lobes, the medial frontal lobes, the middle and inferior frontal gyri, the thalami, the cerebellum, particularly in the left hemisphere (larger clusters and higher T-scores) except for the cerebellum. Left angular gyrus activation was also observed (Fig. 1C).

Speech processing

Listening to unintelligible narratives (*versus* Silence) elicited bilateral activation of the superior temporal gyri and sulci, both predominantly in the left hemisphere (Fig. 2A). The contrast between narratives played forward (Low EC) and backward (Unintelligible) revealed activations in the left superior temporal sulcus, the left caudate nucleus body, the bilateral hippocampi and the anterior section of the right collateral sulcus (Fig. 2B). No significant differences were found between right and left-handed subjects ($p < 0.05$, FWE-corrected).

Voice familiarity

We observed bilateral activation in the superior temporal sulci (Fig. 2C), with SVC applied to the contrast between familiar (Mean EC) and unfamiliar (Low EC) voices. No significant differences were found between right- and left-handed subjects ($p < 0.05$, FWE-corrected).

Declarative memory

High EC (*versus* Mean EC) elicited a large pattern of activation encompassing (Fig. 3A): (i) medial regions, the bilateral medial occipital, frontal, prefrontal cortices and the left precuneus; (ii) limbic regions, the bilateral retrosplenial, posterior and anterior cingulate cortices, the hippocampi and the parahippocampal gyri; (iii) temporal regions, the left superior, middle, fusiform and inferior gyri, the right superior temporal sulcus and the left temporopolar area; (iv) lateral frontal regions, the left middle and inferior frontal gyri, the right inferior frontal gyrus; (v) bilateral activations of the thalami, the cerebellum, and the angular gyri.

High EC_EAM (*versus* Mean EC) elicited activation within the right lingual gyrus, but only one significant voxel was found at $p < 0.05$ (FWE-corrected). SVC within the volume-of-interest determined by the previous contrast (High EC *versus* Mean EC) revealed activation

in the left retrosplenial and posterior cingulate cortices, the bilateral lingual gyri, the left premotor cortex and the bilateral supplementary motor areas, the left fusiform gyrus, parahippocampal gyrus and hippocampus (Fig. 3B).

High EC_SAM (*versus* Mean EC) elicited activations in the bilateral posterior cingulate cortices, predominantly in the left hemisphere, the left middle temporal and fusiform gyri, the right middle temporal gyrus, the right cerebellum, the right parahippocampal gyrus, the bilateral thalami and the left angular gyrus (Fig. 3C).

As the number of subjects was different between the two groups High EC_EAM ($n = 9$) and High EC_SAM ($n = 10$), a jackknife resampling was done in order to avoid size effect. Statistical analysis in the High EC_SAM group for the 10 subgroups of 9 subjects revealed that even in the worst-case scenario, High EC_SAM remains superior to High EC_EAM in terms of cluster size of significant voxels, i.e. from 66 to 115 voxels *versus* just 1 voxel for High EC_EAM.

Mean EC (*versus* High EC) triggered activation in the right supramarginal gyrus (Fig. 3D).

ROI-set analysis. The beta weights for High EC were greater in the four ROI-sets: Voice ($t = 5.36$; $p = 0.00009$), Language ($t = 4.45$, $p = 0.0006$), SM ($t = 4.72$, $p = 0.0003$) and AM ($t = 7.78$, $p = 0.000001$). In voice and language ROI-sets, beta weights gradually increased from Silence to Unintelligible to Low EC to Mean EC to High EC. In SM ROI-set, Unintelligible did not differ from Silence, contrary to semantically meaningful narratives, i.e. Low EC, Mean EC and High EC. In AM ROI-set, only narratives with autobiographical content, i.e. High EC, differed significantly from Silence. The results are summarized in Fig. 4.

DISCUSSION

Our goal was to use an experimental fMRI paradigm designed for the detection of covert activity in healthy subjects for further clinical application in chronic consciousness disorders. We explored graduated emotional charge, hypothesizing that higher emotional charge, i.e. voice familiarity and autobiographical memory, would recruit larger networks engaged in emotional processing and related behavior. Increasing the emotional gradient extended the recruitment of cerebral areas, from low to high emotional charge, up to cingulate, temporal, frontal, prefrontal and angular areas, thalamus and cerebellum. Speech processing engaged auditory areas and memory-related circuits. Voice familiarity activated the superior temporal sulci. Autobiographical memory elicited the largest pattern of activation, encompassing cingulate, temporal, frontal, prefrontal and angular areas, visual cortex, thalamus and cerebellum. Semantic autobiographical memory revealed larger activations than episodic autobiographical memory. The capacity of high emotional narratives to trigger the greater increase in BOLD signal was confirmed by independent ROI

Table 3. Patterns of activation. Activated regions in emotional gradient, speech and voice processing, and declarative memory analyses. The last four columns (x, y, z and T-score) refer to the main activation peak in the cluster or in the brain structure if clustering is extensive; coordinates refer to the Montreal Neurological Institute coordinate system; L, left; R, right; BA, Brodmann area. See Table 1 for conditions designation. Statistical significance threshold was set to $p < 0,05$ (FWE-corrected) with a minimum cluster extent of two contiguous voxels. *Small volume correction applied. (see *Experimental procedures* for details)

Anatomy	BA	Cluster size (voxels)	x	y	z	T-score
<i>Low EC > Silence (low emotional charge)</i>						
L superior and middle temporal gyri	22, 21	243	-60	-28	4	16,55
R superior and middle temporal gyri	22, 21	161	56	-12	4	11,49
<i>Mean EC > Silence (mean emotional charge)</i>						
L superior and middle temporal gyri	22, 21	310	-60	-28	4	18,85
R superior and middle temporal gyri	22, 21	197	60	-12	0	13,92
R premotor cortex	6	15	52	0	48	9,12
L premotor cortex	6	5	-56	-4	44	7,03
L inferior frontal gyrus (pars opercularis)	44	4	-52	20	16	7,34
<i>High EC > Silence (high emotional charge)</i>						
L superior and middle temporal gyri, temporopolar area	22, 21, 38	1750	-56	-24	4	19,04
L, R retrosplenial and posterior cingulate cortices	29, 30, 23		-4	-56	12	14,07
L inferior frontal gyrus (pars triangularis, pars orbitalis)	45, 47		-48	20	16	12,75
R cerebellum (inferior vermis and posterior lobe)			1	-56	-44	12,19
L, R hippocampus and parahippocampal gyrus			-28	-32	-8	10,51
L angular gyrus	39		-48	-64	20	9,75
L, R thalamus			-4	-8	4	9,40
L, R medial frontal and prefrontal cortices	6, 8, 9, 10	300	4	4	68	13,06
R superior and middle temporal gyri, temporopolar area	22, 21, 38	294	56	0	-8	16,78
L middle frontal gyrus	6, 9	77	-44	0	48	10,33
L cerebellum (posterior lobe)		40	-36	-68	-28	8,29
R middle frontal gyrus	6	19	52	-4	48	8,65
R inferior frontal gyrus (pars orbitalis)	47	12	44	28	-4	8,94
<i>Unintelligible > Silence (speech auditory processing)</i>						
L superior temporal gyrus and sulcus	22, 21, 41, 42	190	-56	-28	4	16,05
R superior temporal gyrus and sulcus	22, 21	152	56	-12	4	13,64
<i>Low EC > Unintelligible (linguistic processing)</i>						
L superior temporal sulcus	21, 22	14	-60	-12	-12	9,18
L caudate nucleus body		10	-20	-8	20	7,75
R hippocampus head, body and collateral sulcus		6	28	-32	-16	7,22
L hippocampus head		2	-32	-16	-16	6,45
<i>Mean EC > Low EC (voice familiarity processing)*</i>						
R superior temporal sulcus	21, 22	58	52	-20	-8	6,28
L superior temporal sulcus	21, 22	58	-56	-44	4	5,73
<i>High EC > Mean EC (autobiographical component)</i>						
L, R medial occipital lobe	17, 18	1604	-8	-56	12	14,88
L, R retrosplenial and posterior cingulate cortices	26, 29, 30, 23		-4	-60	20	14,47
L middle and superior temporal gyri	21, 22		-60	-4	-12	11,76
L fusiform and inferior temporal gyri L, R thalamus	37, 20		-28	-36	-16	11,42
L fusiform and inferior temporal gyri			-4	-12	8	10,30
L, R thalamus			12	-80	-36	9,84
R cerebellum (posterior lobe)						
L, R hippocampus and parahippocampal gyrus			-28	-28	-12	9,57
L angular gyrus	39		-48	-60	20	9,14
L precuneus	7		-8	-48	40	8,41
L, R medial frontal cortices and anterior cingulate cortex	6, 8, 9, 10, 24, 32	604	-4	8	60	10,90
L, R cerebellum (inferior vermis)		104	0	-60	-44	12,08
R superior temporal sulcus	21, 22	71	60	-4	-8	10,68
L middle frontal gyrus	6, 9	63	-40	8	52	9,11
L inferior frontal gyrus (pars triangularis, pars orbitalis)	45, 47	55	-52	20	16	8,06
L temporopolar area	38	11	-36	12	-12	7,34
R inferior frontal gyrus (pars orbitalis)	47	5	36	24	-4	6,65
R angular gyrus	39	4	56	-68	28	7,01
<i>High EC_EAM > Mean EC (episodic autobiographical component)*</i>						
L retrosplenial and posterior cingulate cortices	23, 30	19	-4	-60	20	8,69
L, R lingual gyri		11	0	-40	0	9,93

Table 3 (continued)

Anatomy	BA	Cluster size (voxels)	x	y	z	T-score
L premotor cortex	6	8	-40	0	56	10,06
L fusiform gyrus		5	-24	-40	-16	9,37
L parahippocampal gyrus			-28	-28	-16	9,00
L, R supplementary motor area	6	4	0	8	60	9,98
L hippocampal body		2	-32	-32	-12	8,42
<i>High EC_SAM > Mean EC (semantic autobiographical component)</i>						
L, R posterior cingulate cortex	23, 30	104	-8	-52	8	21,01
L middle temporal gyrus	20, 21	30	-56	-8	-16	16,16
	21	15	-52	-44	-4	14,94
R cerebellum (inferior vermis, posterior lobe)		21	0	-60	-44	13,46
		8	16	-76	-28	10,93
		5	36	-60	-28	10,78
R parahippocampal gyrus		13	8	-48	0	12,77
		4	8	-32	-4	12,44
R middle temporal gyrus	20, 21	11	64	-8	-12	11,63
L, R thalamus		8	4	-8	0	11,31
L fusiform gyrus	37	4	-24	-32	-20	12,01
L angular gyrus	39	2	-52	-64	20	9,84
<i>Mean EC > High EC (general semantic component)</i>						
R supramarginal gyrus	40	42	52	-40	48	7,99

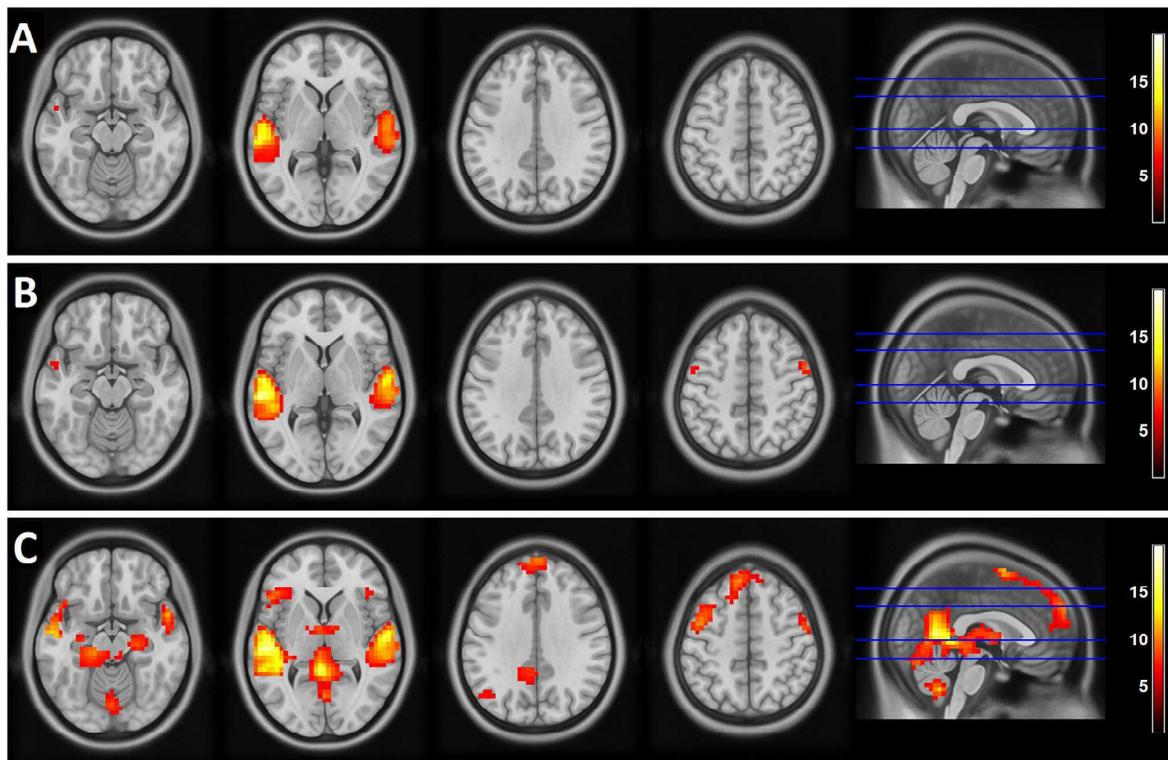


Fig. 1. Emotional gradient. Cerebral activation during passive listening to narratives with low emotional charge (A), mean emotional charge (B) and high emotional charge (C) compared to silence (see Table 3 for an extensive description). Slice MNI coordinates are $z = -15, 2, 34, 50$; $x = 0$; the right hemisphere is on the right side. Statistical significance threshold was set to $p < 0.05$ (FWE-corrected) with a minimum cluster extent of two contiguous voxels.

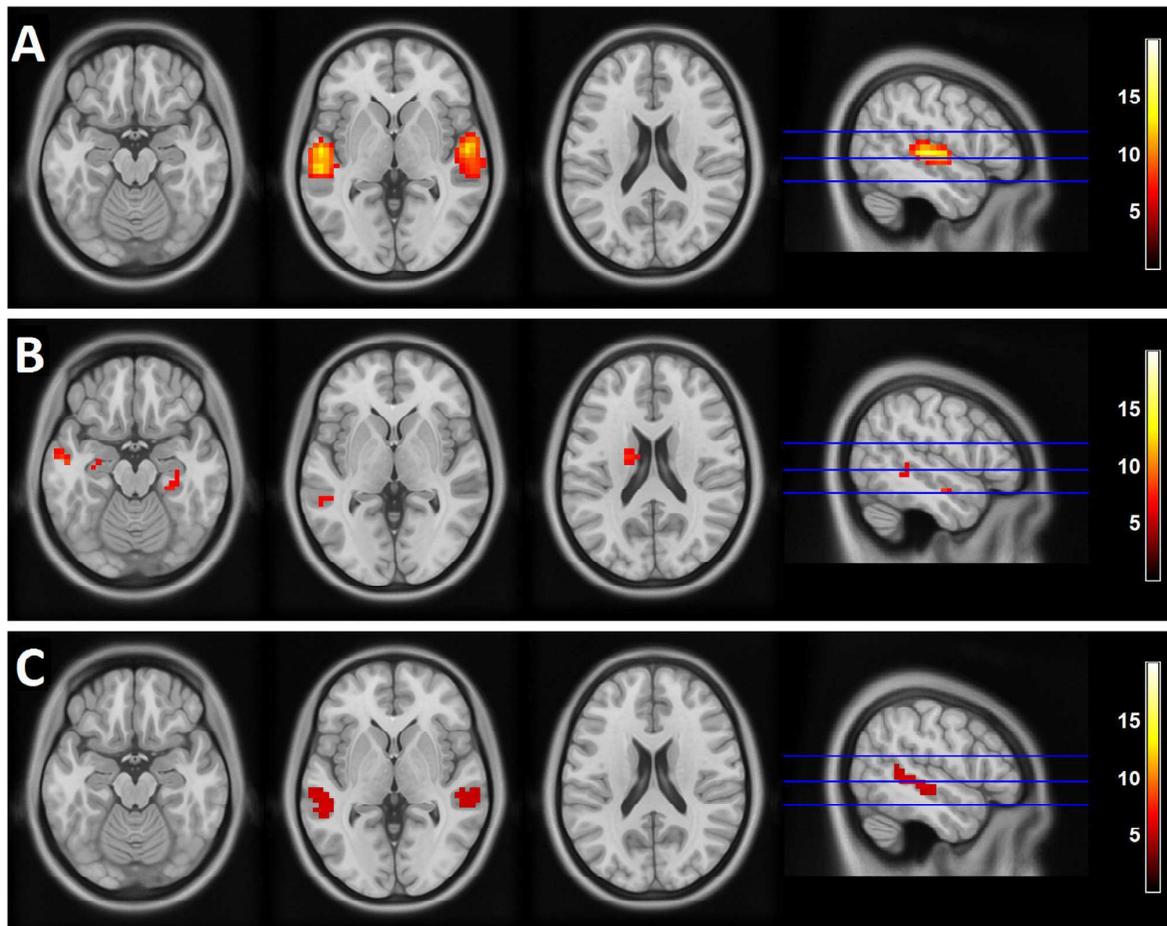


Fig. 2. Speech and Voice familiarity processing. Cerebral activation during passive listening to unintelligible speech rather than silence (A), intelligible speech rather than unintelligible speech (B), and familiar voice rather than non-familiar voice (C) (see Table 3 for an extensive description). Slice MNI coordinates are $z = -18, 0, 20$; $x = -52$; the right hemisphere is on the right side. Statistical significance threshold was set to $p < 0.05$ (FWE-corrected) with a minimum cluster extent of two contiguous voxels. C is presented with small volume correction within bilateral superior, middle temporal gyri and temporopolar areas.

analysis in voice-sensitive, language-sensitive and declarative memory-sensitive areas.

Emotional gradient

Our analysis of the Low EC condition confirmed the involvement of the bilateral superior and middle temporal gyri (Binder et al., 2008).

The Mean EC condition, with the same narratives spoken by a relative, elicited the same activations plus the bilateral premotor cortices and the left *pars opercularis* involved in speech perception (Wilson et al., 2004; Iacoboni, 2008) and auditory attention for speech comprehension (Giraud et al., 2004; Osnes et al., 2011). These prefrontal activations in the Mean EC condition could be explained by enhanced auditory attention while hearing a relative, in the noisy environment of the scanner.

Listening to High EC narratives elicited a large activation pattern partially overlapping with the default mode network (DMN) observed during resting state (Buckner et al., 2008), i.e. posterior cingulate and retrosplenial cortices, medial prefrontal cortices, medial temporal lobes and left angular gyrus. DMN activity is spontaneously generated by internal-self thoughts such as concerns and experiences in everyday life (Andrews-Hanna et al., 2014b; Raichle, 2015). DMN-like activations observed outside resting state have been reported during retrieval of autobiographical memory (Kim, 2010; Spreng and Grady, 2010; Ino et al., 2011; Bado et al., 2014; Andrews-Hanna et al., 2014a). Self-referential processing, which is the process of experiencing stimuli as they relate to one's self, has been associated with greater activity in the cortical midline structures comprising the medial prefrontal cortex, the anterior and posterior cingulate cortices (Kelley et al., 2002; Northoff and Berman, 2004; Northoff et al., 2006), with the medial prefrontal

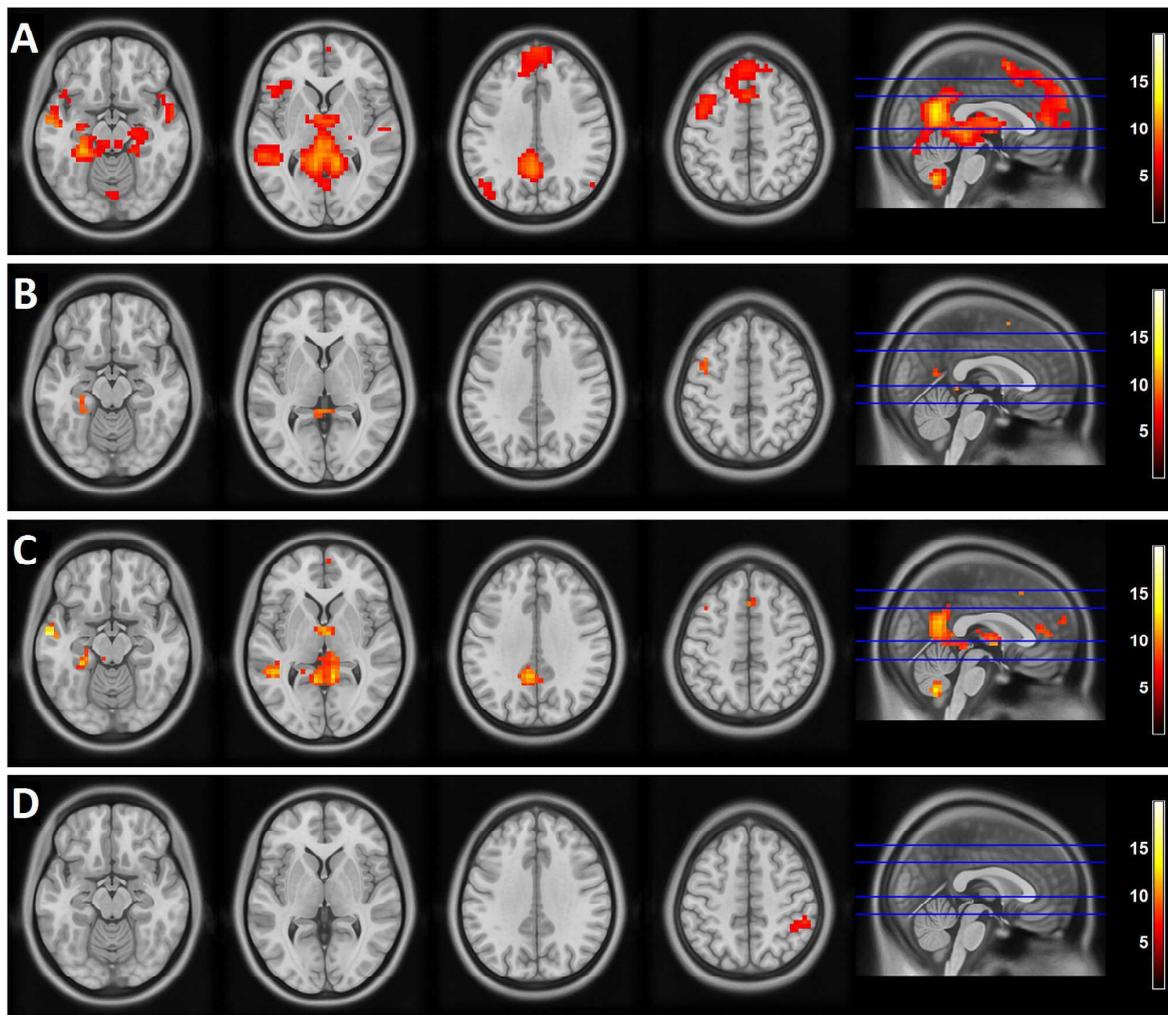


Fig. 3. Declarative memory. Cerebral activation during passive listening to autobiographical (A), episodic autobiographical (B) and semantic autobiographical (C) rather than general semantic narratives, and general semantic rather than autobiographical narratives (D) (see Table 3 for an extensive description). Slice MNI coordinates are $z = -15, 2, 34, 50$ for A, C, D and $z = -15, 2, 34, 51$ for B; $x = 0$; the right hemisphere is on the right side. Statistical significance threshold was set to $p < 0,05$ (FWE-corrected) with a minimum cluster extent of two contiguous voxels. B and C are presented with small volume correction within the volume of contrast A.

cortex playing a pivotal role (Heatheron et al., 2006; Denny et al., 2012). The high solicitation of the self in the High EC condition could thus explain the overlap of the activations with DMN structures (Kjaer et al., 2002; Schneider et al., 2008; Whitfield-Gabrieli et al., 2011).

As expected, we found that a higher emotional charge led to a more widespread pattern of activations, which can practically serve the clinical objective, i.e. the detection of residual covert activity in patients with severe and chronic disorders of consciousness.

Speech and voice processing

The temporal voice areas located in bilateral superior temporal sulci (Belin et al., 2000) were activated during speech auditory, speech linguistic, and voice familiarity

processing. Our study also revealed involvement of the left caudate nucleus body and the bilateral medial temporal lobes in linguistic processing, thus confirming their implication in language processing (Meyer et al., 2005; Tomasi and Volkow, 2012; Grönholm et al., 2016).

Declarative memory

Listening to autobiographical (AM) rather than semantic memory (SM) triggered DMN-like activations. Semantic autobiographical memory (SAM) elicited more activations than episodic autobiographical memory (EAM). EAM chosen by the relative may have been more relevant for the relative than for the subject himself. SAM has a more general aspect, relevant for both relative and subject. Furthermore, SAM plays an

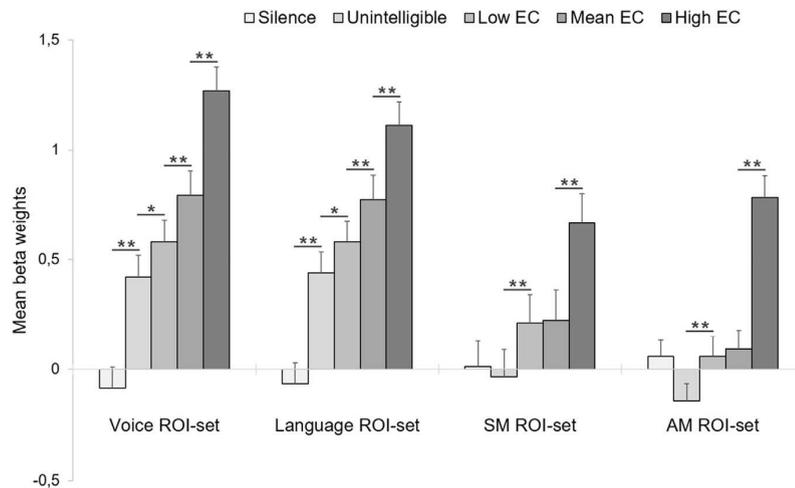


Fig. 4. ROI-set analysis, Mean beta weights extracted from the ROIs for the five conditions: Silence (lighter gray), Unintelligible, Low EC, Mean EC and High EC (darker gray). ** $p < 0.005$ (Bonferroni-corrected); * $p < 0.05$ (Bonferroni-corrected). Statistics are only shown for contrasts with the nearest neighbor (horizontal bars). Vertical error bars depict the standard error of the mean.

important role in maintaining the integrity of the self (Haslam et al., 2011) and structuring life stories (Thomsen, 2009).

The SM versus AM contrast only revealed the right supramarginal gyrus. The neural basis of SM is generally associated with temporopolar and rhinal cortices (Davies et al., 2009). Those structures were present in the AM condition compared to silence, and consequently may have escaped being made visible by the SM > AM contrast.

ROI-set analysis

Independent ROI analysis confirmed the preponderant contribution of narratives with high emotional charge (i.e. autobiographical content) in triggering cerebral activation, beyond regions specifically involved in autobiographical memory processing: in SM ROI-set, semantically meaningful narratives increased the BOLD signal, and this increase was significantly greater with high emotional charge narratives; in Voice ROI-set and Language ROI-set, there was a positive gradient of BOLD signal as a function of the emotional content of the stimulus.

CONCLUSION

Using a novel fMRI protocol in healthy subjects, we showed that passive listening to narratives with graduated emotional charge led to graduated cerebral activations, with the highest charge triggering the largest recruitment of brain regions. Voice familiarity and autobiographical memory turned out to be efficient as an emotional gradient to trigger serial cerebral activations. Furthermore, the greater effect of high emotional narratives on BOLD signal increase was not only observed in autobiographical memory-sensitive areas, but also in voice-sensitive, language-sensitive and

semantic memory-sensitive areas. Priority should be given to semantic autobiographical rather than episodic autobiographical for the selection of relevant memory content by the relative.

FUNDING

This work was supported by the Fondation de l'Avenir (ET1-615, Bourse Legs Deroche BO4-001 to A. S.) and the Fondation des Gueules Cassées (FGC 44-2012).

DISCLOSURE OF INTEREST STATEMENT

The authors declare that they have no conflicts of interest to report.

Acknowledgments—The authors thank Jean-Luc Anton (Centre d'IRM fonctionnelle cérébrale, INT, CNRS UMR 7289, Marseille, France) for helpful SPM support and Eve Tramon (Institut de Neurosciences des Systèmes, Inserm UMR 1106, Marseille, France) for her input on autobiographical memory.

REFERENCES

- Andrews-Hanna JR, Saxe R, Yarkoni T (2014) Contributions of episodic retrieval and mentalizing to autobiographical thought: evidence from functional neuroimaging, resting-state connectivity, and fMRI meta-analyses. *NeuroImage* 91:324–335. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2014.01.032>.
- Andrews-Hanna JR, Smallwood J, Spreng RN (2014) The default network and self-generated thought: component processes, dynamic control, and clinical relevance. *Ann N Y Acad Sci* 1316:29–52. <http://dx.doi.org/10.1111/nyas.12360>.
- Araujo HF, Kaplan J, Damasio H, Damasio A (2014) Involvement of cortical midline structures in the processing of autobiographical information. *PeerJ* 2:e481. <http://dx.doi.org/10.7717/peerj.481>.
- Bado P, Engel A, de Oliveira-Souza R, Bramati IE, Paiva FF, Basilio R, Sato JR, Tovar-Moll F, Moll J (2014) Functional dissociation of ventral frontal and dorsomedial default mode network components during resting state and emotional autobiographical recall. *Hum Brain Mapp* 35:3302–3313.
- Bekinschtein TA, Manes FF, Villarreal M, Owen AM, Della-Maggiore V (2011) Functional imaging reveals movement preparatory activity in the vegetative state. *Front Hum Neurosci* 5:5. <http://dx.doi.org/10.3389/fnhum.2011.00005>.
- Belin P, Zatorre RJ, Lafaille P, Ahad P, Pike B (2000) Voice-selective areas in human auditory cortex. *Nature* 403:309–312. <http://dx.doi.org/10.1038/35002078>.
- Binder JR, Swanson SJ, Hammeke TA, Sabsevitz DS (2008) A comparison of five fMRI protocols for mapping speech comprehension systems. *Epilepsia* 49:1980–1997. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1528-1167.2008.01683.x>.
- Binney RJ, Embleton KV, Jefferies E, Parker GJM, Ralph MAL (2010) The Ventral and Inferolateral Aspects of the Anterior Temporal Lobe Are Crucial in Semantic Memory: evidence from a Novel Direct Comparison of Distortion-Corrected fMRI, rTMS, and Semantic Dementia. *Cereb. Cortex* 20:2728–2738. <http://dx.doi.org/10.1093/cercor/bhq019>.

- Brett M, Anton J, Valabregue R, Poline J (2002) Region of interest analysis using an SPM toolbox. In: Proceedings of the 8th International Conference on Functional Mapping of the Human Brain.
- Buchanan TW (2007) Retrieval of emotional memories. *Psychol Bull* 133:761–779. <http://dx.doi.org/10.1037/0033-2909.133.5.761>.
- Buckner RL, Andrews-Hanna JR, Schacter DL (2008) The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann N Y Acad Sci* 1124:1–38. <http://dx.doi.org/10.1196/annals.1440.011>.
- Coleman MR, Pickard JD (2011) Detecting residual cognitive function in disorders of consciousness. *Adv Tech Stand Neurosurg* 36:3–16. http://dx.doi.org/10.1007/978-3-7091-0179-7_1.
- Coleman MR, Rodd JM, Davis MH, Johnsrude IS, Menon DK, Pickard JD, Owen AM (2007) Do vegetative patients retain aspects of language comprehension? Evidence from fMRI. *Brain* 130:2494–2507. <http://dx.doi.org/10.1093/brain/awm170>.
- D'Argembeau A, Comblain C, Van der Linden M (2003) Phenomenal characteristics of autobiographical memories for positive, negative, and neutral events. *Appl Cogn Psychol* 17:281–294. <http://dx.doi.org/10.1002/acp.856>.
- Davies RR, Halliday GM, Xuereb JH, Kril JJ, Hodges JR (2009) The neural basis of semantic memory: evidence from semantic dementia. *Neurobiol Aging* 30:2043–2052. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neurobiolaging.2008.02.005>.
- Denny BT, Kober H, Wager TD, Ochsner KN (2012) A meta-analysis of functional neuroimaging studies of self- and other judgments reveals a spatial gradient for mentalizing in medial prefrontal cortex. *J Cogn Neurosci* 24:1742–1752. http://dx.doi.org/10.1162/jocn_a_00233.
- Di HB, Yu SM, Weng XC, Laureys S, Yu D, Li JQ, Qin PM, Zhu YH, Zhang SZ, Chen YZ (2007) Cerebral response to patient's own name in the vegetative and minimally conscious states. *Neurology* 68:895–899. <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000258544.79024.d0>.
- Di Perri C, Thibaut A, Heine L, Soddu A, Demertzi A, Laureys S (2014) Measuring consciousness in coma and related states. *World J Radiol* 6:589–597. <http://dx.doi.org/10.4329/wjr.v6.i8.589>.
- Eickhoff SB, Dafotakis M, Grefkes C, Stöcker T, Shah NJ, Schnitzler A, Zilles K, Siebler M (2008) fMRI reveals cognitive and emotional processing in a long-term comatose patient. *Exp Neurol* 214:240–246. <http://dx.doi.org/10.1016/j.expneurol.2008.08.007>.
- Fernández-Espejo D, Owen AM (2013) Detecting awareness after severe brain injury. *Nat Rev Neurosci* 14:801–809. <http://dx.doi.org/10.1038/nrn3608>.
- Fernández-Espejo D, Junqué C, Vendrell P, Bernabeu M, Roig T, Bargalló N, Mercader JM (2008) Cerebral response to speech in vegetative and minimally conscious states after traumatic brain injury. *Brain Inj* 22:882–890. <http://dx.doi.org/10.1080/02699050802403573>.
- Ferstl EC, Neumann J, Bogler C, von Cramon DY (2008) The extended language network: a meta-analysis of neuroimaging studies on text comprehension. *Hum Brain Mapp* 29:581–593. <http://dx.doi.org/10.1002/hbm.20422>.
- Fonov V, Evans A, McKinstry R, Almlí C, Collins D (2009) Unbiased nonlinear average age-appropriate brain templates from birth to adulthood. *NeuroImage* 1:S102. [http://dx.doi.org/10.1016/S1053-8119\(09\)70884-5](http://dx.doi.org/10.1016/S1053-8119(09)70884-5). Organization for Human Brain Mapping 2009 Annual Meeting.
- Friston KJ, Holmes AP, Poline JB, Grasby PJ, Williams SC, Frackowiak RS, Turner R (1995) Analysis of fMRI time-series revisited. *NeuroImage* 2:45–53. <http://dx.doi.org/10.1006/nimg.1995.1007>.
- Giaccio JT, Fins JJ, Laureys S, Schiff ND (2014) Disorders of consciousness after acquired brain injury: the state of the science. *Nat Rev Neurosci* 10:99–114. <http://dx.doi.org/10.1038/nrneuro.2013.279>.
- Gilutz Y, Lazary A, Karpin H, Vatine J-J, Misha T, Fortinsky H, Sharon H (2015) Detailed behavioral assessment promotes accurate diagnosis in patients with disorders of consciousness. *Front Hum Neurosci* 9:87. <http://dx.doi.org/10.3389/fnhum.2015.00087>.
- Giraud AL, Kell C, Thierfelder C, Sterzer P, Russ MO, Preibisch C, Kleinschmidt A (2004) Contributions of sensory input, auditory search and verbal comprehension to cortical activity during speech processing. *Cereb Cortex N Y N* 1991(14):247–255.
- Gosseries O, Zasler ND, Laureys S (2014) Recent advances in disorders of consciousness: focus on the diagnosis. *Brain Inj* 28:1141–1150. <http://dx.doi.org/10.3109/02699052.2014.920522>.
- Graham M, Weijer C, Peterson A, Naci L, Cruse D, Fernández-Espejo D, Gonzalez-Lara L, Owen AM (2014) Acknowledging awareness: informing families of individual research results for patients in the vegetative state. *J Med Ethics*. <http://dx.doi.org/10.1136/medethics-2014-102078>.
- Grilli MD, Verfaellie M (2014) Personal semantic memory: insights from neuropsychological research on amnesia. *Neuropsychologia* 61:56–64. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2014.06.012>.
- Grönholm EO, Roll MC, Horne MA, Sundgren PC, Lindgren AG (2016) Predominance of caudate nucleus lesions in acute ischaemic stroke patients with impairment in language and speech. *Eur J Neurol* 23:148–153. <http://dx.doi.org/10.1111/ene.12822>.
- Haslam C, Jetten J, Haslam SA, Pugliese C, Tonks J (2011) “I remember therefore I am, and I am therefore I remember”: exploring the contributions of episodic and semantic self-knowledge to strength of identity. *Br J Psychol Lond Engl* 1953(102):184–203. <http://dx.doi.org/10.1348/000712610X508091>.
- Heatherston TF, Wyland CL, Macrae CN, Demos KE, Denny BT, Kelley WM (2006) Medial prefrontal activity differentiates self from close others. *Soc Cogn Affect Neurosci* 1:18–25. <http://dx.doi.org/10.1093/scan/nsl001>.
- Iacoboni M (2008) The role of premotor cortex in speech perception: evidence from fMRI and rTMS. *J Physiol Paris* 102:31–34. <http://dx.doi.org/10.1016/j.jphysparis.2008.03.003>.
- Ino T, Nakai R, Azuma T, Kimura T, Fukuyama H (2011) Brain activation during autobiographical memory retrieval with special reference to default mode network. *Open Neuroimaging J* 5:14–23. <http://dx.doi.org/10.2174/1874440001105010014>.
- Kalenzaga S, Sperduti M, Anssens A, Martinelli P, Devauchelle A-D, Gallarda T, Delhommeau M, Lion S, Amado I, Krebs M-O, Oppenheim C, Piolino P (2014) Episodic memory and self-reference via semantic autobiographical memory: insights from an fMRI study in younger and older adults. *Front Behav Neurosci* 8:449. <http://dx.doi.org/10.3389/fnbeh.2014.00449>.
- Kelley WM, Macrae CN, Wyland CL, Caglar S, Inati S, Heatherston TF (2002) Finding the self? An event-related fMRI study. *J Cogn Neurosci* 14:785–794. <http://dx.doi.org/10.1162/08989290260138672>.
- Kensinger EA (2004) Remembering emotional experiences: the contribution of valence and arousal. *Rev Neurosci* 15:241–251.
- Kim H (2010) Dissociating the roles of the default-mode, dorsal, and ventral networks in episodic memory retrieval. *NeuroImage* 50:1648–1657. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.01.051>.
- Kjaer TW, Nowak M, Lou HC (2002) Reflective self-awareness and conscious states: PET evidence for a common midline parietofrontal core. *NeuroImage* 17:1080–1086.
- Kriegeskorte N, Simmons WK, Bellgowan PSF, Baker CI (2009) Circular analysis in systems neuroscience: the dangers of double dipping. *Nat Neurosci* 12:535–540. <http://dx.doi.org/10.1038/nn.2303>.
- Kriegstein KV, Giraud A-L (2004) Distinct functional substrates along the right superior temporal sulcus for the processing of voices. *NeuroImage* 22:948–955. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.02.020>.
- Lacadie CM, Fulbright RK, Constable RT, Papademetris X (2008) More accurate Talairach coordinates for neuroimaging using nonlinear registration. *NeuroImage* 42:717–725. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2008.04.240>.

- Laureys S, Schiff ND (2012) Coma and consciousness: paradigms (re)framed by neuroimaging. *NeuroImage* 61:478–491. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.12.041>.
- Machado C, Korein J, Aubert E, Bosch J, Alvarez MA, Rodríguez R, Valdés P, Portela L, García M, Pérez N, Chinchilla M, Machado Y, Machado Y (2007) Recognizing a mother's voice in the persistent vegetative state. *Clin EEG Neurosci* 38:124–126.
- Martinelli P, Sperduti M, Devauchelle A-D, Kalenzaga S, Gallarda T, Lion S, Delhommeau M, Anssens A, Amado I, Meder JF, Krebs M-O, Oppenheim C, Piolino P (2013) Age-related changes in the functional network underlying specific and general autobiographical memory retrieval: a pivotal role for the anterior cingulate cortex. *PLoS One* 8:e82385. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0082385>.
- Menon DK, Owen AM, Williams EJ, Minhas PS, Allen CM, Boniface SJ, Pickard JD (1998) Cortical processing in persistent vegetative state. *Wolfson Brain Imaging Centre Team, Lancet Lond Engl* 352:200.
- Meyer P, Mecklinger A, Grunwald T, Fell J, Elger CE, Friederici AD (2005) Language processing within the human medial temporal lobe. *Hippocampus* 15:451–459. <http://dx.doi.org/10.1002/hipo.20070>.
- Monti MM, Coleman MR, Owen AM (2009) Neuroimaging and the vegetative state: resolving the behavioral assessment dilemma? *Ann N Y Acad Sci* 1157:81–89. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1749-6632.2008.04121.x>.
- Northoff G, Bermpohl F (2004) Cortical midline structures and the self. *Trends Cogn Sci* 8:102–107. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tics.2004.01.004>.
- Northoff G, Heinzel A, de Greck M, Bermpohl F, Dobrowolny H, Panksepp J (2006) Self-referential processing in our brain—a meta-analysis of imaging studies on the self. *NeuroImage* 31:440–457. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.12.002>.
- Osnes B, Hugdahl K, Specht K (2011) Effective connectivity analysis demonstrates involvement of premotor cortex during speech perception. *NeuroImage* 54:2437–2445. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.09.078>.
- Owen AM, Coleman MR (2008) Using neuroimaging to detect awareness in disorders of consciousness. *Funct Neurol* 23:189–194.
- Perrin F, Schnakers C, Schabus M, Degueldre C, Goldman S, Brédart S, Faymonville M-E, Lamy M, Moonen G, Luxen A, Maquet P, Laureys S (2006) Brain response to one's own name in vegetative state, minimally conscious state, and locked-in syndrome. *Arch Neurol* 63:562–569. <http://dx.doi.org/10.1001/archneur.63.4.562>.
- Perrin F, Castro M, Tillmann B, Luauté J (2015) Promoting the use of personally relevant stimuli for investigating patients with disorders of consciousness. *Front Psychol* 6:1102. <http://dx.doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01102>.
- Picard L, Mayor-Dubois C, Maeder P, Kalenzaga S, Abram M, Duval C, Eustache F, Roulet-Perez E, Piolino P (2013) Functional independence within the self-memory system: new insights from two cases of developmental amnesia. *Cortex*. *J Devoted Study Nerv Syst Behav* 49:1463–1481. <http://dx.doi.org/10.1016/j.cortex.2012.10.003>.
- Piperno R, Battistini A, Cevolani D, Maffei M, Leonardi M, Agati R (2012) fMRI activation with an “affective speech” paradigm in vegetative and minimally conscious States: applicability and prognostic value. *Neuroradiol J* 25:289–299.
- Poldrack RA (2007) Region of interest analysis for fMRI. *Soc Cogn Affect Neurosci* 2:67–70. <http://dx.doi.org/10.1093/scan/nsm006>.
- Posner J, Russell JA, Peterson BS (2005) The circumplex model of affect: an integrative approach to affective neuroscience, cognitive development, and psychopathology. *Dev Psychopathol* 17:715–734. <http://dx.doi.org/10.1017/S0954579405050340>.
- Raichle ME (2015) The Brain's Default Mode Network. *Annu Rev Neurosci* 38:433–447. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev-neuro-071013-014030>.
- Rorden C, Karnath H-O, Bonilha L (2007) Improving lesion-symptom mapping. *J Cogn Neurosci* 19:1081–1088. <http://dx.doi.org/10.1162/jocn.2007.19.7.1081>.
- Russell JA (1980) A circumplex model of affect. *J Pers Soc Psychol* 39:1161–1178. <http://dx.doi.org/10.1037/h0077714>.
- Schneider F, Bermpohl F, Heinzel A, Rotte M, Walter M, Tempelmann C, Wiebking C, Dobrowolny H, Heinze HJ, Northoff G (2008) The resting brain and our self: Self-relatedness modulates resting state neural activity in cortical midline structures. *Neuroscience* 157:120–131. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2008.08.014>.
- Sharon H, Pasternak Y, Ben Simon E, Gruberger M, Giladi N, Krimchanski BZ, Hassin D, Hendler T (2013) Emotional processing of personally familiar faces in the vegetative state. *PLoS ONE* 8. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0074711>.
- Sokhi DS, Hunter MD, Wilkinson ID, Woodruff PWR (2005) Male and female voices activate distinct regions in the male brain. *NeuroImage* 27:572–578. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.04.023>.
- Spreng RN, Grady CL (2010) Patterns of brain activity supporting autobiographical memory, prospection, and theory of mind, and their relationship to the default mode network. *J Cogn Neurosci* 22:1112–1123. <http://dx.doi.org/10.1162/jocn.2009.21282>.
- Spreng RN, Mar RA, Kim ASN (2009) The common neural basis of autobiographical memory, prospection, navigation, theory of mind, and the default mode: a quantitative meta-analysis. *J Cogn Neurosci* 21:489–510. <http://dx.doi.org/10.1162/jocn.2008.21029>.
- Thomsen DK (2009) There is more to life stories than memories. *Mem Hove Engl* 17:445–457. <http://dx.doi.org/10.1080/09658210902740878>.
- Tomasi D, Volkow ND (2012) Resting functional connectivity of language networks: characterization and reproducibility. *Mol Psychiatry* 17:841–854. <http://dx.doi.org/10.1038/mp.2011.177>.
- Tsuchiya N, Adolphs R (2007) Emotion and consciousness. *Trends Cogn Sci* 11:158–167. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tics.2007.01.005>.
- Tulving E (1972) Episodic and semantic memory. In: Tulving Endel, Donaldson Wayne, Bower Gordon H, editors. *Organization of Memory*. New York: Academic Press, p. 381–403.
- Tulving E (1985) *Elements of Episodic Memory*. Oxford Psychology Series 2.
- Tulving E (2002) Episodic memory: from mind to brain. *Annu Rev Psychol* 53:1–25. <http://dx.doi.org/10.1146/annurev.psych.53.100901.135114>.
- Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, Crivello F, Etard O, Delcroix N, Mazoyer B, Joliot M (2002) Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *NeuroImage* 15:273–289. <http://dx.doi.org/10.1006/nimg.2001.0978>.
- Wang F, Di H, Hu X, Jing S, Thibaut A, Di Perri C, Huang W, Nie Y, Schnakers C, Laureys S (2015) Cerebral response to subject's own name showed high prognostic value in traumatic vegetative state. *BMC Med* 13:83. <http://dx.doi.org/10.1186/s12916-015-0330-7>.
- Whitfield-Gabrieli S, Moran JM, Nieto-Castañón A, Triantafyllou C, Saxe R, Gabrieli JDE (2011) Associations and dissociations between default and self-reference networks in the human brain. *NeuroImage* 55:225–232. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.11.048>.
- Wilson SM, Saygin AP, Sereno MI, Iacoboni M (2004) Listening to speech activates motor areas involved in speech production. *Nat Neurosci* 7:701–702. <http://dx.doi.org/10.1038/nn1263>.
- Worsley KJ, Marrett S, Neelin P, Vandal AC, Friston KJ, Evans AC (1996) A unified statistical approach for determining significant signals in images of cerebral activation. *Hum Brain Mapp* 4:58–73. [http://dx.doi.org/10.1002/\(SICI\)1097-0193\(1996\)4:1<58::AID-HBM4>3.0.CO;2-O](http://dx.doi.org/10.1002/(SICI)1097-0193(1996)4:1<58::AID-HBM4>3.0.CO;2-O).

Chez les sujets sains, le protocole développé s'est avéré efficace pour déclencher des activations cérébrales graduées en fonction de la charge émotionnelle du discours. L'écoute de souvenirs de mémoire autobiographique racontés par un proche entraînait un pattern d'activation cérébrale incluant notamment le cortex préfrontal médian, le cortex cingulaire postérieur et le cortex rétrospécial. Ces structures de la ligne médiane font partie du réseau du mode par défaut (DMN), impliqué dans des activités mentales auto-référencées, dans des pensées tournées vers soi-même. Le fait que les souvenirs de mémoire autobiographique sollicitent fortement la conscience de soi peut expliquer le chevauchement des activations avec le DMN.

Nous avons ensuite mené l'étude auprès de patients avec altération chronique de la conscience.

3.2 Etude chez des patients avec altération chronique de la conscience

3.2.1. Patients

Treize patients ont été inclus, dont 4 ENR et 9 ECM, d'âge médian 36 ans (de 22 à 62 ans), avec une durée médiane d'altération de la conscience de 4 ans et 2 mois (de 10 mois à 12 ans et 7 mois). Les caractéristiques des patients sont présentées dans le **Tableau 2**.

Etant donné le caractère fluctuant de la conscience chez ces patients, l'échelle CRS-R était systématiquement administrée avant l'entrée dans l'IRM, afin d'estimer au mieux leur état de conscience au moment du bilan IRM. Un examen otoscopique était également réalisé pour vérifier que le conduit auditif ne soit pas obstrué par un bouchon de cérumen. Lorsque cela était possible, un enregistrement des potentiels évoqués auditifs précoces était réalisé, afin de tester l'intégrité des voies auditives jusqu'aux colliculi inférieurs du tronc cérébral.

Tableau 2 : *Patients inclus.*

	Statut clinique	Sexe	Age	Latéralité manuelle	Nature de l'accident neurologique initial	Durée d'altération de la conscience	Score CRS-R avant IRM	PEAP
P1	ENR	M	32	D	TC (AVP)	12 ans 7 mois	6	dégradés
P2	ECM-	F	63	D	AVC hémorragique	1 an 4 mois	10	présents
P3	ECM-	M	23	G	TC (AVP)	3 ans 2 mois	12	présents
P4	ECM-	F	22	D	TC (AVP)	4 ans 2 mois	5	absents
P5	ECM-	F	47	D	AVC hémorragique	2 ans 4 mois	5	dégradés
P6	ENR	M	42	D	TC (chute)	4 ans 11 mois	9	n.d.
P7	ECM-	M	26	D	TC (AVP) avec arrêt cardio-respiratoire	4 ans 9 mois	10	absents
P8	ENR	F	36	D	TC (AVP)	7 ans 4 mois	9	n.d.
P9	ECM+	F	50	D	TC (AVP)	1 an 4 mois	12	n.d.
P10	ECM-	M	61	D	TC (chute)	10 mois	11	n.d.
P11	ECM+	M	20	D	TC (AVP) avec arrêt cardio-respiratoire	2 ans 1 mois	13	n.d.
P12	ECM-	F	34	D	AVC hémorragique	5 ans 6 mois	9	n.d.
P13	ENR	M	45	D	Arrêt cardio-respiratoire (infarctus du myocarde)	6 ans	6	présents

ENR : syndrome d'éveil non répondant, *ECM* : état de conscience minimale, *M* : masculin, *F* : féminin, *D* : droite, *G* : gauche, *TC* : traumatisme crânien, *AVP* : accident de la voie publique, *AVC* : accident vasculaire cérébral, *PEAP* : potentiels évoqués auditifs précoces, *n.d.* : non disponibles.

3.2.2. Acquisition et traitement des données d'IRMf d'activation

L'acquisition des données et le protocole d'IRMf d'activation avec écoute passive de phrases à charge émotionnelle graduée ont été décrits dans l'étude publiée précédemment (Sontheimer et al., 2017). En plus de la séquence T1 et des deux runs d'IRMf d'activation, le bilan IRM comprenait des séquences anatomiques (T2, FLAIR, SWAN), une séquence fonctionnelle au repos et une séquence DTI 20 directions.

Après correction du décalage temporel d'acquisition des coupes et correction des mouvements par réalignement, les images d'IRMf d'activation étaient normalisées dans l'espace MNI à partir de l'image fonctionnelle moyenne. Les images structurales étaient normalisées spatialement en utilisant les mêmes paramètres. Nous avons fait le choix de cette procédure car la procédure classique de normalisation spatiale à partir de l'image T1 segmentée était impossible chez certains patients, à cause des lésions cérébrales étendues. Les images fonctionnelles spatialement normalisées et rééchantillonnées avec une résolution spatiale de $4 \times 4 \times 4$ mm étaient lissées par convolution avec un noyau gaussien de largeur à mi-hauteur de 6 mm (correspondant à 1,5 fois l'arête du voxel, valeur classiquement utilisée pour les analyses individuelles). Afin de minimiser les artéfacts, les scans présentant une variation de l'intensité globale avec un seuil z au-delà de 4, et avec des paramètres de mouvement supérieurs à 2 mm et 2° , étaient exclus de l'analyse grâce à la toolbox ART (*Artifact detection Tools*, www.nitrc.org/projects/artifact_detect/). Sur un total de 216 scans par patient, le nombre de scans exclus de l'analyse était respectivement de 18, 19, 10, 17, 15, 11, 22, 12, 20, 8, 15, 24 et 46 pour les patients P1 à P13. La répartition par condition des scans exclus était vérifiée, pour éviter un éventuel biais d'analyse.

L'analyse statistique était ensuite menée de manière individuelle, grâce au logiciel SPM12 (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm) implémenté sous Matlab R2016a (The Mathworks), selon la méthode publiée page 126. S'agissant d'une analyse individuelle, le seuillage statistique a été fixé à $p < 0,001$ sans correction, avec un seuil minimum de 5 voxels contigus. Suite à l'étude du gradient émotionnel chez les sujets sains, nous nous sommes focalisés sur la charge émotionnelle faible correspondant aux phrases de sémantique générale prononcées par l'inconnu, et de la charge émotionnelle élevée correspondant aux souvenirs de mémoire autobiographique racontés par le proche ; ces deux conditions étant comparées à la condition Silence. Nous avons ensuite relevé la présence ou l'absence d'activation au sein de régions d'intérêt définies d'après les résultats obtenus chez les sujets sains. Pour la charge émotionnelle faible, il s'agissait du cortex auditif associatif (incluant gyrus et sillon temporal supérieur). Pour la charge émotionnelle élevée, il s'agissait du cortex auditif associatif, du cortex frontolatéral (incluant cortex prémoteur, *pars triangularis* et *pars orbitalis*), du lobe temporal interne (incluant hippocampe et gyrus parahippocampique), et des structures de la ligne médiane dont le cortex préfrontal médian et la région médiane postérieure (incluant cortex cingulaire postérieur, cortex rétrospénial et précuneus). Le cortex auditif associatif est impliqué dans le traitement auditif du langage, le cortex frontolatéral dans l'attention dirigée vers la compréhension du langage, le lobe temporal interne dans la mémoire et les structures de la ligne médiane dans le traitement d'informations reliées à soi (voir (Sontheimer et al., 2017) pour références). La présence ou l'absence d'activation au sein du thalamus était également relevée. Au vu des lésions, l'activation était notée comme présente si elle intéressait au moins un hémisphère.

Le patient P11 était éveillé à la fin du premier run d'IRMf d'activation, et endormi à la fin du second run. Nous en avons déduit qu'il était éveillé au cours du premier run et endormi au cours du second. Pour étudier une éventuelle différence entre veille et sommeil chez ce patient, les deux runs ont été analysés séparément.

La patiente P5 a eu un suivi longitudinal. Avant le bilan à 2 ans et 4 mois (avec un score CRS-R de 5), elle avait eu un bilan IRM à 1 an et 7 mois (avec un score CRS-R de 12) et à 1 an (avec un score CRS-R de 10) après l'AVC. Les trois bilans ont été analysés, afin d'observer les éventuelles fluctuations du signal IRM chez cette patiente diagnostiquée en ECM-.

3.2.3. Résultats

Les activations cérébrales sont présentées Figure 46, suivant le gradient émotionnel :

- charge émotionnelle faible (Low EC, *low emotional charge*), correspondant aux phrases de sémantique générale prononcées par l'inconnu *versus* la condition Silence.

- charge émotionnelle élevée (High EC, *high emotional charge*), correspondant aux souvenirs de mémoire autobiographique racontés par le proche *versus* la condition Silence.

Les activations cérébrales sont représentées en visualisation « *glass brain* », c'est-à-dire avec projection sur la surface de l'ensemble des activations. Une visualisation sur coupes IRM est présentée dans l'Annexe 2, page 214.

L'activation au sein du thalamus n'a été observée chez aucun patient, quelle que soit la charge émotionnelle.

Chez les patients P2, P4 et P7, aucune activation cérébrale spécifique de l'écoute de phrases n'a été observée, quelle que soit la charge émotionnelle.

Chez les patients P6, P8, P10 et P13, l'activation est restée limitée au cortex auditif associatif, quelle que soit la charge émotionnelle. L'activation était observée uniquement au sein de l'hémisphère gauche chez P6, P8 et P13 ; et de manière bilatérale chez P10.

Chez les patients P1, P3, P5 (bilan à 2 ans et 4 mois post-AVC), P9, P11 et P12, une activation cérébrale graduée en fonction de la charge émotionnelle a été observée. Chez le patient P1, l'écoute des souvenirs racontés par le proche a entraîné l'activation du lobe temporal interne gauche et l'activation bilatérale des cortex frontolatéraux, des cortex préfrontaux médians et des précunei. L'écoute de souvenirs a entraîné l'activation du lobe temporal interne gauche chez le patient P3 et du cortex frontolatéral gauche chez les patients P5, P9 et P12. Chez le patient P11 éveillé, elle a entraîné l'activation du lobe temporal interne droit et l'activation bilatérale des cortex frontolatéraux, des cortex préfrontaux médians et des cortex rétrospléniaux. L'activation au sein du cortex auditif associatif était absente chez P1, latéralisée à gauche chez P3 et P11, et bilatérale chez P5, P9 et P12.

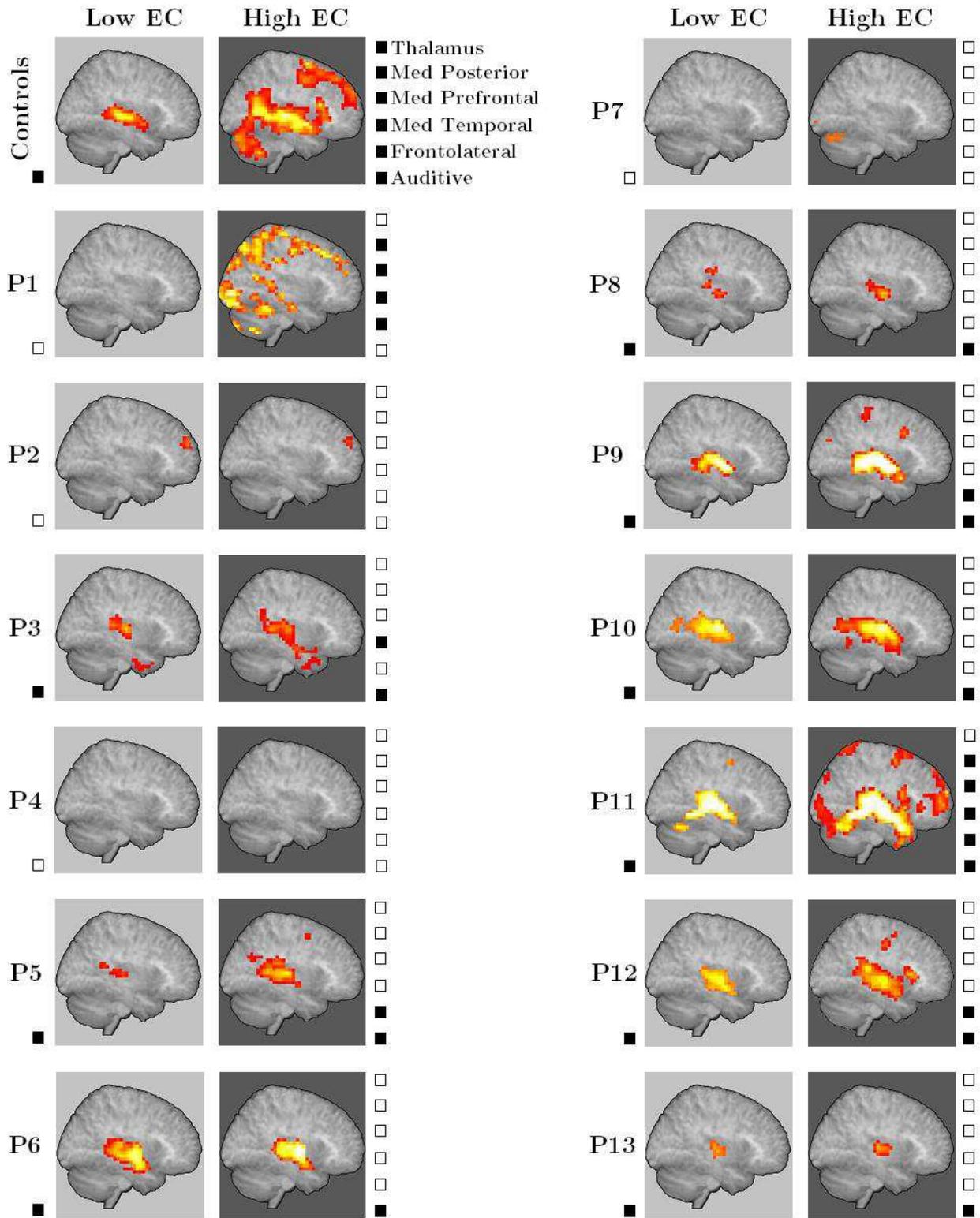


Figure 46. Représentation « glass brain » des activations cérébrales pour la charge émotionnelle faible (Low EC, en gris clair) et la charge émotionnelle élevée (high EC, en gris foncé). Les régions d'intérêt sont définies à partir des activations observées dans le groupe contrôle : cortex auditif associatif (Auditive), cortex frontolateral (Frontolateral), lobe temporal interne (Med Temporal), cortex préfrontal médian (Med Prefrontal), région médiane postérieure (Med Posterior), et thalamus. Pour chacun des patients (P1 à P13), la présence et l'absence d'activation au sein des régions correspondantes sont respectivement notées par un carré rempli et un carré vide.

Les activations cérébrales en fonction de la charge émotionnelle ont été comparées chez le patient P11 éveillé et endormi (Figure 47). Contrairement à l'état de veille, aucune activation cérébrale graduée en fonction de la charge émotionnelle n'a été observée lorsque le patient était endormi.

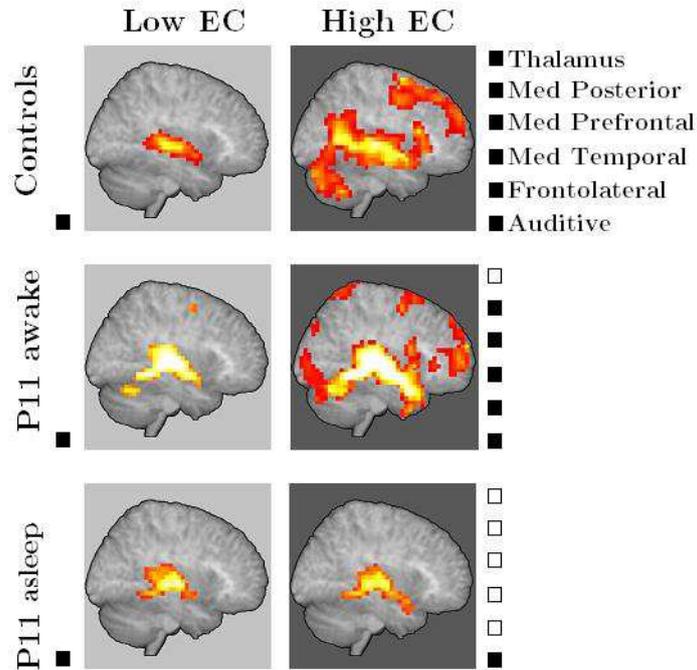


Figure 47. Activations cérébrales chez le patient P11 éveillé (*awake*) et endormi (*asleep*), en fonction de la charge émotionnelle. Voir Figure 46 pour la légende.

Le suivi longitudinal de la patiente P5 est présenté Figure 48. A distance d'un an après l'AVC et à 1 an et 7 mois (scores CRS-R respectifs de 10 et 12), l'écoute de souvenirs a entraîné une activation plus large qu'à 2 ans et 4 mois (score CRS-R de 5) avec notamment le recrutement du cortex préfrontal médian gauche et de la région médiane postérieure incluant cortex cingulaire postérieur, cortex rétrospénaux et précuneus.

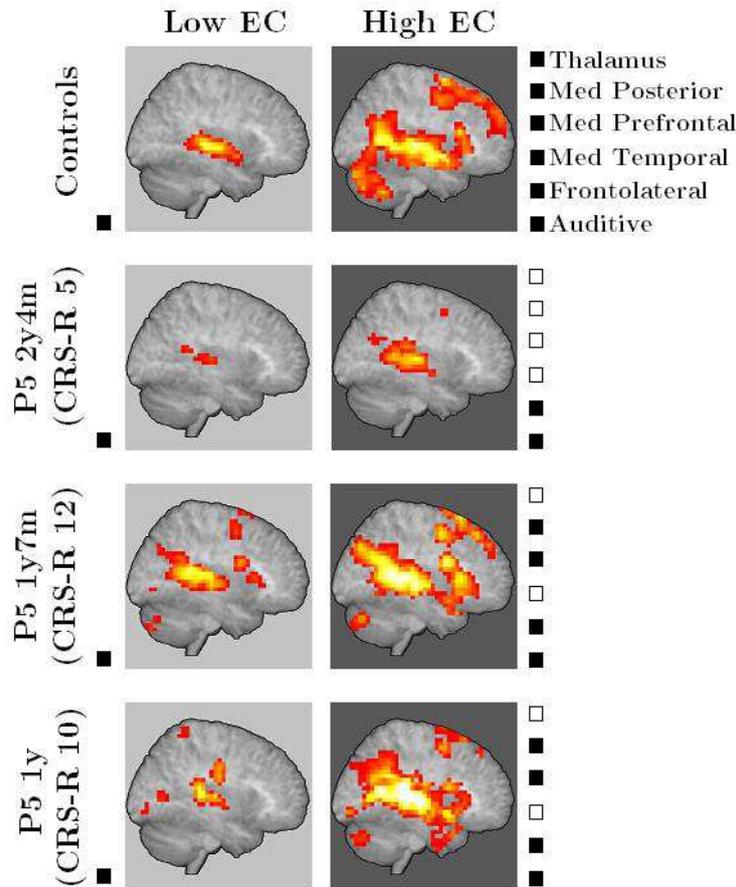


Figure 48. Suivi longitudinal des activations cérébrales de la patiente P5 en fonction de la charge émotionnelle, 2 ans et 4 mois (2y4m), 1 an et 7 mois (1y7m) et 1 an (1y) après l'accident neurologique initial, avec scores CRS-R correspondants (voir Figure 46 pour la légende).

3.2.4. Discussion

Cette étude visait à détecter d'éventuelles capacités résiduelles cachées. Parmi les 13 patients étudiés, trois cas de figure ont été observés : aucune activation spécifique de l'écoute de phrases quelle que soit la charge émotionnelle ; une activation limitée aux cortex auditifs associatifs quelle que soit la charge émotionnelle ; et une activation cérébrale graduée en fonction de la charge émotionnelle.

Comme attendu, chez les patients P4 et P7 avec PEAP absents, aucune activation cérébrale au sein du cortex auditif n'a été observée, quelle que soit la charge émotionnelle. Cela signifie que le signal enregistré pendant l'écoute de phrases et au cours de la condition Silence n'était pas significativement différent. C'était également le cas chez la patiente P2, chez qui les PEAP étaient présents. L'IRM anatomique permet cependant d'objectiver une lésion bilatérale de la partie postérieure des gyri temporaux supérieurs, et l'absence d'activation cérébrale spécifique chez cette patiente diagnostiquée ECM-

pourrait s'expliquer par l'existence de troubles phasiques entraînant un défaut de perception du langage.

Chez les patients P6, P8, P10 et P13, une activation limitée aux cortex auditifs associatifs a été observée, quelle que soit la charge émotionnelle. Les patients P6, P8 et P13 étaient diagnostiqués ENR, et le patient P10 ECM-. Il semble qu'il existe chez ces patients des capacités résiduelles de traitement auditif du langage, sans accès au contenu du discours.

On retrouve chez les patients P1, P3, P5, P9, P11 et P12, des activations cérébrales graduées en fonction de la charge émotionnelle du discours. L'activation est plus étendue chez les patients P1, P5 lors des deux premiers bilans et P11, avec notamment un recrutement des structures de la ligne médiane et/ou du système limbique. Il semble qu'il existe chez ces patients des capacités résiduelles de traitement linguistique, alors qu'ils étaient respectivement diagnostiqués ENR, ECM- et ECM+, sur la base de l'échelle CRS-R. Aucune activation du cortex auditif associatif n'a été observée chez le patient P1 qui avait par ailleurs des PEAP dégradés, alors que les activations observées lors de l'écoute de souvenirs sont cohérentes avec celles observées dans le groupe contrôle. Il est possible que l'activation au sein du cortex auditif associatif ait été présente mais insuffisante pour franchir le seuil statistique imposé.

Au cours de l'écoute de phrases avec charge émotionnelle élevée, aucune activation du thalamus n'a été observée chez les patients avec altération chronique de la conscience, contrairement au groupe de sujets sains. Cela va dans le sens de l'implication du thalamus dans la conscience (voir page 45).

Le caractère fluctuant des activations cérébrales a été objectivé au cours du suivi longitudinal de la patiente P5, et chez le patient P11 éveillé et endormi. Il serait intéressant de pouvoir réaliser un enregistrement EEG à l'aide d'un dispositif IRM-compatible, afin de vérifier systématiquement l'état de veille du patient au cours de l'examen IRM.

Le paradigme d'IRMf d'activation proposé permet de révéler des activations cérébrales correspondant à des capacités résiduelles cachées. Il est important cependant de noter que les paradigmes passifs à l'origine d'activations cérébrales ne peuvent être considérés comme une preuve absolue de la présence d'une conscience, puisque l'ambiguïté concernant l'intentionnalité du traitement perceptif ou cognitif demeure (Bruno et al., 2010; Laureys and Schiff, 2012). Toutefois, la structure hiérarchique du paradigme proposé peut permettre d'affiner l'évaluation de l'état de conscience.

Au cours du bilan IRM, une séquence d'IRM fonctionnelle au repos et une séquence DTI étaient également acquises, permettant respectivement une étude de la connectivité fonctionnelle et structurelle. Nous avons ainsi recherché des corrélats anatomo-fonctionnels de l'altération de la conscience, présentés dans la contribution suivante.

4. Etude de corrélats anatomo-fonctionnels de l'altération de la conscience

Nous proposons une étude de connectivité fonctionnelle au repos chez des patients avec altération chronique de la conscience. L'objectif est la caractérisation de corrélats anatomo-fonctionnels de l'altération de la conscience. Nous présentons au préalable une issue méthodologique pour améliorer la segmentation automatique des régions d'intérêt sous-corticales, qui est un prérequis à l'analyse de connectivité fonctionnelle de ces régions. Nous avons étudié l'intra- et l'inter-connectivité au sein des réseaux exécutif central (CEN), du mode par défaut (DMN), et de la saillance (SN). Le SN permet une bascule dynamique entre le DMN orienté vers le monde intérieur, et le CEN orienté vers le monde extérieur (Menon, 2015; Sridharan et al., 2008). Nous nous sommes également intéressés à l'inter-connectivité des thalami et des pallidums avec ces réseaux. Enfin, l'analyse de connectivité structurelle est en cours.

4.1 Proposition d'amélioration de la segmentation des structures sous-corticales

Comme vu dans le point sur la technique d'IRM fonctionnelle de repos page 83, l'analyse de connectivité fonctionnelle inclut une régression de la nuisance des facteurs confondants que sont le signal au sein de la substance blanche et du LCR, en plus des paramètres de mouvement. Cela signifie que la variance du signal pouvant être expliquée par ces régresseurs est supprimée, permettant par là-même une amélioration du rapport signal sur bruit. De plus, lorsque les ROIs à partir desquelles l'analyse de connectivité fonctionnelle est conduite sont définies à partir d'un atlas, un masque est appliqué pour ne conserver que les voxels appartenant à la substance grise. Ces étapes nécessitent une segmentation préalable des tissus (substance grise, substance blanche, LCR) pour chaque sujet inclus dans l'étude. Une méthode de segmentation automatique largement utilisée dans la littérature est celle implémentée dans le logiciel SPM (Ashburner and Friston, 2005). La segmentation des tissus y est effectuée à partir de cartes de probabilité de tissu (TPM, *tissue probability map*), qui permettent d'estimer pour chaque voxel la probabilité d'appartenance aux tissus. Ces cartes sont nommées « SPM_TPM » dans le présent travail. Or si la segmentation automatique de la substance grise corticale est satisfaisante, il n'en est pas de même pour les structures sous-corticales, notamment pour le thalamus et le pallidum. Cela vient du fait que les TPMs incluses dans SPM ont été élaborées à partir de séquences pondérées en T1, sur lesquelles les structures sous-corticales apparaissent peu contrastées avec la substance blanche, et ce plus particulièrement pour la partie latérale du thalamus et pour le pallidum. Le pallidum a d'ailleurs été nommé d'après le latin *pallidus* signifiant « pâle, blême » à cause de sa couleur claire, et a

finalement une intensité proche de celle de la substance blanche sur des séquences pondérées en T1. Ces structures étant des régions d'intérêt pour notre étude, nous avons élaboré de nouvelles TPMs pour améliorer leur segmentation automatique, afin de pouvoir étudier leur connectivité fonctionnelle. Ces cartes sont nommées « new_TPM » dans le présent travail. Pour ce faire nous avons appliqué aux voxels de la SPM_TPM de substance grise une probabilité de 1 au niveau du thalamus et du pallidum, définis d'après l'atlas de la « *CONN functional connectivity toolbox* » (Whitfield-Gabrieli and Nieto-Castanon, 2012). A l'inverse, une probabilité de 0 pour ces voxels a été appliquée à la SPM_TPM de substance blanche. Une segmentation de la substance grise avec new_TPM est présentée Figure 49, et comparée à la segmentation avec SPM_TPM.

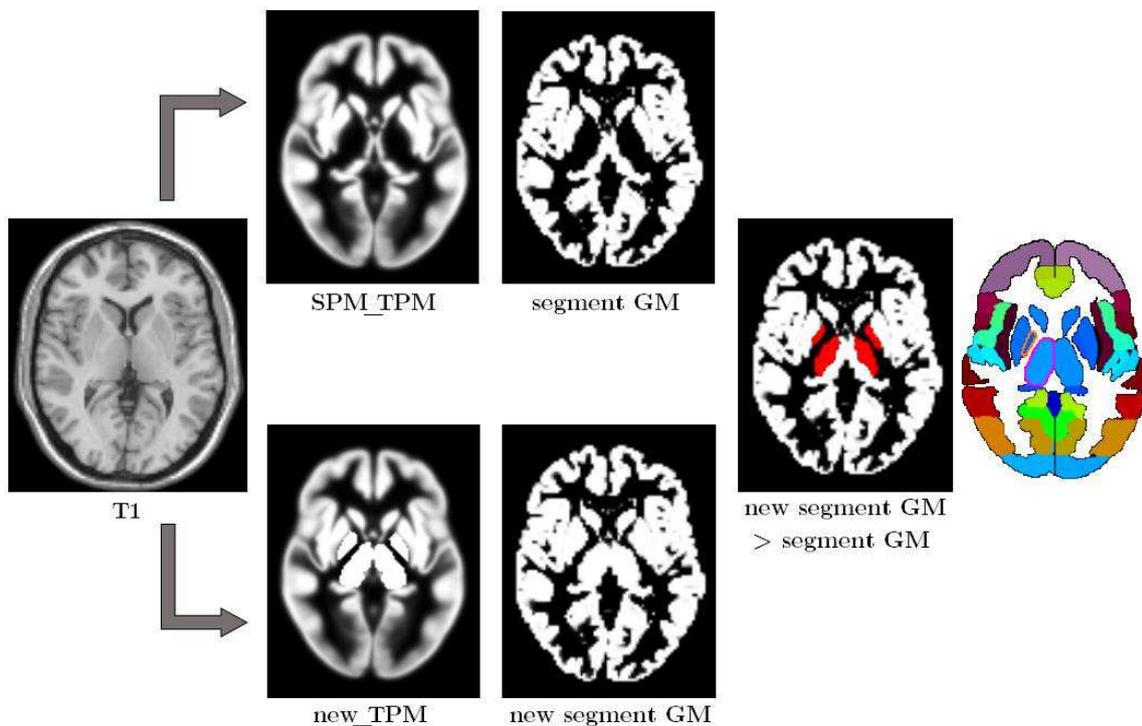


Figure 49. Proposition de nouvelle segmentation du thalamus et du pallidum. La substance grise est segmentée à partir d'une image pondérée en T1, avec la carte de probabilité classiquement utilisée (SPM_TPM, ligne du haut) et avec la nouvelle carte de probabilité (new_TPM, ligne du bas). Les résultats de la segmentation de la substance grise (respectivement segment GM et new segment GM) sont comparés par surimpression (new segment GM > segment GM, en rouge les voxels nouvellement segmentés). Pour référentiel, sur l'atlas CONN adjacent, le thalamus gauche est cerclé de rose et le pallidum d'orange.

Par ailleurs, Sara Lorio *et al.* ont publié récemment une étude d'amélioration de la classification automatique des structures sous-corticales (Lorio et al., 2016), avec leurs propres cartes de probabilité de tissu. Ces cartes sont nommées « Lorio_TPM » dans le présent travail.

Afin de quantifier les modifications apportées par la segmentation « new_TPM », une analyse volumétrique a été effectuée auprès de 19 volontaires sains et 13 patients avec altération chronique de la conscience. Les détails des sujets inclus dans l'analyse sont présentés dans la contribution 3 « Evaluation du contenu de conscience : protocole d'IRM fonctionnelle de traitement du langage avec charge émotionnelle graduée », page 126 pour les sujets sains et page 140 pour les patients. Pour chacun des sujets, la substance grise a été segmentée automatiquement à partir de l'image T1 grâce au logiciel SPM12 (Wellcome Trust Centre for Neuroimaging, www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm) implémenté sous Matlab R2016a (The Mathworks), et normalisée spatialement dans l'espace MNI. La segmentation a été effectuée avec SPM_TPM, Lorio_TPM et new_TPM, pour comparaison des méthodes. La substance grise segmentée a été binarisée avec un seuil de 0,5. Le volume des thalami et des pallidums ainsi segmentés a été mesuré par application de masques issus de l'atlas CONN, en comptabilisant le nombre de voxels de substance grise segmentée au sein de ces masques, et ce pour chacune des méthodes de segmentation. Les volumes ont été comparés avec le test U de Mann-Whitney.

La segmentation automatique de la substance grise a fourni des résultats aberrants chez trois des patients (P1, P2, P13). Les données de ces patients n'ont donc pas été incluses dans l'analyse volumétrique.

Les résultats de l'analyse volumétrique sont présentés Figure 50.

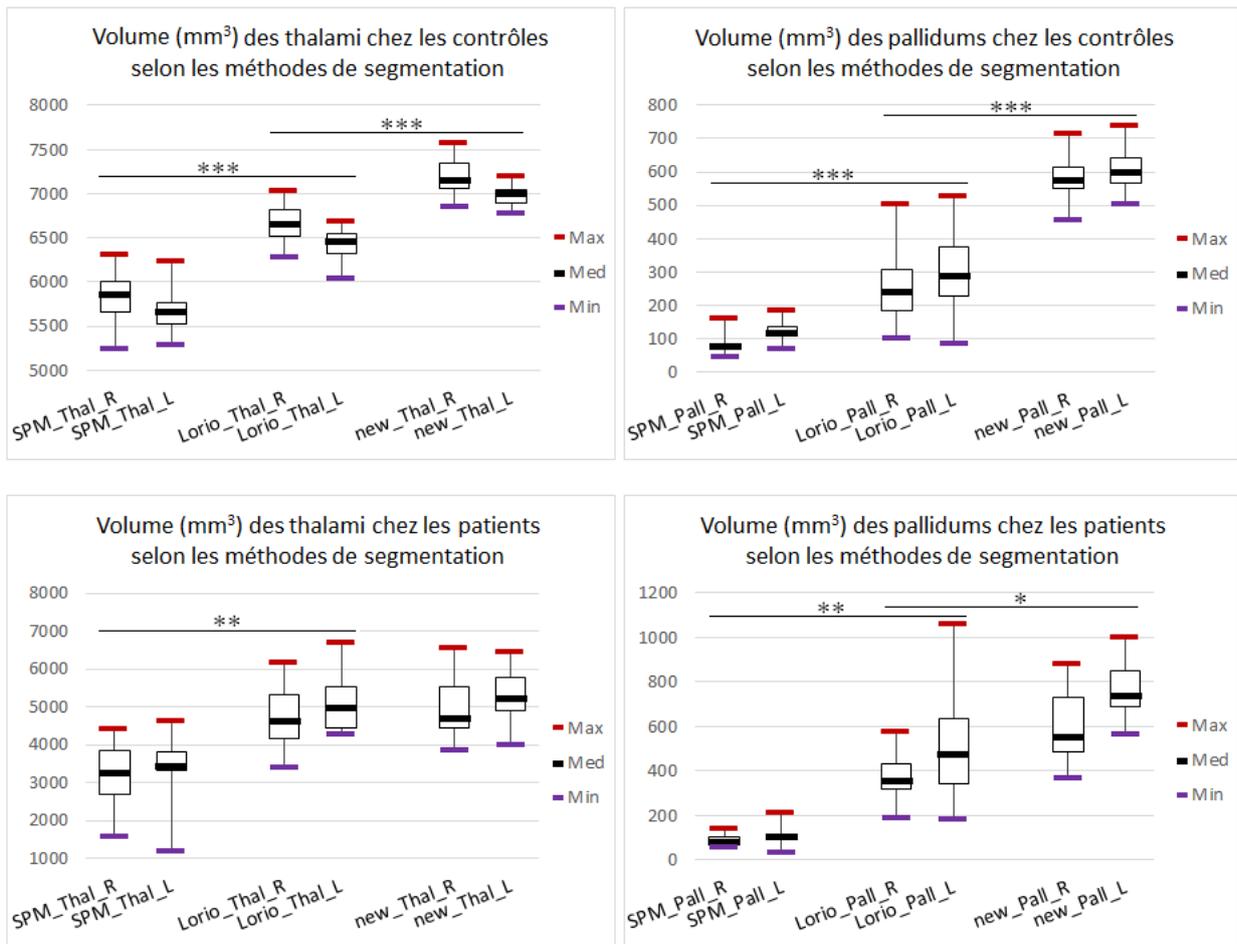


Figure 50. Volumes des thalami et des pallidums chez les contrôles (ligne du haut) et les patients (ligne du bas), selon les méthodes de segmentation : avec SPM_TPM, Lorio_TPM et new_TPM. Les rectangles correspondent aux 1^{er} et 3^{ème} quartiles ; le minimum (Min), la médiane (Med) et le maximum (Max) sont indiqués. Thal_R, thalamus droit ; Thal_L, thalamus gauche ; Pall_R, pallidum droit ; Pall_L, pallidum gauche. *** $p < 0,0001$; ** $p < 0,005$; * $p < 0,05$ (U de Mann-Whitney).

Chez les sujets contrôles, le volume des thalami et des pallidums segmentés avec new_TPM était significativement plus élevé que les volumes segmentés avec Lorio_TPM et SPM_TPM, que ce soit pour l'hémisphère droit ou gauche.

Chez les patients, le volume des pallidums segmentés avec new_TPM était significativement plus élevé que les volumes segmentés avec Lorio_TPM et SPM_TPM, que ce soit pour l'hémisphère droit ou gauche. Le volume des thalami segmentés avec new_TPM était significativement plus élevé que celui segmenté avec SPM_TPM, et n'était pas significativement différent de celui segmenté avec Lorio_TPM.

Le volume total des thalami droit et gauche de l'atlas CONN est de 20496 mm³. Dans le groupe de sujets sains, la moyenne des volumes des thalami segmentés était de 11487 mm³ avec SPM_TPM, soit 56% du volume total de l'atlas ; de 13010 mm³ avec

Lorio_TPM, soit 63% ; et de 14181 mm³ avec new_TPM, soit 69%. Dans le groupe de patients, la moyenne des volumes des thalami segmentés était de 6642 mm³ avec SPM_TPM, soit 32% du volume total de l'atlas ; de 9696 mm³ avec Lorio_TPM, soit 47% ; et de 10278 mm³ avec new_TPM, soit 50%.

Le volume total des pallidums droit et gauche de l'atlas CONN est de 3790 mm³. Dans le groupe de sujets sains, la moyenne des volumes des pallidums segmentés était de 205 mm³ avec SPM_TPM, soit 5% du volume total de l'atlas ; de 556 mm³ avec Lorio_TPM, soit 15% ; et de 1185 mm³ avec new_TPM, soit 31%. Dans le groupe de patients, la moyenne des volumes des pallidums segmentés était de 199 mm³ avec SPM_TPM, soit 5% du volume total de l'atlas ; de 884 mm³ avec Lorio_TPM, soit 23% ; et de 1363 mm³ avec new_TPM, soit 36%.

La segmentation avec new_TPM a ainsi permis de segmenter davantage de voxels appartenant aux thalami et aux pallidums, qui sont des structures sous-corticales d'intérêt pour ce travail de thèse. **Cette nouvelle méthode permettant une meilleure segmentation automatique de ces régions, c'est celle qui a été retenue pour l'analyse de connectivité fonctionnelle.**

4.2 Analyse de connectivité fonctionnelle

Des études en neuroimagerie fonctionnelle ont montré l'implication du réseau du mode par défaut (DMN) et du réseau exécutif central (CEN) dans la conscience interne et externe, respectivement (Demertzi et al., 2013; Heine et al., 2012). La bascule entre le DMN orienté vers le monde intérieur et le CEN orienté vers le monde extérieur serait assurée par le réseau de la saillance (SN) (Menon, 2015; Sridharan et al., 2008).

Il existe une dégradation de l'intra-connectivité fonctionnelle au sein de chacun de ces réseaux, chez les patients avec altération de la conscience. Une méta-analyse de l'activité cérébrale au repos chez des patients en état de conscience altérée a montré une diminution de l'activité au sein des régions du DMN (Hannawi et al., 2015). La diminution de la connectivité fonctionnelle intra-DMN est proportionnelle au degré d'altération de la conscience, c'est-à-dire qu'elle est plus dégradée chez les patients ENR que chez les patients ECM (Vanhaudenhuyse et al., 2010). La connectivité fonctionnelle intra-CEN est également diminuée chez les patients ENR (Demertzi et al., 2013). Une dégradation de la connectivité fonctionnelle au sein du SN est observée sous anesthésie suite à l'administration de propofol (Guldenmund et al., 2013) ou de kétamine (Bonhomme et al., 2016) et chez des enfants avec absences épileptiques (Luo et al., 2014). Chez les patients en état de conscience altérée, la connectivité fonctionnelle intra-SN est corrélée aux signes comportementaux de conscience, avec une connectivité réduite chez les patients ENR par rapport aux patients ECM, surtout entre le cortex cingulaire antérieur et l'insula antérieure gauche (Qin et al., 2015).

Pour ce qui est de l'inter-connectivité fonctionnelle entre ces réseaux, les interactions entre DMN et CEN sont dégradées en cas d'altération de la conscience (Boveroux et al., 2010; Long et al., 2016). Une diminution de la connectivité négative du DMN en fonction du niveau de conscience a été observée de manière bilatérale dans les voxels appartenant au cortex préfrontal dorsolatéral, au lobule pariétal inférieur, au sillon intrapariétal, au cortex occipito-temporal, au gyrus frontal médian et au lobule paracentral, à l'insula et au cuneus (Di Perri et al., 2016). Si l'activité au sein du DMN est corrélée négativement à celle du SN chez les sujets sains (Menon, 2015), il n'existe pas à notre connaissance d'étude spécifique de l'inter-connectivité entre le DMN et le SN chez des patients en état de conscience altérée.

Nous avons mené une étude d'intra- et inter-connectivité fonctionnelle des réseaux DMN, CEN et SN chez des patients avec altération chronique de la conscience. Nous nous sommes également intéressés à l'inter-connectivité fonctionnelle des thalami et pallidums avec ces réseaux. Les thalami et pallidums sont les cibles de l'étude de stimulation cérébrale profonde présentée dans la sixième contribution de ce travail de thèse.

4.2.1. Participants

Les sujets inclus dans l'étude de connectivité fonctionnelle sont les mêmes que ceux inclus dans l'étude d'IRMf de traitement du langage avec charge émotionnelle. Treize patients avec altération chronique de la conscience ont été inclus, dont 6 femmes, d'âge moyen $38 \text{ ans} \pm 14$. Les caractéristiques des patients sont présentées dans le **Tableau 2**, page 140. Dix-neuf sujets sains ont été inclus, dont 10 femmes, d'âge moyen $28 \text{ ans} \pm 10$.

4.2.2. Acquisition et traitement des données d'IRMf au repos

Les images ont été acquises sur un scanner IRM 3 Teslas (GE, Discovery MR750) avec une antenne tête à 32 canaux. Le bilan IRM comprenait une acquisition IRMf au repos (acquisition entrelacée de 48 coupes axiales contiguës, $TR = 3 \text{ s}$, $TE = 26 \text{ ms}$, flip angle = 90° , $FOV = 240 \text{ mm}$, taille de voxel résultante = $3,75 \times 3,75 \times 4 \text{ mm}$, total de 130 scans). Les paramètres d'acquisition de la séquence anatomique pondérée en T1 ont été décrits précédemment (Sontheimer et al., 2017), page 126.

Le décalage temporel d'acquisition des coupes était corrigé, ainsi que les mouvements. Après réalignement de l'image T1 sur l'image fonctionnelle moyenne, la segmentation automatique des différents tissus était effectuée en utilisant la carte de probabilité de tissu « new_TPM » validée précédemment (voir page 147). La segmentation automatique a échoué pour trois patients (P1, P2, P13), pour lesquels une segmentation manuelle a été effectuée. Les images fonctionnelles et anatomiques ont été normalisées dans l'espace MNI grâce à la procédure DARTEL (Ashburner, 2007), avec une résolution de $2 \times 2 \times 2 \text{ mm}$. Pour les trois patients chez qui cette procédure n'était pas possible à cause de l'échec de la segmentation automatique des tissus, les images ont été normalisées spatialement à partir de l'image fonctionnelle moyenne. Afin de minimiser les artefacts, les scans présentant une variation de l'intensité globale avec un seuil z au-delà de 4, et avec des paramètres de mouvement supérieurs à 2 mm et 2° , étaient exclus de l'analyse grâce à la boîte à outils ART (*Artifact detection Tools*, www.nitrc.org/projects/artifact_detect/).

L'analyse de connectivité fonctionnelle a été effectuée avec la version 17.f de la « *CONN functional connectivity toolbox* » (Whitfield-Gabrieli and Nieto-Castanon, 2012) implémentée sous Matlab R2016a (The Mathworks). Le DMN, le CEN, le SN, les thalami et les pallidums ont été définis à partir des atlas CONN. Le DMN y est constitué de 4 régions : le cortex préfrontal médian, la région du précuneus incluant cortex cingulaire postérieur et rétrospécial, et le cortex pariétal latéral droit et gauche. Le SN y est constitué de 7 régions : le cortex cingulaire antérieur, l'insula antérieure droite et gauche, le cortex préfrontal rostral droit et gauche, et le gyrus supramarginal droit et gauche. Le CEN y est constitué de 4 régions : le cortex préfrontal latéral droit et gauche, et le cortex pariétal postérieur droit et gauche. Les réseaux d'intérêt sont représentés Figure 51. Pour

chacun des réseaux un volume d'intérêt a été créé, regroupant l'ensemble des régions constituant le réseau.

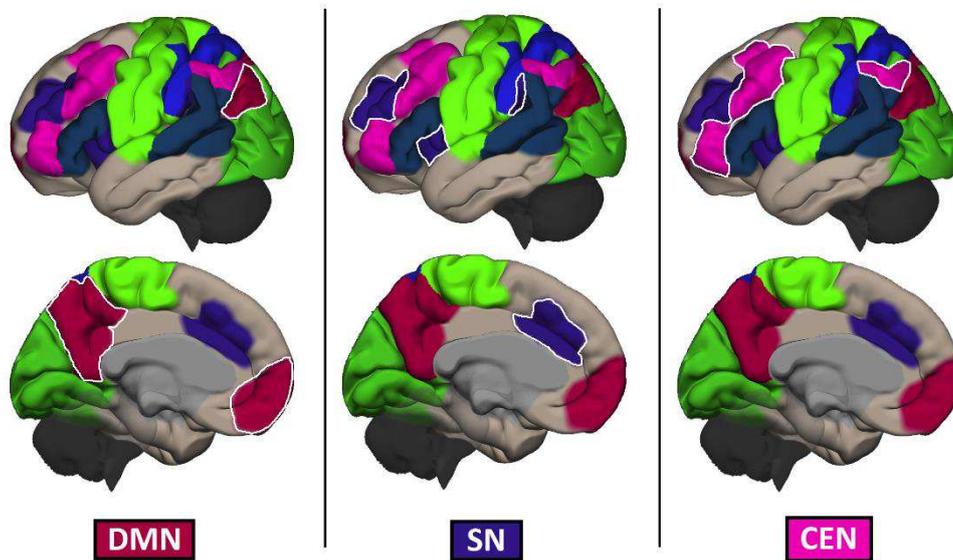


Figure 51. Vues latérale et médiane des réseaux d'intérêt issus de l'atlas CONN, pour l'analyse de connectivité fonctionnelle. Le réseau du mode par défaut (DMN) est représenté en bordeaux, le réseau de la saillance (SN) en indigo, et le réseau exécutif central (CEN) en rose. Voir le texte pour le détail des régions. D'après (Whitfield-Gabrieli and Nieto-Castanon, 2012).

Pour chacun des sujets, les ROIs ont été masquées par le volume de substance grise segmentée, afin de ne conserver que les voxels appartenant à la substance grise, dans laquelle est localisé le signal d'intérêt. Les fluctuations du signal de la substance blanche et du LCR ont été incluses comme facteurs confondants pour régression de la nuisance, ainsi que les paramètres de mouvement. L'âge des sujets a été intégré en covariable. Un filtre passe-bande [0,008 Hz – 0,09 Hz] a été appliqué.

L'intra- et l'inter-connectivité fonctionnelle ont été étudiées par analyse de corrélation bivariée région à région, avec application d'un seuil statistique $p < 0,05$ avec correction FDR. L'analyse d'inter-connectivité a été menée à partir des trois volumes d'intérêt des réseaux, et également à partir des 15 régions constituant ces réseaux. Les thalami droit et gauche ont été regroupés, après avoir vérifié qu'ils étaient bien connectés fonctionnellement entre eux, que ce soit chez les sujets sains et les patients. Il en a été de même pour les pallidums. Les deux groupes sujets sains et patients ont été comparés par un test de Student, avec application d'un seuil statistique $p < 0,05$ avec correction FDR.

Les résultats sont présentés pour le groupe de sujets sains et pour le groupe de patients. Le nombre restreint de patients ne permettait pas une analyse statistique par sous-groupe diagnostique (ENR, ECM- et ECM+).

4.2.3. Intra-connectivité au sein du DMN, du SN et du CEN

Les résultats de l'analyse d'intra-connectivité fonctionnelle sont présentés Figure 52.

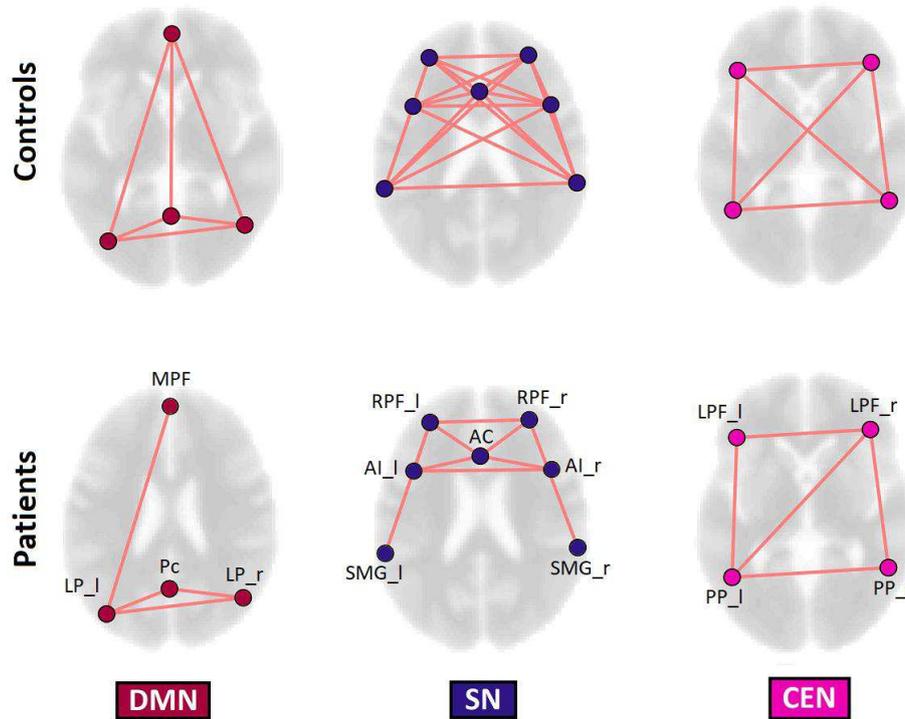


Figure 52. Intra-connectivité fonctionnelle au sein du réseau du mode par défaut (DMN), du réseau de la saillance (SN) et du réseau exécutif central (CEN) chez les sujets sains (ligne du haut) et les patients. Les corrélations positives sont indiquées par les arêtes rouges ($p < 0,05$ avec correction FDR). DMN : MPF, cortex préfrontal médian ; Pc, région du précuneus incluant cortex cingulaire postérieur et rétrosplénial ; LP_r et LP_l, cortex pariétal latéral droit et gauche, respectivement. SN : AC, cortex cingulaire antérieur ; AI_r et AI_l, insula antérieure droite et gauche ; RPF_r et RPF_l, cortex préfrontal rostral droit et gauche ; SMG_r et SMG_l, gyrus supramarginal droit et gauche. CEN : LPF_r et LPF_l, cortex préfrontal latéral droit et gauche ; PP_r et PP_l, cortex pariétal postérieur droit et gauche.

Comme attendu, dans le groupe de sujets sains chaque région au sein du DMN était connectée fonctionnellement à l'ensemble des autres régions du réseau. Il en était de même au sein du SN et du CEN.

Dans le groupe de patients avec altération chronique de la conscience, l'intra-connectivité fonctionnelle était dégradée au sein du DMN, du SN et du CEN, comme cela a été observé dans de précédentes études (Demertzi et al., 2013; Qin et al., 2015; Vanhaudenhuyse et al., 2010).

Les différences observées entre les deux groupes étaient significatives. Les résultats de la comparaison inter- groupes sont présentés dans l'Annexe 3, page 218.

Il est intéressant de noter qu'au sein du DMN, une perte de connectivité entre le cortex préfrontal médian et la région du précuneus incluant cortex cingulaire postérieur et rétrosplénial a été observée dans le groupe de patients. Cela va dans le sens de ce qui avait été observé par Stein Silva et al. chez des patients en phase aigüe, à savoir que la préservation de la connectivité au sein du DMN entre le cortex préfrontal médian et le cortex cingulaire postérieur serait en faveur d'une évolution avec récupération de la conscience (Silva et al., 2015).

Le caractère innovant de cette étude repose sur l'analyse de l'inter-connectivité entre ces trois réseaux, les thalami et les pallidums.

4.2.4. Inter-connectivité des DMN, SN, CEN, thalami et pallidums

Les résultats de l'analyse d'inter-connectivité des DMN, SN, CEN, thalami et pallidums sont présentés Figure 53.

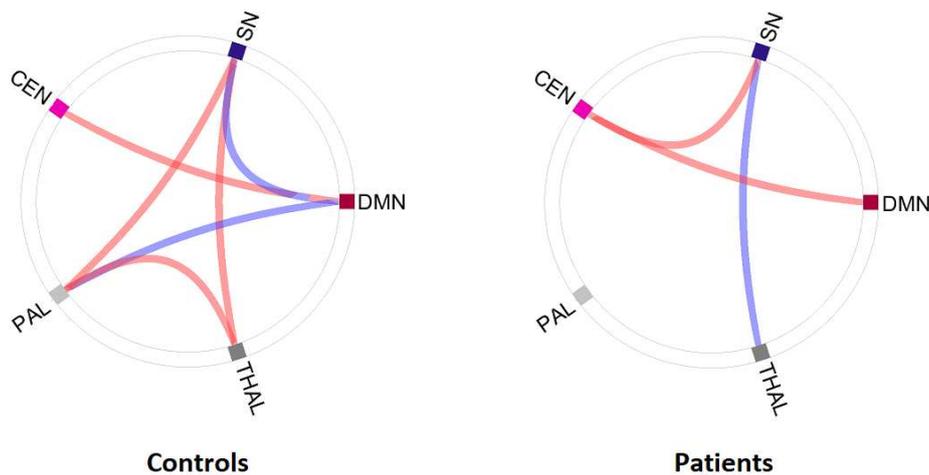


Figure 53. Représentation circulaire de l'inter-connectivité entre réseau du mode par défaut (DMN), réseau de la saillance (SN), réseau exécutif central (CEN), thalami (THAL) et pallidums (PAL), chez les sujets sains (à gauche) et les patients. Les corrélations positives sont indiquées par les arêtes rouges, les corrélations négatives par les arêtes bleues ($p < 0,05$ avec correction FDR).

Dans le groupe de sujets sains, l'anti-corrélation entre le DMN et le SN décrite dans la littérature a été retrouvée. L'activité du DMN était également anti-corrélée à celle des pallidums, et corrélée à celle du CEN. L'activité du SN était corrélée positivement à celle des pallidums et à celle des thalami. Les pallidums et thalami étaient connectés fonctionnellement.

Dans le groupe de patients avec altération chronique de la conscience, une perte de l'anti-corrélation entre le DMN et le SN a été observée, ainsi que de l'anti-corrélation du DMN avec les pallidums. La corrélation positive entre l'activité du DMN et celle du CEN

était présente. La connectivité fonctionnelle entre pallidums et thalami était abolie, tout comme la connectivité entre le SN et les pallidums. La corrélation entre l'activité du SN et celle des thalami était inversée, puisque négative.

Les différences observées entre les deux groupes étaient significatives. Les résultats de la comparaison inter- groupes sont présentés dans l'Annexe 3, page 218.

Le détail des interactions fonctionnelles entre le DMN et le SN est présenté Figure 54. Chez les sujets sains, une anti-corrélation de chacune des régions du DMN avec le SN était observée. Chez les patients, une corrélation positive était observée entre le cortex préfrontal médian du DMN et des régions du SN, le cortex préfrontal rostral droit et gauche, l'insula antérieure droite et le gyrus supramarginal droit.

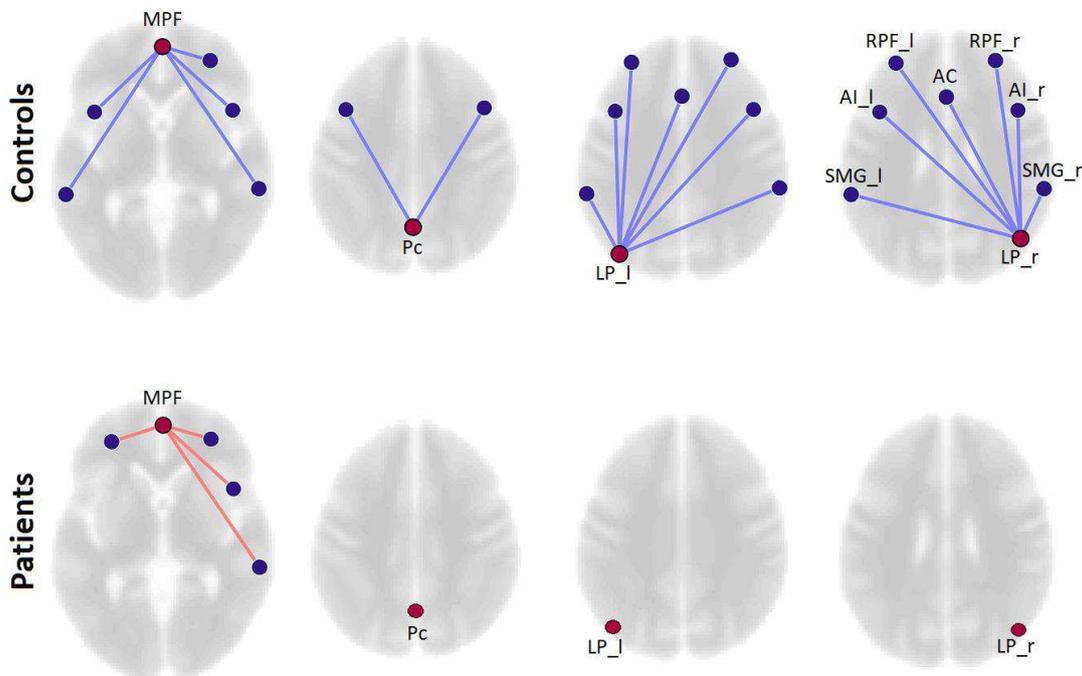


Figure 54. Inter-connectivité fonctionnelle entre les régions du réseau du mode par défaut (DMN, en bordeaux) et les régions du réseau de la saillance (SN, en indigo) chez les sujets sains (ligne du haut) et les patients. Les corrélations positives sont indiquées par les arêtes rouges, les corrélations négatives par les arêtes bleues ($p < 0,05$ avec correction FDR). Voir Figure 52 pour les abréviations.

Le SN assurerait la bascule entre la conscience interne sous-tendue par le DMN et la conscience externe sous-tendue notamment par le CEN (Menon and Uddin, 2010). L'altération de la connectivité entre le SN et le DMN pourrait être à l'origine d'un défaut de bascule entre la conscience interne et la conscience externe, chez les patients en état de conscience altérée. Les interactions du cortex préfrontal médian avec le SN semblent être particulièrement dégradées chez les patients.

Une corrélation positive a été observée entre l'activité du DMN et l'activité du CEN, chez les sujets sains et les patients. Cela peut sembler paradoxal dans la mesure où ces réseaux respectivement tournés vers le monde intérieur et vers le monde extérieur ne fonctionnent théoriquement pas simultanément, cependant cette corrélation positive a déjà été observée chez des sujets sains (voir par exemple (Levar et al., 2019)).

Le détail des interactions fonctionnelles entre les thalami, les pallidums et les régions appartenant aux réseaux DMN, SN et CEN est présenté Figure 55.

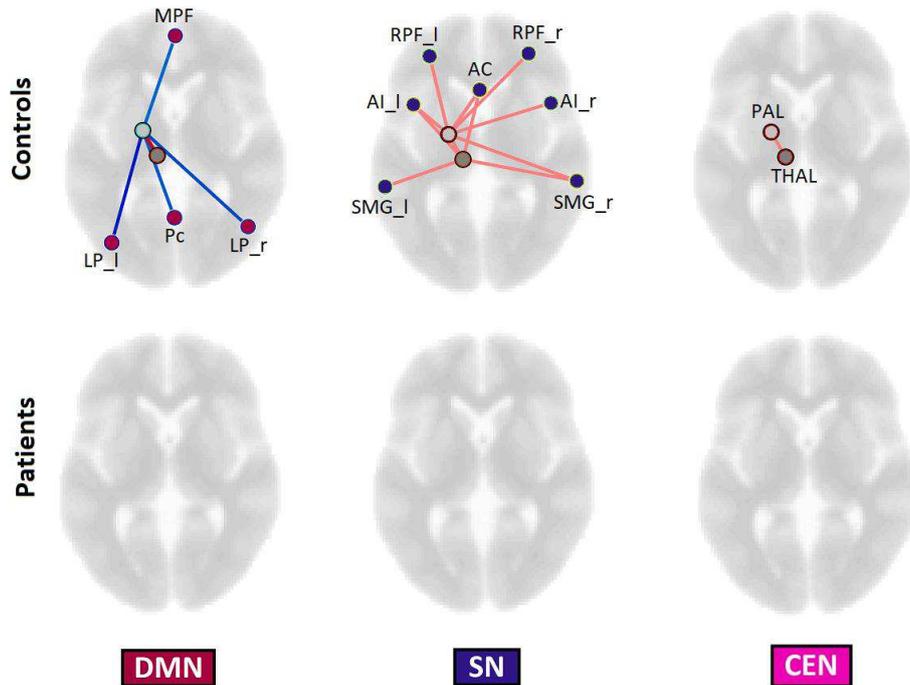


Figure 55. Inter-connectivité fonctionnelle entre les pallidums (PAL, en gris clair), les thalami (THAL, en gris foncé) et les régions du réseau du mode par défaut (DMN), de la saillance (SN) et central exécutif (CEN) chez les sujets sains (ligne du haut) et les patients. Les corrélations positives sont indiquées par les arêtes orangées, les corrélations négatives par les arêtes bleues ($p < 0,05$ avec correction FDR). Voir Figure 52 pour les abréviations.

Dans le groupe de sujets sains, les pallidums étaient connectés fonctionnellement aux thalami, à l'ensemble des régions du DMN (corrélation négative) et à 6 des 7 régions du SN (corrélation positive). Pallidums et thalami n'étaient pas connectés fonctionnellement aux régions du CEN.

Dans le groupe de patients, aucune connexion fonctionnelle n'a été observée entre les pallidums et thalami, et les régions appartenant aux réseaux DMN, SN et CEN. Si l'on distingue thalamus droit et thalamus gauche, une corrélation négative est retrouvée entre le thalamus gauche et le cortex cingulaire antérieur appartenant au SN.

L'altération de la connectivité fonctionnelle observée chez les patients entre les thalami, les pallidums et les réseaux corticaux SN et DMN pourrait être rapprochée de

l'hypothèse du « modèle du mésocircuit », selon laquelle une altération au sein du circuit cortico-striatopallido-thalamo-cortical serait caractéristique d'un trouble de la conscience postlésionnel (Schiff, 2010). En 2016, une étude de la connectivité structurelle entre le DMN et les structures sous-corticales du mésocircuit (striatum, pallidum, thalamus) a montré que l'altération de la conscience chez des patients cérébrolésés était associée à une altération des fibres cortico-corticales (connexions au sein du DMN) et cortico-subcorticales (connexions entre le DMN et les régions sous-corticales), alors que la connectivité structurelle entre les structures sous-corticales était préservée (Lant et al., 2016).

Pour compléter cette étude de connectivité fonctionnelle, une analyse de la connectivité structurelle faisceau par faisceau est en cours. L'intégrité des faisceaux corticaux longue distance et du circuit cortico-striatopallido-thalamo-cortical sera évaluée.

Etant donné la différence d'effectif entre le groupe de sujets sains et le groupe de patients (respectivement 19 et 13 sujets), une analyse complémentaire auprès de 13 sujets sains a été menée, pour vérifier que les différences observées chez les patients n'étaient pas dues à la différence d'effectif. Les résultats obtenus chez les 13 sujets sains étaient qualitativement identiques à ceux obtenus chez les 19 sujets sains. Inclure davantage de patients pourra néanmoins permettre de distinguer les patients ENR des patients ECM, et d'étudier d'éventuelles différences entre ces sous-groupes.

Chercher à caractériser des marqueurs de l'altération chronique de l'état de conscience est une étape essentielle pour mieux comprendre les mécanismes à l'origine de cette altération. Cette étape est nécessaire, dans le cadre de la recherche clinique tournée vers le patient, pour alimenter la réflexion sur de nouvelles propositions thérapeutiques, quasi inexistantes à l'heure actuelle. Plusieurs pistes de prise en charge thérapeutique ont cependant été soulevées, nous en présentons une revue dans la contribution suivante.

Enfin, les patients P1 à P5 ont été inclus dans une étude des comportements conscients sous stimulation cérébrale profonde, présentée dans la sixième contribution, page 174.

5. Etude d'amélioration de l'état de conscience : revue des études cliniques

Il n'existe pas, à ce jour, de recommandation officielle de prise en charge thérapeutique pour les patients cérébrolésés lourds en état de conscience altérée. Des études ont soulevé plusieurs pistes de propositions thérapeutiques. Nous en présentons une revue de la littérature intitulée « Electrical Modulation of Neuronal Networks in Brain-Injured Patients with Disorders of Consciousness: A Systematic Review », publiée dans les « *Annales Françaises d'Anesthésie et de Réanimation* » (Lemaire et al., 2014). Cette revue de la littérature, axée sur les études de stimulation cérébrale profonde (DBS, *deep brain stimulation*) publiées entre 1968 et 2010, présente également brièvement d'autres propositions thérapeutiques, comme les traitements pharmacologiques, les programmes de stimulation sensorielle, la stimulation électrique des colonnes dorsales de la moelle épinière, du nerf vague et du nerf médian, ainsi que la stimulation magnétique transcrânienne.



Anarlf meeting

Electrical modulation of neuronal networks in brain-injured patients with disorders of consciousness: A systematic review^{☆,☆☆}



Modulation électrique de réseaux neuronaux de patients cérébro-lésés avec trouble de la conscience : revue de la littérature

J.-J. Lemaire^{a,*,b}, A. Sontheimer^{a,b}, H. Nezzar^{a,c}, B. Pontier^{a,d}, J. Lauté^e, B. Roche^a,
T. Gillart^{a,f}, J. Gabrillargues^{a,g}, S. Rosenberg^{a,h}, C. Sarret^{a,i}, F. Feschet^a,
F. Vassal^{a,j}, D. Fontaine^{a,k}, J. Coste^{a,b}

^a IGCNC - EA 728, Image-Guided Clinical Neuroscience and Connectomics, université d'Auvergne, Clermont université, hôpital Gabriel Montpied, 2^e étage, HC; 58, rue Montalembert, 63003 Clermont-Ferrand, France

^b Service de neurochirurgie, hôpital Gabriel-Montpied, CHU Clermont-Ferrand, 58, rue Montalembert, 63003 Clermont-Ferrand, France

^c Service d'ophtalmologie, hôpital Gabriel-Montpied, CHU Clermont-Ferrand, 58, rue Montalembert, 63003 Clermont-Ferrand, France

^d Service de médecine physique et de réadaptation, hôpital Gabriel-Montpied, CHU de Clermont-Ferrand, 58, rue Montalembert, 63003 Clermont-Ferrand, France

^e Service de médecine physique et de réadaptation, hospices civils de Lyon, 3, quai des Célestins, BP 2251, 69229 Lyon cedex 02, France

^f Service de réanimation médico-chirurgicale, hôpital Gabriel-Montpied, 58, rue Montalembert, 63003 Clermont-Ferrand, France

^g Unité de neuroradiologie, hôpital Gabriel-Montpied, 58, rue Montalembert, 63003 Clermont-Ferrand, France

^h Unité d'électroencéphalographie et d'exploration fonctionnelle en neurologie, hôpital Gabriel-Montpied, 58, rue Montalembert, 63003 Clermont-Ferrand, France

ⁱ Service de neuropédiatrie, hôpital Gabriel-Montpied, CHU de Clermont-Ferrand, 58 rue Montalembert, 63003 Clermont-Ferrand, France

^j Service de neurochirurgie, CHU de Saint-Étienne, 42055 Saint-Étienne, France

^k Service de neurochirurgie, CHU de Nice, 06006 Nice cedex 1, France

ARTICLE INFO

Keywords:

Deep brain stimulation
Consciousness
Thalamus
Neuromodulation
Brain injury

Mots clés :

Stimulation cérébrale
Conscience
Thalamus
Neuromodulation
Dommages cérébraux

ABSTRACT

Six clinical studies of chronic electrical modulation of deep brain circuits published between 1968 and 2010 have reported effects in 55 vegetative or minimally conscious patients. The rationale stimulation was to activate the cortex through the reticular-thalamic complex, comprising the tegmental ascending reticular activating system and its thalamic targets. The most frequent intended target was the central intralaminar zone and adjacent nuclei. Hassler et al. also proposed to modulate the pallidum as part of the arousal and wakefulness system. Stimulation frequency varied from 8 Hz to 250 Hz. Most patients improved, although in a limited way. Schiff et al. found correlations between central thalamus stimulation and arousal and conscious behaviours. Other treatments that have offered some clinical benefit include drugs, repetitive magnetic transcranial stimulation, median nerve stimulation, stimulation of dorsal column of the upper cervical spinal cord, and stimulation of the fronto-parietal cortex. No one treatment has emerged as a gold standard for practice, which is why clinical trials are still on-going. Further clinical studies are needed to decipher the altered dynamics of neuronal network circuits in patients suffering from severe disorders of consciousness as a step towards novel therapeutic strategies.

© 2013 Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar). Published by Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

R É S U M É

Six études cliniques de modulation électrique chronique de circuits cérébraux profonds, publiées entre 1968 et 2010, ont rapporté des effets chez 55 patients, végétatifs ou en état de conscience minimale. Le rationnel de stimulation était d'activer le cortex par le complexe réticulo-thalamique comprenant le système réticulaire activateur ascendant tegmental et ses cibles thalamiques. La cible la plus fréquemment visée était la zone centrale intra laminaire du thalamus et les noyaux adjacents. Hassler et al. ont aussi proposé de moduler le pallidum, partie du système d'éveil et de vigilance. La fréquence de

[☆] French NeuroAnesthesia and Intensive Care society Meeting, Paris, November 2013, 21st and 22nd: "The acutely brain-injured patient: consciousness and neuroethic".

^{☆☆} This article is published under the responsibility of the Scientific Committee of the "35^e Journée de l'Association des neuro-anesthésistes réanimateurs de langue française" de la SFAR. The editorial board of the *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation* was not involved in the conception and validation of its content.

* Corresponding author.

E-mail address: jjlemaire@chu-clermontferrand.fr (J.-J. Lemaire).

stimulation variait de 8 Hz à 250 Hz. La plupart des patients se sont améliorés, bien que de manière limitée. Schiff et al. ont démontré un lien entre l'apparition de comportements d'éveil et conscients et stimulation du thalamus central. D'autres traitements ont pu améliorer cliniquement le patient : médicaments, stimulation magnétique transcrânienne répétée, stimulation du nerf médian, stimulation des cordons postérieurs de la moelle cervicale et stimulation du cortex frontopariétal. Aucun traitement n'a été validé pour la clinique courante, d'où la réalisation d'études cliniques, enregistrées, en cours. De nouvelles études sont nécessaires pour décrypter les altérations de la dynamique des circuits neuronaux chez des patients souffrant de troubles de la conscience sévères, permettant ainsi de proposer de nouvelles stratégies thérapeutiques.

© 2013 Société française d'anesthésie et de réanimation (Sfar). Publié par Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

Deep brain stimulation (DBS) is a validated treatment for severe symptoms refractory to optimal drug trials. It involves modulating altered neuronal brain circuits by chronic electric stimulation, placing electrodes in the brain, in thalamic nuclei or basal ganglia. The DBS story highlights the tortuous route taken by the medical community to assimilate the technique [1]. Be that as it may, DBS is now proposed as a way to alleviate extrapyramidal motor disorders such as tremor, dyskinesia, rigidity and dystonia [2–4], and research is on-going to explore or validate further indications such as depression, obsessive compulsive disorder, pain, obesity, anorexia and epilepsy [5–7].

The aim of DBS in patients with severe post-brain injury disorders of consciousness is to restore communication and goal-directed behaviour. However, DBS brings a number of challenges: we do not yet master all the aspects of the brain networks engaged in consciousness processing, and there is the hypothesis that DBS could overdrive neuron activity promoting plasticity within residual, partially damaged, and also undamaged but dysfunctional, circuits. Injury involves multiple mechanisms that are often combined, such as trauma, haemorrhage, ischemia, epilepsy, hydrocephalus and anoxia, and so prospective patients liable to benefit from DBS for severe, chronic or sometimes long-term disorders of consciousness fall into a wide range of individual phenotypes. Consciousness disorders follow a clinical progression of recovery: coma, where the eyes remain closed; vegetative state, where the eyes open but there is no observable conscious goal-directed behaviour; and minimally conscious state (MCS), where the patient shows inconsistent but discernible evidence of consciousness [8]. Emergence from MCS is achieved when the patient fully communicates, whatever the severity of the remaining disability [9]. The European Task Force on Disorders of Consciousness recently passed a proposal rename persistent vegetative state as *unresponsive wakefulness syndrome* [10]. The Liège group, which participates actively in defining these clinical states, has proposed two MCS subcategories [11]: MCS+, patients following commands, intelligible verbalization and gestural or verbal yes/no responses, and MCS–, patients demonstrating pursuit eye movement, ability to localize (and orient) noxious stimuli, and appropriate movements or affective behaviours. There is also a growing body of evidence that we can learn more about consciousness-related brain function from functional magnetic resonance imaging (fMRI) than from clinical observation (see [12] for a review). This new ability to explore covert behaviours combined with recent advances in neural correlates is expected to yield further insight into the phenomenology of consciousness applied to clinical phenotypes [13]. On-going research hopes to decipher the intimate mechanisms and circuits supporting the emergence of consciousness.

The goal of this systematic review is to summarize key data from all the clinical DBS trials that aimed to alleviate post-brain injury disorders of consciousness – three case reports [14–16], two observational series [17–21] and one crossover study [22] published between 1968 and 2010. The thalamus, tegmentum

and pallidum were targeted for electrode implantation (Table 1) as the thalamus and tegmentum belong to the reticular-thalamic activating complex involved in arousal and consciousness [23–25] and as pallidum stimulation provokes arousal in cats and human [15,26]. Methodology and results are given for each series, and discussion is consolidated in an attempt to propose realistic medical perspectives.

1. The literature from 1968 to 2010

McLardy et al. [14] reported the very first case of DBS in 1968, in a vegetative 19-year-old male, implanted about 8 months after head injury. They intended to place one electrode in the intralaminar thalamic nuclei and the reticular formation of the midbrain, in the left hemisphere. Stimulation frequency was 250 Hz. Only the effects of the midbrain contacts were reported: left orientation of the head, movements of the left hand, and slight modifications of the electroencephalogram (EEG). The electrode was removed one month later. The patient died of infectious disease two years later, and the autopsy showed that the electrode went through the thalamus, crossing the rostral nucleus *reticularis*, ventral anterior nucleus, paracentral nucleus and centromedian parafascicular nucleus complex (CMPF), then through the red nucleus to reach the reticular formation of the lower midbrain and terminating in the raphe tegmental area (Table 1). The lesions predominated within the right-hemisphere cortex and the left and right thalamus.

Hasler et al. [15] then published a DBS case in 1969 of a 26-year-old male implanted about 5 months after head injury. The patient was in vegetative state, and sleep-waking cycles were clinically observed. The terms *apallic patient*, *coma vigil* and *akinetism* were used due to the apparent loss of neocortical function, no reproducible evidence of intentional behaviour, and the fact the patient did not speak [27]. He was stimulated bilaterally – the intention was to place the left electrode in the anterior thalamus and the right electrode in the pallidum. Unilateral-acute, low-frequency (left electrode, 50 Hz; right electrode, 8 Hz), 15-minute stimulations 3 to 4 times per day provoked eyelid and eye movements with a post effect up to 20 sec. Stimulation of the right pallidum was associated with sporadic contralateral arm movements, and bilateral acute stimulations provoked stronger effects plus head movements following the eyes. Convulsive seizures sometimes occurred during thalamic stimulations up to 100 Hz. The patient improved during the 19-day follow-up, showing apparently purposeful gaze and mimics, left arm and leg movements, head movements sometimes oriented toward relatives and unintelligible vocalization after tracheotomy removal. EEG frequencies increased during acute thalamic stimulation, especially under thalamic and pallidal bilateral acute stimulation. The electrodes were removed when broken. At the end of the 19-day follow-up, EEGs showed a reduction of right-left asymmetry and an abolished left delta focus.

Table 1
Targeting and location of electrodes implanted in patients suffering from severe disorders of consciousness post-brain injury.

Study			Intended location	Anatomic target	Electrode location
Year	Patients	Hemisphere			
McLardy et al., 1968	1	Unilateral left	Intralaminar nuclei and mesencephalic reticular formation		Neuropathology: left electrode was located in the rostral nucleus reticularis, ventral anterior nucleus, paracentral nucleus and centromedian parafascicular nucleus complex (CMPf), then traversed the red nucleus to reach the reticular formation of the lower midbrain terminating in the raphe tegmental
Hassler et al., 1969	1	Left	Anterior central thalamus	Sagittal diagram of thalamus, 6.5 mm from midline; Schaltenbrandt & Bailey atlas	Tip in the base of the ventral anterior thalamic nucleus (Lpo. i) and thalamic fascicle (H1). The other contact is located in the upper part of VA belonging to Lpo.'s
		Right	Pallidum		
Sturm et al., 1979	1	Left	Nucleus <i>reticulatus polaris thalami</i>		Neuropathology: left electrode was located in the ventricular foramen touching the anteromedial aspect of the thalamus at the nucleus <i>reticulatus polaris thalami</i>
		Right	Rostral part of the <i>lamella medialis thalami</i>		
Cohadon et al., 1985	6	Unilateral right	Centromedian nucleus of the thalamus	Atlas by Talairach et al.	n.a.
Tsubokawa et al., 1990	2	n.a.	Nucleus <i>cuneiformis</i> of the mesencephalic reticular formation	Dorsal part of the nucleus <i>ruber</i> and ventral part of the deep layer of the superior colliculus according to Olszewski and Baxter atlas	n.a.
Yamamoto et al., 2003–2010	6 26 (18 new)		Centromedian parafascicular nucleus complex of the non-specific thalamus	Posterior, 7–9 mm; lateral, 5–6 mm; height, 0–1 mm; anterior commissure – posterior commissure landmarks	n.a.
Cohadon et al., 1993	25 (19 new)	Unilateral right		Talairach et al. atlas	n.a.
Schiff et al., 2007	1	Bilateral	In the anterior intralaminar thalamic nuclei and adjacent paralaminar regions of thalamic association nuclei. Each of the four individual contacts were located within the central lateral nucleus, paralaminar regions of the median dorsalis, and the posteromedial aspect of the centromedian parafascicularis nucleus complex. maximised coverage of thalamic regions with strong calbindin protein staining		MRI control: thalamus DBS-EEG evoked potentials showed that the right electrode was more lateral, the superior contact being close to somatosensory relay nuclei

n.a.: not available.

Sturm et al. [16] reported a DBS case in 1979 of a 68-year-old male implanted about 1 month after the rupture of a basilar artery aneurysm and surgical clipping. The patient was likely vegetative. He was stimulated bilaterally within the thalamus – the intention was to place the left electrode in the nucleus *reticulatus polaris thalami* and the right electrode in the rostral part of the *lamella medialis thalami*. Only the left electrode was tested at chronic levels, as there was no clinical effect with the right electrode. 50-Hz stimulation was performed daily for 10 min every hour. Acute effects were observed with a long post effect up to 10 min: transitory respiratory arrest at 8–10 Volts, peristaltic activity and purposeful responses (showing the tongue, lifting the arm and leg) at 6–7 volts. During the four weeks of stimulation, the patient improved toward verbal contact, sitting in a chair, oral feeding, and sleep-waking periods, with improved general status (body temperature, pulmonary infection resolved). Persistent non-reactive alpha EEG activity shifted to a less monotonous activity with theta and delta waves. The patient died of unreported cause two months after hospitalization. The neuropathology findings showed extended ischemic basal lesions from tegmentum to striatum, thalamus and hypothalamus, and the tip of the left electrode was located in the ventricular foramen touching the anteromedial aspect of the thalamus at the nucleus *reticulatus polaris thalami*.

Cohadon et al. [17,18] published reports in 1984 and 1985 on the first series of 6 vegetative patients implanted 6 to 15 months after traumatic brain injury. Electrodes were intended to be placed in the centromedian nucleus of the right thalamus. Three patients showed no improvement during a 2-month DBS period, the electrodes were removed, and no further improvement was noted up to 2.5 years after the DBS trial. Three patients showed improvements inside 2 months: oral feeding, reduced pulmonary infection and bronchial secretion, limited goal-behaviour (at 2 to 4 weeks post-implant), slight improvement in tonic disturbance. The Bordeaux-based team then reported the whole series of 25 (23 trauma) neurovegetative patients in 1993 [19]. In the wake of the first series [17,18], they considered non-response after DBS could be an argument for definitive chronic vegetative status, and so after securing national ethical review board approval, they continued to implant patients, starting at the 3rd month post-injury in cases showing no clinical evolution. Intended target was slightly different, as this time they aimed for the CMPf. Electrical stimulation was performed continuously from 8 a.m. to 8 p.m., at 50 Hz, after titration, i.e. determination of the voltage value just under the current triggering adverse effects, including reinforced hypertonic reactions. The period of observation was set at 2 months, after which DBS was stopped and the material was removed if there was no recorded improvement. Follow-up ranged from 1 to 12 years. The team assessed clinical evolution using two institutional functional scales – an early score and a late score. The early evaluation score, from 0 to 28, comprised 4 sub-scores:

- vital signs, from 0 (hyperthermia, gastrostomy and bronchial hypersecretion) to 7 (normothermia, liquid deglutition, and no respiratory disturbance);
- arousal and communication, from 0 (no eye opening) to 7 (verbal responses);
- muscular tonus, from 0 (head and trunk hypotonia, major limb hypertonia, and more than 4 hypertonic crises per day) to 7 (sitting without help, normal limb tonus, and no tonic crises);
- motility, from 0 (zero motility) to 7 (emotional mimics and elaborate goal-oriented movements).

The late evaluation score, from 0 to 28, also comprised 4 sub-scores:

- daily life, from 0 (no sphincter control, entirely dependent on feeding assistance and lack of initiative) to 7 (diurnal sphincter control, no feeding assistance, and autonomy initiatives);
- cognitive status, from 0 (no language, memory or reasoning) to 7 (normal language, memory, reasoning);
- axial motility, from 0 (bedridden) to 7 (able to walk);
- goal-directed movement, from 0 (tetraplegia) to 7 (normal).

The global early-plus-late functional score thus ranged from 0 to 56. The team also measured the final handicap using two more institutional scales: the neurological score capturing verbal communication, cognitive functions and autonomy, and the reinsertion score capturing environment and activities of daily living. Thirteen (out of 25; 52%) patients demonstrated significant improvement in global functional score between 2 weeks and 2 months after DBS was started. The average global functional score of the 13 responders progressively increased from 10 to 40, with each sub-score showing parallel improvements, whereas the 12 non-responders remained at about 10. The responders were significantly slightly younger (17.8 vs. 28 year-old). All the responders became communicative. They measured concentration of brain metabolites in cerebrospinal fluid in 3 patients, and found that 5-Hydroxyindoleacetic acid (5-HIAA; serotonin metabolite) and met-enkephalin (opioid growth factor) increased from a few hours after starting DBS-on periods and even post-DBS-on period in one case. The long-term final handicap of the 13 responders was as follows: verbal communication was slow (8 patients), cognitive functions were severely (6 patients) or moderately (4 patients) damaged, and most were severely handicapped (8 patients in a wheelchair, 8–9 patients needing assistance, and 12 patients qualified as dependent). Four non-responders and two responders died during follow-up. Of the 11 responders who survived, 10 had severe handicap and one had moderate handicap (according to Glasgow Outcome Score). They did not find electrophysiological retrospectively predictive factors of good outcome, and 24-h quantitative EEG under DBS improved before clinical improvement [28].

Tsubokawa et al. [20] reported a DBS series in 1990 of 8 patients (4 traumas, 3 strokes, 1 anoxia; aged 22 to 75 years old; 5 males) implanted 6 months after primary cerebral injury. The intention was to place electrodes in the nucleus *cuneiformis* of the mesencephalic reticular formation (2 cases) and the CMPf of the non-specific thalamus (6 cases). The paper does not detail whether DBS was uni- or bilateral. Stimulation at 50 Hz was performed 2 hours, per day in 30-min periods. Clinical assessment was based on the institutional prolonged coma score (PCS), ranging from 1 (alive with spontaneous respiration) to 10 (verbal response). Prior to DBS, the 8 patients had a PCS ranging from 2 to 4, i.e. spontaneous movement of extremities, and so were likely vegetative or MCS. A PCS increase to at least 8 (i.e. producing sounds) was considered excellent, to 5, i.e. pursuit eye movement, was considered slightly effective, and stagnant at <5 was ineffective. Acute effects were described in these 8 patients: open eyes with dilated pupils, open mouth and meaningless vocalization, slight increase in blood pressure and EEG arousal patterns. Other biological changes were also reported: suppression of intracranial pressure A waves and increased cerebral blood flow (10–72%), metabolic rate of oxygen (10–40%) and glucose uptake (200–300%) measured by PET imaging (using $^{11}\text{CO}_2$, $^{15}\text{O}_2$ and ^{11}C glucose, respectively). There was no increase in oxygen extraction fraction. Glucose uptake increased in both cortex and contralateral thalamus, with non-effective cases showing luxury perfusion in cortical areas and a slight increase in the stimulated area. 5-HIAA and homovanillic acid (HVA; a catecholamine metabolite) levels increased in effective patients. At 12-month follow-up, treatment was rated excellent in 3 of the 8 patients, slightly effective in 1, and

ineffective in 4. The first increases in PCS were registered between 1 and 3 months post-DBS and all patients showed increased PCS at 5 months post-DBS. Since this first publication, the Tokyo group has continued to report on the series, giving long-term results and adding new patients – 20 cases in 2002 [29], 21 cases in 2003 [30], 26 cases in 2005 [31] and 21 cases in 2010 [21]. The team continued to stimulate the CMPF and stopped implanting electrodes in the mesencephalic reticular formation, considering the thalamus as safer and more widely connected to the cerebral cortex. Their last report of 21 vegetative patients [21] (aged 19 to 75 years, mean age: 43 ± 20.1) had a very long-term follow-up of over 10 years. DBS was started up 4 to 8 months post-injury (9 trauma, 9 stroke and 3 anoxia), at a frequency of 25 Hz, which is lower than reported in their first series. Eight of the 21 patients (38%) – all trauma and stroke victims – improved toward at least MCS, and one was even no longer bedridden. Improvement happened between 4 and 12 months after starting DBS, with no later change in clinical status. The 21 cases came from a series of 107 vegetative patients, and the 86 non-DBS patients had similar ages and aetiologies of injury. The team retrospectively studied a subgroup of 16 patients (10 implanted) presenting electrophysiological signs (5th wave of the auditory brainstem and N20 wave) and observed that 8 of the 10 DBS patients but none of the 6 non-implanted patients recovered ($P < 0.01$).

Schiff et al. [22] reported a case study of a 38-year-old MCS male implanted 6 years after traumatic brain injury. The patient had been explored 2 years earlier using fMRI, which revealed evidence of covert language activity [32]. They bilaterally implanted the anterior thalamus, intending to place the electrodes in the anterior intralaminar thalamic nuclei and adjacent paralaminar regions of thalamic association nuclei. The titration phase looked for adverse effects and behavioural changes, starting about 7 weeks post-implant and lasting 4.5 months. At 6 months post-implant, a 6-month double-blinded alternating on/off crossover phase (continuous on and off periods changed every month) was started up, with stimulation frequency set to 100 Hz. All routine rehabilitation activities (physical, occupational, speech and recreational therapies) were maintained throughout the entire study. The primary outcome measures were the JFK Coma Recovery Scale - Revised [33] (CRS-R; from 0 [no function] to 23 [full recovery]) and three subscales (out of 6): an arousal subscale (CRS-R-A; 0 unarousable, 1 eye opening with stimulation, 2 eye opening without stimulation, 3 attention), a motor subscale (CRS-R-M; 3 out of 7 scores: 4, object manipulation, 5 automatic motor response, 6 functional object use), and a communication/oromotor – verbal subscale (CRS-R-O, 2 out of 4 scores: 2 vocalization/oral movement; 3 intelligible verbalization). Three secondary outcome measures were added (institutional scales): object naming [from 1, Intelligible, to 5, no response]; purposeful upper extremity limb movement [from 1, full execution, to 5, no response]; oral feeding [from 1, normal manipulation of bolus, to 5, oral feeding is refused]. During DBS-on periods, patients generally reached the maximal score on the CRS-R-A scale, and there were improvements in purposeful upper extremity limb movement and oral feeding. The study was competed with logistic regression analysis that strongly suggested nearly all of the systematic changes in ratings were temporally linked to DBS stimulation. During the titration phase, improvements in intelligible verbalization and limb control were linked to the DBS-on condition. After the crossover period, the patient showed further improvement in oral feeding and communication, whereas active and passive ranges of movement decreased due to increased spasticity. DBS-EEG evoked potentials on postoperative day 2 showed different effects of right and left DBS electrodes: a proximal (superior) contact (#3) of the left electrode evoked a strong response over the dorsal and midline bifrontal cortex, whereas one the two distal (inferior) contacts (#1) of the right electrode evoked a weak ipsilateral response over the most lateral scalp EEG cup electrodes.

2. Analysis and prospects

Despite small-sized series samples, different DBS settings, different times to implant after injury and outcome assessments, the evidence suggests DBS could promote recovery in brain-injured patients with disorders of consciousness. All the results, bar the very first attempted DBS by McLardy et al. [14], show limited but measurable improvement in patient conditions in most cases. The main concern is methodology weaknesses in most reports, as observational studies deliver a low grade of evidence [34]. Furthermore, the technology was still fairly rudimentary when the first reports were published, with no implantable device available for long-term chronic DBS [14–16] and first-generation electrodes that had a non-coaxial stylet pulling the electrode into the brain [17,20]. Finally, postoperative analysis of effective contact location is not available. In most patients, it is difficult to differentiate DBS effect from spontaneous and/or post-rehabilitation (wide meanings) recovery. Only recently, Schiff et al. [22] demonstrated that thalamic DBS directly provokes fluctuations in arousal and conscious behaviours.

In broadly terms, taking the two series of the Bordeaux and Tokyo groups [19,21], we can deduce that 38% (8 out of 21) to 52% (13 out of 25) of vegetative or MCS patients can improve, but only one patient (out of 46; about 2%) was no longer bedridden. From 1985, poor results prompted Cohadon et al. [18] to remain cautious over a technique that only offered “half-way recovery”, and even now, 28 years later, there is still a host of unresolved issues for future clinical trials, notably to determine the most effective functional deep brain target(s), optimal stimulation parameters, and candidate responder selection criteria. It is particularly important to be able to screen the responders for the best candidates liable to gain substantial benefit from DBS, – although what ‘substantial’ means for this patient population needs to be defined with care and revised continually in response to on-going clinical, research and societal advances.

2.1. DBS targets to alleviate altered arousal and conscious behaviours

Although disparate, study results nevertheless converge to suggest that DBS of the thalamus, tegmentum or pallidum can trigger arousal and conscious behaviours, with the thalamic reticular activating system involved in arousal and consciousness [23–25] and the pallidum involved in arousal [15,26].

The thalamic reticular activating system comprises the ascending reticular activating system (ARAS) and its thalamic targets, chiefly intralaminar nuclei connected mainly through the central tegmental tract [35]. The thalamic reticular complex connects to the overall cortex and striatum [35–39]. The intralaminar nuclei are part of a so-called *non-specific thalamus* also involving the lateral posterior, ventral posterior, ventral anterior and ventral lateral nuclei [35]. The centromedian parafascicular nucleus complex (CMPF) of the posterior intralaminar nuclei is a key structure in motor, associative-limbic and integrative circuits at the crossroads of basal ganglia, particularly striatum, brainstem and cortex in primates [40]. Schiff [41] captured this key role of the thalamus in arousal and consciousness disorders by proposing the notion of *central thalamus* for the anterior and posterior intralaminar nuclei plus paralaminar portions of related thalamic-associative dorsomedial, ventral anterior, ventral lateral and inferior pulvinar nuclei. The reticular thalamus, stratum and nucleus wrapping the thalamus should be involved in attention, the prerequisite to consciousness, filtering stimuli like a gateway to the cortex [42–44]. The case report by Sturm et al. [16] supports this hypothesis. The ARAS is also connected to the zona incerta, hypothalamus and limbic nuclei. The main ARAS inputs come from spinoreticular projections and

sensory cranial nerves [35]. The mesencephalic ARAS nuclei cover an array of structures, such as the cuneiform (*cuneiformis*) nucleus, pedunclopontine (*tegmenti pedunclopontinus*) nucleus, and locus coeruleus. The pontomesencephalic Duret haemorrhage is an example of focal lesion in the thalamic reticular activating complex that provokes coma [45]. Recent work on basal ganglia bring further evidence that the putamen and pallidum are involved in arousal and consciousness [46,47]. Cholinergic, noradrenergic, histaminergic, dopaminergic and serotonergic circuits within the basal forebrain, basal ganglia, hypothalamus and brainstem are also directly or indirectly involved – in this case mainly through the thalamus – in the physiology of arousal and wakefulness (see [25] for a review). Schiff et al. [22] intended to place the electrode contacts in the central lateral nucleus, paralaminal regions of the median dorsalis, and posterior medial aspect of the CMPf nucleus complex in an effort to maximize coverage of thalamic regions with strong calbindin protein staining. Calbindin staining involves almost all the thalamic nuclei (except the superficial reticular thalamus), which project mainly to superficial cortical layers [48–50]. The central lateral nucleus itself connects to the thalamic reticular nucleus, striatum and cortical layers [51,52], as do the CMPf nucleus complex and other intralaminar nuclei [35]. Experiments in mice have shown that the central lateral nucleus and ventrobasal nucleus co-operate to modulate the thalamocortical loops involved in temporal binding synchronizing cortical neuronal discharges [51].

The list of all the anatomic targets in implanted patients covers a wide portion of the thalamus (Table 1). Fig. 1 summarizes the anatomy of the thalamo-tegmental target areas and the thalamic anatomic regions potentially involved in consciousness processing, as inferred from the literature. The severe and sometimes extended deep brain lesions in severe chronic disorders of consciousness combined with the resulting anatomical restructuring is a major factor to weigh up when considering the intended targets as a real location of contact electrodes. In parallel to this context of major brain lesions, from a surgical standpoint, stereotactic atlases offer only limited aid for primary anatomic targeting.

2.2. Non-DBS targets and improvement of altered arousal and conscious behaviours

Neuromodulation of consciousness-related circuits is also proposed for various therapies applied to non-thalamic regions. Like most DBS studies, most non-DBS studies suffer weak methodology.

External sensory stimulations to non-specific brain systems are widely used in clinical routine to stimulate brain-injured patients, yet analysis of literature failed to find proven clinical efficacy [53]. Electrical stimulation of the dorsal columns of the spinal cord is one way to non-specifically increase these inputs. Chronic stimulation of the dorsal column of the upper cervical spinal cord was realized in a large observational series of persistent vegetative patients using alternate 15-min ON/OFF periods during daytime (extradural, bipolar, 70 Hz), with excellent (purposeful response) and positive (emotional response, visual attention, eyelid reaction to stimuli) results in 109 patients (out of 213, minus 13 lost to follow-up; 54%) [54]. Yamamoto et al. [55] recently reported an observational series of 10 MCS patients treated 3 to 53 months post-injury, also with chronic stimulation of the upper cervical dorsal column (5-Hz, 5 min every 30 min during daytime), where 8 of the 10 patients emerged from MCS over a 1-year follow-up period. Vagus nerve stimulation is another way to simultaneously stimulate several brain regions, particularly non-specific systems [56]. It has been proposed in comatose patients [57], and it currently being trialled in a crossover study designed to assess

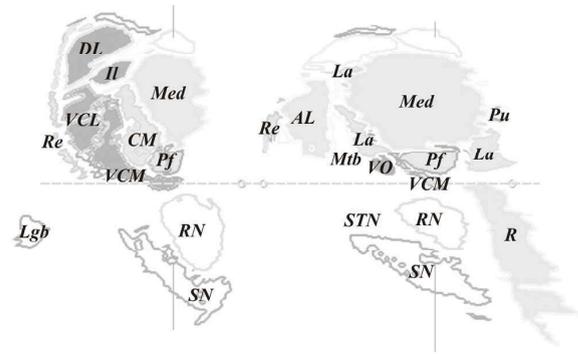


Fig. 1. Thalamo-tegmental structures intended to be targeted (light grey) and other thalamic nuclei involved in consciousness processing (dark grey). Semi-schematic representation from Lemaire et al. [93] with the red nucleus (RN), substantia nigra (SN), mammillothalamic bundle (Mtb) and anterior commissure – posterior commissure (ACPC) line (dotted); left, coronal section going through the lateral geniculate body (Lgb); right, sagittal section, 6.5 mm lateral to the ACPC plane; for terminology, see [93]: anterolateral (AL) nucleus including the largest aspect of the ventral anterior nucleus; reticular nucleus (Re); intralaminar nuclei (La) including the centromedian nucleus (CM) and the parafascicular nucleus (Pf); ventrocaudal lateral (VCL) and ventrocaudal medial (VCM) nuclei of the group of ventral posterior nuclei, which involves the ventrobasal nucleus; ventro-oral (VO) nucleus of the ventral lateral nuclei; dorsolateral (DL) nucleus and intermediolateral (II) nucleus forming the two aspects of the lateral posterior nucleus of thalamus; reticular tegmental area (R); medial or dorsomedial (Med) nucleus; pulvinar (Pu).

recovery from MCS or PVS after traumatic brain injury (clinicaltrials.gov/ NCT01260090). In 1999 [58], bottom-up stimulation of the brain with repetitive stimulation of the median nerve (rMNS) showed that early use of rMNS in the intensive care unit could shorten stay and improve patient outcomes at 1 month. RSM and/or hyperbaric oxygen was also performed in a series of 41 brain-injured patients (25 trauma, 11 stroke and 5 hypoxia) after discharge from the intensive care unit [59]: combined rMNS plus hyperbaric oxygen was more likely to increase cerebral perfusion and improve Glasgow coma score in stroke and hypoxia patients whereas trauma patients were more likely to benefit from rMNS only. A case study testing repetitive transcranial magnetic stimulation (rTMS) against rMNS found that rTMS could be more efficient [60].

The rationale for fronto-parietal cortex stimulation is based on models of the physiological large-scale networks supporting consciousness (see e.g. [61,62]) and, in pathology, the persistence activity of functional cortical areas involved in awareness in PVS patients [63]. Extradural fronto-parietal chronic electric stimulation was performed in a 19-year-old PVS female 2.5 years after a traumatic brain injury [64]. The left hemisphere was covered by two 4-contact electrodes from the middle frontal gyrus (up to the polar region) to the intraparietal gyrus between the superior and inferior parietal gyrus. The 8–10 Hz bipolar stimulation of the two electrodes was associated with clinical modifications in arousal, tone and vegetative parameters within 12 hours after starting stimulation, and over the 10-month follow-up period, CRS-S increased from 4 to 8 (by 1 unit per month), and spasticity improved. Note that the improvement dulled when the battery ran down and then picked up again when the battery was replaced. Cortical stimulation has also been performed with rTMS in a 26-year-old male remaining vegetative about 10 months after traumatic brain injury [65]. After a 6-week rTMS protocol of the right dorsolateral prefrontal cortex (30 sessions per day, 5 days per week), no adverse effect was observed and a Disorders of Consciousness Scale found a non-significant trend of neurobehavioral gains [66].

Table 2

Stimulation parameters and electrodes used in series reported from 1968 to 2010. Medtronic (Medtronic Inc., Minneapolis, USA) electrodes are referenced (types 3380 and 3387).

Studies	Stimulation parameters				Electrode			
	Frequency (Hz)	Pulse (msec)	% of stimulation duration/sec	Volt	Number of contacts	Electrode type	Contact dimensions (mm): length; contact-to-contact distance; diameter	Number of contact used
McLardy et al., 1968	250	1	0.250	n.a.				
Hassler et al., 1969	50 (thalamus)	3	0.150	20	2	n.a.	2 (estimated); 6; 0.5	n.a.
Sturm et al., 1979	8 (pallidum)	3	0.024	30	4	3380	1; 2; n.a.	
	50	0.5	0.025	10				
Cohadon et al., 1984. 1985		5	0.250	5–10				
Cohadon et al., 1993				0.005–0.010	4 in most cases			Bipolar in most cases
Tsubokawa et al., 1990		n.a.	n.a.	10	n.a.			
Yamamoto et al., 2010	25			n.a.	4	3380 & 3387		
Schiff et al., 2007	100	n.a.	n.a.	4		3387	1.5; 1.5; 1.3	Right, bipolar Left, monopolar

n.a.: not available.

2.3. Drugs, arousal and conscious behaviours

Drug therapies have been proposed in comatose, vegetative, MCS and disabled patients to improve disorders of consciousness and residual cognitive impairments, including L-Dopa [67,68], amphetamine, methylphenidate and bromocriptin [69], subcutaneous apomorphine [70], zolpidem, baclofen, dopamine agonists and tricyclic antidepressants [71], and amantadine [69,72]. Most are effective, with low to high grade of evidence [34], but there is still no consensus on their clinical use and on the definition of responders [73,74]. Intrathecal administration of gamma-aminobutyric acid agonists could also improve vegetative patients [75].

2.4. Frequency dependence of clinical effects in DBS

The frequency dependence of clinical effects in DBS is accepted without being fully understood [76,77]. Historically, the first report of Parkinsonian tremor suppression by chronic stimulation of the nucleus *ventralis intermedialis* (VIM) of the thalamus [78] had shown that 100 Hz would be the lowest high-frequency stimulation (HFS) able to provoke lesioning-like clinical effects. A more recent study reported that stimulo-induced gait disturbance in severe Parkinson's disease is alleviated by switching subthalamic 130-Hz HFS to 60 Hz [79]. However, we still know little about the precise mechanism underpinning brain circuit modulation by chronic DBS and brain circuits in general. Nevertheless, cortical excitability increases with 185-Hz VIM DBS [80], and 130-Hz pallidal DBS for dystonia provokes a reduction of long-term potentiation-like motor cortex plasticity [81]. Recent experimental results in rats also show that 100-Hz HFS provokes cortico-subthalamic nucleus (STN) synaptic depression in dopamine-depleted STN [82]. DBS of the ventral posterolateral nucleus of the thalamus achieved the best results for alleviating severe chronic pain with frequencies ranging from 50 to 100 Hz [83].

Pioneering experiments in cats to exploring the mechanisms of arousal used acute stimulation wave trains to evoke remote potentials: HFS from 100 Hz to 250 Hz provoked remote activity [24], particularly arousal-like EEG activity [23], which was also observed at 50-Hz stimulation in the brainstem reticular formation [23]. DBS frequencies used in thalamus, tegmentum and pallidum

stimulation in patients with consciousness disorders range from 8 to 250 Hz. Clinical and experimental results on DBS are still not strong enough to infer the frequency dependence of clinical effects in patients with consciousness disorders, even though most patients are stimulated at low frequencies centred on 50 Hz (Table 2). The Tokyo series has also demonstrated that low-frequency thalamic DBS globally increases the brain's consumption of energy [20,21,29–31], which is largely coupled with neuronal activity [84] regardless of whether functionality represents activation or inhibition. Dorsal column cervical spinal cord stimulation also appears to globally increase CBF [55], and the behavioural benefits obtained are better in patients with preoperative regional CBF values of over 20 mL/100 g/min [54].

2.5. Future clinical trials

Although heterogeneous and with mostly low grade evidence, the results of clinical trials do show that DBS is able to modulate severe post-injury disorders of consciousness. This is clearly not strong enough grounds to propose DBS as clinical routine, and there are several issues that will need to be resolved first. More rigorous trials are mandatory for the development of effective restorative treatments. There are four on-going registered studies aimed to alleviating post-injury consciousness disorders: 2 DBS (NCT01718249, NCT01027572), 1 vagus nerve stimulation (NCT01260090), and 1 amantadine (NCT00779324) study.

Future studies should also look further ahead to determine the key factors optimizing benefit, such as time after onset. For this purpose, future studies should separate the early, intermediate and chronic post-injury phases. The early phase covers the first three months. In most cases, this will mean ICU patients that require considerable assistance. This phase is surrounded by all sorts of issues, in particular the very difficult concern of withdrawal of life-sustaining therapies. If caregivers and the patient's surrogate decision makers agree to maintain care, it should be useful to potentiate and facilitate neuronal spontaneous recovery using targeted drugs and/or indirect physical means of brain network modulation such as rTMS or rMNS. The intermediate phase covers the period where spontaneous recovery can still occur, which in general will mean up to 1 year post-injury, although the extent is

very difficult to anticipate [85,86]. More aggressive therapies could likely be proposed up to DBS and potentially with combined treatments (e.g. drugs and DBS) if the benefit-risk ratio is acceptable, with the same aim to potentiate and facilitate neuronal spontaneous recovery. The chronic phase covers the period where significant recovery, even if theoretically possible in the very long-term [87], is highly unlikely and about 40% of patients die within two years [85]. MCS patients appear more likely to show recovery, although with severe handicap [86]. This late period is particularly complex as it concerns the most severe patients with severely injured brains, and DBS studies to date have tended to focus on these cases.

Future research looks certain to exploit brain mapping techniques to better identify neural correlates of consciousness [11] and help identify favourable parameters of therapeutic response.

Any kind of research into new therapeutic strategies, governing by strict control of technical and ethical issues, is well warranted for these particularly vulnerable patients, as most of them – along with their relatives and caregivers – are without any kind of optimistic long-term perspective.

The covert activity demonstrated in patient series [12,88,89] points to perspectives for the development of brain-computer interfaces [90] enabling communication with patients up to unresponsive wakefulness syndrome and maybe even coma. Further insight will likely deeply modify our understanding in these exceptionally delicate situations.

3. Conclusion

DBS is a challenging therapeutic option for post-injury severe consciousness disorders, and must be weighed up in a context of the clinical course over time, from resuscitation to rehabilitation. The goal is to alleviate the “invisible barrier” blocking goal-oriented behaviours. However, in the brain injury setting, isolated consciousness disorder is still a fairly conceptual condition that relies heavily on the hypothesis of absence of extended brain lesions. This makes it absolutely vital to finally identify favourable prognostic factors, and the process will likely benefit from quantifying brain lesions and assessing neurophysiological parameters [12,89,91]. The goal is to detect residual brain circuits predictive of significant clinical benefit, i.e. emergence from PVS or MCS to full communication. Even so, the severity of handicap in patients emerging from consciousness disorders must also be anticipated as best we can, and it is important to integrate the experiences of the patient's relatives, healthcare workers, and wherever possible the patient too [92].

Adverse effects of DBS are difficult to anticipate in this context, as most studies, particularly the most recent, have used stimulation parameters that preclude severe adverse effects, and the clinical improvements achieved remain relatively modest. Nevertheless, looking at the wide experience reported in DBS for neurodegenerative disorders, it would be surprising if DBS did not come up with adverse effects at some point in time.

Resolving technical challenges for surgery, such as directly identifying anatomo-functional targets on brain images, should be an important step forward to aid in placing electrodes in stereotactic conditions and make it possible to control electrode position and thus analyse clinical effects according to the real electrode contact position instead of intended targeting.

Beyond technical and pathophysiological considerations, we also need clinical scales of conscious behaviour assessment that are more reliable, less ambiguous, and easily feasible at patient bedside. Integrating clinical data with functional data, such as fMRI, PET-scan and neurophysiology, would also likely prove

useful both before and after DBS electrode implantation, but unfortunately the intra-cerebral electrodes developed to date preclude postoperative fMRI studies.

Disclosure of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest concerning this article.

References

- [1] Hariz MI, Blomstedt P, Zrinzo L. Deep brain stimulation between 1947 and 1987: the untold story. *Neurosurg Focus* 2010;29:E1. <http://dx.doi.org/10.3171/2010.4.FOCUS10106>.
- [2] Coubes P, Cif L, El Fertit H, et al. Electrical stimulation of the globus pallidus internus in patients with primary generalized dystonia: long-term results. *J Neurosurg* 2004;101:189–94. <http://dx.doi.org/10.3171/jns.2004.101.2.0189>.
- [3] Castrioto A, Lozano AM, Poon YY, Lang AE, Fallis M, Moro E. Ten-year outcome of subthalamic stimulation in Parkinson disease: a blinded evaluation. *Arch Neurol* 2011;68(12):1550–6. <http://dx.doi.org/10.1001/archneurol.2011.182>.
- [4] Zhang K, Bhatia S, Oh MY, Cohen D, Angie C, Whiting D. Long-term results of thalamic deep brain stimulation for essential tremor: a blinded evaluation. *J Neurosurg* 2010;112:1271–6. <http://dx.doi.org/10.3171/2009.10.JNS09371>.
- [5] Benabid AL, Torres N. New targets for DBS. *Parkinsonism Relat Disord* 2012;18(Suppl. 1):S21–3. [http://dx.doi.org/10.1016/S1353-8020\(11\)70009-8](http://dx.doi.org/10.1016/S1353-8020(11)70009-8).
- [6] Benabid AL, Costecalde T, Torres N, et al. Chapter 5 - Deep brain stimulation: BCI at large, where are we going to? In: Jens Schouenborg MG, Jens Schouenborg ND, editors. *Progress in Brain Research*, 194. Elsevier; 2011. p. 71–82 [Available at: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780444538154000169>. Accessed February 19, 2013].
- [7] Lipsman N, Woodside DB, Giacobbe P, et al. Subcallosal cingulate deep brain stimulation for treatment-refractory anorexia nervosa: a phase 1 pilot trial. *Lancet* 2013;381:1361–70. [http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(12\)62188-6](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(12)62188-6).
- [8] Giacino JT, Ashwal S, Childs N, et al. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology* 2002;58:349–53.
- [9] Laureys S, Perrin F, Schnakers C, Boly M, Majerus S. Residual cognitive function in comatose, vegetative and minimally conscious states. *Curr Opin Neurol* 2005;18:726–33.
- [10] Laureys S, Ceslea GG, Cohadon F, et al. Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome. *BMC Med* 2010;8:68. <http://dx.doi.org/10.1186/1741-7015-8-68>.
- [11] 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;258:1373–84. <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-011-6114-x>.
- [12] Laureys S, Schiff ND. Coma and consciousness: paradigms (re)framed by neuroimaging. *Neuroimage* 2012;61:478–91. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.12.041>.
- [13] Demertzi A, Soddu A, Laureys S. Consciousness supporting networks. *Curr Opin Neurobiol* 2013;23:239–44. <http://dx.doi.org/10.1016/j.conb.2012.12.003>.
- [14] McLardy T, Ervin F, Mark V, Scoville W, Sweet W. Attempted inset-electrodes-areal from traumatic coma: neuropathological findings. *Trans Am Neurol Assoc* 1968;93:25–30.
- [15] Hassler R, Ore GD, Dieckmann G, Bricolo A, Dolce G. Behavioural and EEG arousal induced by stimulation of unspecific projection systems in a patient with post-traumatic apallic syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1969;27:306–10.
- [16] Sturm V, Kühner A, Schmitt HP, Assmus H, Stock G. Chronic electrical stimulation of the thalamic unspecific activating system in a patient with coma due to midbrain and upper brain stem infarction. *Acta Neurochir (Wien)* 1979;47:235–44.
- [17] Cohadon F, Richer E, Rougier A, Deliac P, Loiseau H. Deep brain stimulations in cases of prolonged post-traumatic unconsciousness. In: Gybels J, Hitchcock ER, Ostertag C, Rossi GF, Siegfried J, Szikla G, editors. *Advances in Stereotactic and Functional Neurosurgery* 6, 33. Vienna: Springer-Verlag; 1984. p. 535–7 [Available at: <zotero://attachment/2231/>. Accessed February 4, 2013].
- [18] Cohadon F, Richer E, Rougier A, Deliac P, Loiseau H. Deep brain stimulation in cases of prolonged post-traumatic unconsciousness. In: Lazorthes Y, Upton ARM, editors. *Neurostimulation: an overview*. Mt. Kisco, New York: Futura Publishing Company; 1985. p. 247–50.
- [19] Cohadon F, Richer E. [Deep cerebral stimulation in patients with post-traumatic vegetative state, 25 cases]. *Neurochirurgie* 1993;39:281–92.
- [20] Tsubokawa T, Yamamoto T, Katayama Y, Hirayama T, Maejima S, Moriya T. Deep brain stimulation in a persistent vegetative state: follow-up results and criteria for selection of candidates. *Brain Inj* 1990;4:315–27.
- [21] Yamamoto T, Katayama Y, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C, Tsubokawa T. Deep brain stimulation for the treatment of vegetative state. *Eur J Neurosci* 2010;32:1145–51. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1460-9568.2010.07412.x>.
- [22] Schiff ND, Giacino JT, Kalmar K, et al. Behavioural improvements with thalamic stimulation after severe traumatic brain injury. *Nature* 2007;448:600–3. <http://dx.doi.org/10.1038/nature06041>.

- [23] Moruzzi G, Magoun HW. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalog Clin Neurophysiol* 1949;1:455–73. [http://dx.doi.org/10.1016/0013-4694\(49\)90219-9](http://dx.doi.org/10.1016/0013-4694(49)90219-9).
- [24] Steriade M, Glenn LL. Neocortical and caudate projections of intralaminar thalamic neurons and their synaptic excitation from midbrain reticular core. *J Neurophysiol* 1982;48(2):352–71.
- [25] Zeman A. Consciousness. *Brain* 2001;124:1263–89.
- [26] Dieckmann G. Cortical synchronized and desynchronized responses evoked by stimulation of the putamen and pallidum in cats. *J Neurol Sci* 1968;7:385–91. [http://dx.doi.org/10.1016/0022-510X\(68\)90157-3](http://dx.doi.org/10.1016/0022-510X(68)90157-3).
- [27] Plum F, Posner J. The diagnosis of stupor and coma, 3rd ed., Philadelphia: F.A. Davis Company; 1980.
- [28] Deliac P, Richer E, Berthomieu J, Paty J, Cohadon F, Bensch C. [Electrophysiological development under thalamic stimulation of post-traumatic persistent vegetative states. A propos of 25 cases]. *Neurochirurgie* 1993;39(5):293–303.
- [29] Yamamoto T, Katayama Y, Oshima H, Fukaya C, Kawamata T, Tsubokawa T. Deep brain stimulation therapy for a persistent vegetative state. *Acta Neurochir Suppl* 2002;79:79–82.
- [30] Yamamoto T, Katayama Y, Kobayashi K, Kasai M, Oshima H, Fukaya C. DBS therapy for a persistent vegetative state: ten years follow-up results. *Acta Neurochir Suppl* 2003;87:15–8.
- [31] Yamamoto T, Kobayashi K, Kasai M, Oshima H, Fukaya C, Katayama Y. DBS therapy for the vegetative state and minimally conscious state. *Acta Neurochir Suppl* 2005;93:101–4.
- [32] Schiff ND, Rodriguez-Moreno D, Kamal A, et al. fMRI reveals large-scale network activation in minimally conscious patients. *Neurology* 2005;64:514–23. <http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000150883.10285.44>.
- [33] JFK Coma Recovery Scale - Revised. Available at: <http://www.tbims.org/combi/crs/index.html>. Accessed October 19, 2010.
- [34] Manchikanti L. Evidence-based medicine, systematic reviews, and guidelines in interventional pain management, part I: introduction and general considerations. *Pain Physician* 2008;11:161–86.
- [35] Nieuwenhuys R, Voogd J, Huijzen C. The human central nervous system: a synopsis and atlas. Berlin: Springer-Verlag; 1979.
- [36] Morel A, Magnin M, Jeanmonod D. Multiarchitectonic and stereotactic atlas of the human thalamus. *J Comp Neurol* 1997;387:588–630.
- [37] Schaltenbrand G, Bailey P. Introduction to stereotaxis with an atlas of the human brain. Stuttgart: Georg Thieme Verlag; 1959.
- [38] Parent A. *Carpenter's human neuroanatomy*. Baltimore: Williams & Wilkins; 1996.
- [39] Behrens TEJ, Johansen-Berg H, Woolrich MW, et al. Non-invasive mapping of connections between human thalamus and cortex using diffusion imaging. *Nat Neurosci* 2003;6(7):750–7. <http://dx.doi.org/10.1038/nn1075>.
- [40] Sadikot AF, Rymal VV. The primate centromedian parafascicular complex: anatomical organization with a note on neuromodulation. *Brain Res Bull* 2009;78:122–30. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainresbull.2008.09.016>.
- [41] Schiff ND. Central thalamic contributions to arousal regulation and neurological disorders of consciousness. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1129:105–18. <http://dx.doi.org/10.1196/annals.1417.029>.
- [42] Pinault D. The thalamic reticular nucleus: structure, function and concept. *Brain Res Brain Res Rev* 2004;46:1–31. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brainres-rev.2004.04.008>.
- [43] McAlonan K, Cavanaugh J, Wurtz RH. Guarding the gateway to cortex with attention in visual thalamus. *Nature* 2008;456:391–4. <http://dx.doi.org/10.1038/nature07382>.
- [44] Min BK. A thalamic reticular networking model of consciousness. *Theor Biol Med Model* 2010;7:10. <http://dx.doi.org/10.1186/1742-4682-7-10>.
- [45] Alexander Jr E, Kushner J, Six EG. Brainstem hemorrhages and increased intracranial pressure: from Duret to computed tomography. *Surg Neurol* 1982;17:107–10.
- [46] Bočková M, Chládek J, Jurák P, Haláček J, Baláž M, Rektor I. Involvement of the subthalamic nucleus and globus pallidus internus in attention. *J Neural Transm* 2011;118:1235–45. <http://dx.doi.org/10.1007/s00702-010-0575-4>.
- [47] Lazarus M, Huang ZL, Lu J, Urade Y, Chen JF. How do the basal ganglia regulate sleep-wake behavior? *Trends Neurosci* 2012;35:723–32. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tins.2012.07.001>.
- [48] Jones EG. Viewpoint: the core and matrix of thalamic organization. *Neurosci* 1998;85:331–45.
- [49] Jones EG. The thalamic matrix and thalamocortical synchrony. *Trends Neurosci* 2001;24:595–601.
- [50] Münkler MC, Waldvogel HJ, Faull RL. The distribution of calbindin, calretinin and parvalbumin immunoreactivity in the human thalamus. *J Chem Neuroanat* 2000;19:155–73.
- [51] Llinas RR, Leznik E, Urbano FJ. Temporal binding via cortical coincidence detection of specific and non-specific thalamocortical inputs: a voltage-dependent dye-imaging study in mouse brain slices. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2002;99:449–54. <http://dx.doi.org/10.1073/pnas.012604899>.
- [52] Benarroch EE. The midline and intralaminar thalamic nuclei: anatomic and functional specificity and implications in neurologic disease. *Neurology* 2008;71:944–9. <http://dx.doi.org/10.1212/01.wnl.0000326066.57313.13>.
- [53] 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;16:464–72.
- [54] Kanno T, Morita I, Yamaguchi S, et al. Dorsal column stimulation in persistent vegetative state. *Neuromodulation* 2009;12:33–8. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1403.2009.00185.x>.
- [55] Yamamoto T, Katayama Y, Obuchi T, Kobayashi K, Oshima H, Fukaya C. Spinal cord stimulation for treatment of patients in the minimally conscious state. *Neurol Med Chir (Tokyo)* 2012;52:475–81.
- [56] Aalbers M, Vles J, Klinkenberg S, Hoogland G, Majoie M, Rijkers K. Animal models for vagus nerve stimulation in epilepsy. *Exp Neurol* 2011;230:167–75. <http://dx.doi.org/10.1016/j.expneurol.2011.04.014>.
- [57] George MS, Sackeim HA, Rush AJ, et al. Vagus nerve stimulation: a new tool for brain research and therapy. *Biol Psychiatry* 2000;47:287–95.
- [58] Cooper JB, Jane JA, Alves WM, Cooper EB. Right median nerve electrical stimulation to hasten awakening from coma. *Brain Inj* 1999;13:261–7.
- [59] Liu JT, Lee JK, Tyan YS, Liu CY, Lin TB. Change in cerebral perfusion of patients with coma after treatment with right median nerve stimulation and hyperbaric oxygen. *Neuromodulation* 2008;11:296–301. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1525-1403.2008.00179.x>.
- [60] Piccione F, Cavinato M, Manganotti P, et al. Behavioral and neurophysiological effects of repetitive transcranial magnetic stimulation on the minimally conscious state: a case study. *Neurorehabil Neural Repair* 2011;25:98–102. <http://dx.doi.org/10.1177/1545968310369802>.
- [61] Dehaene S, Naccache L. Towards a cognitive neuroscience of consciousness: basic evidence and a workspace framework. *Cognition* 2001;79:1–37.
- [62] Corbetta M, Shulman GL. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci* 2002;3:201–15. <http://dx.doi.org/10.1038/nrn755>.
- [63] Laureys S. The neural correlate of (un)awareness: lessons from the vegetative state. *Trends Cogn Sci (Regul Ed)* 2005;9:556–9. <http://dx.doi.org/10.1016/j.tics.2005.10.010>.
- [64] Canavero S, Massa-Micon B, Cauda F, Montanaro E. Bifocal extradural cortical stimulation-induced recovery of consciousness in the permanent post-traumatic vegetative state. *J Neurol* 2009;256:834–6. <http://dx.doi.org/10.1007/s00415-009-5019-4>.
- [65] Pape TLB, Rosenow J, Lewis G, et al. Repetitive transcranial magnetic stimulation-associated neurobehavioral gains during coma recovery. *Brain Stimul* 2009;2:22–35. <http://dx.doi.org/10.1016/j.brs.2008.09.004>.
- [66] Pape TLB, Tang C, Guernon A, et al. Predictive value of the Disorders of Consciousness Scale (DOCs). *PM R* 2009;1:152–61. <http://dx.doi.org/10.1016/j.pmrj.2008.11.002>.
- [67] Di Rocco C, Maira G, Meglio M, Rossi GF. L-DOPA treatment of comatose states due to cerebral lesions. Preliminary findings. *J Neurosurg Sci* 1974;18:169–76.
- [68] Matsuda W, Komatsu Y, Yanaka K, Matsumura A. Levodopa treatment for patients in persistent vegetative or minimally conscious states. *Neuropsychol Rehabil* 2005;15:414–27. <http://dx.doi.org/10.1080/09602010443000588>.
- [69] Richer E, Tell L. [Indications, efficacy and tolerance of drug therapy in view of improving recovery of consciousness following a traumatic brain injury]. *Ann Readapt Med Phys* 2003;46:177–83.
- [70] Fridman EA, Krimchansky BZ, Bonetto M, et al. Continuous subcutaneous apomorphine for severe disorders of consciousness after traumatic brain injury. *Brain Inj* 2010;24:636–41. <http://dx.doi.org/10.3109/02699051003610433>.
- [71] Clauss RP. Neurotransmitters in coma, vegetative and minimally conscious states, pharmacological interventions. *Med Hypotheses* 2010;75:287–90. <http://dx.doi.org/10.1016/j.mehy.2010.03.005>.
- [72] Giacino JT, Whyte J, Bagiella E, et al. Placebo-controlled trial of amantadine for severe traumatic brain injury. *N Engl J Med* 2012;366:819–26. <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1102609>.
- [73] Whyte J, Myers R. Incidence of clinically significant responses to zolpidem among patients with disorders of consciousness: a preliminary placebo-controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil* 2009;88:410–8. <http://dx.doi.org/10.1097/PHM.0b013e3181a0e3a0>.
- [74] Pistoia F, Mura E, Govoni S, Fini M, Sarà M. Awakenings and awareness recovery in disorders of consciousness: is there a role for drugs? *CNS Drugs* 2010;24:625–38. <http://dx.doi.org/10.2165/11535940-000000000-00000>.
- [75] Taira T. Intrathecal administration of GABA agonists in the vegetative state. *Prog Brain Res* 2009;177:317–28. [http://dx.doi.org/10.1016/S0079-6123\(09\)17721-X](http://dx.doi.org/10.1016/S0079-6123(09)17721-X).
- [76] Earhart GM, Hong M, Tabbal SD, Perlmutter JS. Effects of thalamic stimulation frequency on intention and postural tremor. *Exp Neurol* 2007;208:257–63. <http://dx.doi.org/10.1016/j.expneurol.2007.08.014>.
- [77] Moro E, Piboolnurak P, Arenovich T, Hung SW, Poon YY, Lozano AM. Pallidal stimulation in cervical dystonia: clinical implications of acute changes in stimulation parameters. *Eur J Neurol* 2009;16:506–12. <http://dx.doi.org/10.1111/j.1468-1331.2008.02520.x>.
- [78] Benabid AL, Pollak P, Louveau A, Henry S, de Rougemont J. Combined (thalamotomy and stimulation) stereotactic surgery of the VIM thalamic nucleus for bilateral Parkinson disease. *Appl Neurophysiol* 1987;50:344–6.
- [79] Xie T, Kang UJ, Warnke P. Effect of stimulation frequency on immediate freezing of gait in newly activated STN DBS in Parkinson's disease. *J Neurol Neurosurg Psychiatr* 2012;83:1015–7. <http://dx.doi.org/10.1136/jnnp-2011-302091>.
- [80] Molnar GF, Sailer A, Gunraj CA, et al. Changes in cortical excitability with thalamic deep brain stimulation. *Neurology* 2005;64:1913–9. <http://dx.doi.org/10.1212/01.WNL.0000163985.89444.DD>.
- [81] Tisch S, Rothwell JC, Bhatia KP, et al. Pallidal stimulation modifies after-effects of paired associative stimulation on motor cortex excitability in primary generalised dystonia. *Exp Neurol* 2007;206:80–5. <http://dx.doi.org/10.1016/j.expneurol.2007.03.027>.

- [82] Yamawaki N, Magill PJ, Woodhall GL, Hall SD, Stanford IM. Frequency selectivity and dopamine-dependence of plasticity at glutamatergic synapses in the subthalamic nucleus. *Neuroscience* 2012;203:1–11. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroscience.2011.12.027>.
- [83] Kumar K, Toth C, Nath RK. Deep brain stimulation for intractable pain: a 15-year experience. *Neurosurgery* 1997;40:736–46 [discussion 746–747].
- [84] Feng CM, Narayana S, Lancaster JL, et al. CBF changes during brain activation: fMRI vs. PET. *Neuroimage* 2004;22:443–6. <http://dx.doi.org/10.1016/j.neuroimage.2004.01.017>.
- [85] Estraneo A, Moretta P, Loreto V, Lanzillo B, Santoro L, Trojano L. Late recovery after traumatic, anoxic, or hemorrhagic long-lasting vegetative state. *Neurology* 2010;75:239–45. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181e8e8cc>.
- [86] Luaute J, Maucort-Boulch D, Tell L, et al. Long-term outcomes of chronic minimally conscious and vegetative states. *Neurology* 2010;75:246–52. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181e8e8df>.
- [87] Voss HU, Uluç AM, Dyke JP, et al. Possible axonal regrowth in late recovery from the minimally conscious state. *J Clin Invest* 2006;116:2005–11. <http://dx.doi.org/10.1172/JCI27021>.
- [88] Faugeras F, Rohaut B, Weiss N, et al. Probing consciousness with event-related potentials in the vegetative state. *Neurology* 2011;77:264–8. <http://dx.doi.org/10.1212/WNL.0b013e3182217ee8>.
- [89] Luaute J, Cotton F, Lemaire JJ, et al. Let live or let die after traumatic coma. Scrutinizing somatosensory evoked potentials. *Neurol Clin Pract* 2012;2:24–32. <http://dx.doi.org/10.1212/CPI.0b013e318246cab>.
- [90] Naci L, Monti MM, Cruse D, et al. Brain-computer interfaces for communication with nonresponsive patients. *Ann Neurol* 2012;72:312–23. <http://dx.doi.org/10.1002/ana.23656>.
- [91] Galanaud D, Perlberg V, Gupta R, et al. Assessment of white matter injury and outcome in severe brain trauma: a prospective multicenter cohort. *Anesthesiology* 2012;117:1300–10. <http://dx.doi.org/10.1097/ALN.0b013e3182755558>.
- [92] Lulé D, Zickler C, Häcker S, et al. Life can be worth living in locked-in syndrome. *Prog Brain Res* 2009;177:339–51. [http://dx.doi.org/10.1016/S0079-6123\(09\)17723-3](http://dx.doi.org/10.1016/S0079-6123(09)17723-3).
- [93] Lemaire J, Sakka L, Ouchchane L, Caire F, Gabrillargues J, Bonny J. Anatomy of the human thalamus based on spontaneous contrast and microscopic voxels in high-field magnetic resonance imaging. *Neurosurgery* 2010;66(3 Suppl. Operative):161–72. <http://dx.doi.org/10.1227/01.NEU.0000365617.41061.A3>.

Depuis la parution de cette contribution, de nouvelles études de stimulation électrique du système nerveux ont été publiées, par stimulation électrique transcrânienne en courant continu (tDCS, *transcranial direct current stimulation*), stimulation du nerf vague (VNS, *vagus nerve stimulation*) et DBS.

La technique de tDCS, peu invasive, consiste à apposer une anode et une cathode sur le crâne et à délivrer un courant continu, les régions cérébrales en regard de l'anode voyant alors leur excitabilité augmenter. En 2014, Efthymis Angelakis et son équipe ont montré un effet de la tDCS sur l'amélioration de l'état de conscience (Angelakis et al., 2014). Dans cette étude, les auteurs ont stimulé 10 patients en état de conscience altérée (7 ENR et 3 ECM) au niveau du cortex sensorimoteur primaire gauche ou du cortex préfrontal dorsolatéral gauche, 5 jours par semaine à raison de 20 minutes par jour et ce pendant deux semaines. Les trois patients ECM ont montré une amélioration clinique juste après le traitement. Deux d'entre eux avaient émergé de l'ECM plusieurs mois après, il faut noter toutefois que la durée de leur altération de la conscience au moment de la stimulation était respectivement de 6 mois suite à un traumatisme crânien, et de 10 mois suite à un infarctus postopératoire – donc encore dans ou à proximité de la fenêtre de possible récupération spontanée. Un des patients ENR depuis 6 ans suite à un traumatisme crânien s'est également amélioré, passant d'un score CRS-R de 8 à 9. La même année, Aurore Thibault *et al.* ont testé les effets d'une session unique de stimulation du cortex préfrontal dorsolatéral gauche par tDCS auprès de 30 patients ECM et 25 patients ENR, d'étiologie variée et avec une durée de l'altération de la conscience allant de 7 jours à 19 ans (Thibault et al., 2014). Une amélioration significative du score CRS-R a été observée dans le groupe ECM avec une médiane d'amélioration du score de 1,5 point, 13 patients répondeurs ayant montré un signe de conscience jamais observé auparavant. Dans le groupe ENR, aucun effet significatif global n'a été observé. Deux des patients ENR ont montré une réponse à la commande et une poursuite visuelle suite à la stimulation, il faut noter cependant qu'ils avaient été stimulés en phase subaiguë. En 2017, Anna Estraneo et son équipe ont évalué les effets de la stimulation du cortex préfrontal dorsolatéral gauche par tDCS pendant 5 jours consécutifs à raison de 20 minutes par jour, auprès de 7 patients ENR et 6 patients ECM (Estraneo et al., 2017). Les auteurs ont observé une légère augmentation du score CRS-R après la période de stimulation chez 3 patients ENR et 3 patients ECM. Des modifications du score CRS-R ayant également été observées après la période de stimulation placebo, les auteurs concluent à un manque d'effet notable de la tDCS pour l'amélioration des altérations chroniques de l'état de conscience.

En 2017, Yutian Yu *et al.* ont étudié l'effet d'une stimulation transcutanée du nerf vague chez une patiente de 73 ans, en ENR depuis 50 jours suite à un arrêt cardio-respiratoire. La stimulation était effectuée au niveau des conques auriculaires, pendant deux séances quotidiennes de 30 minutes chacune, durant quatre semaines consécutives. Une amélioration de l'état de conscience a été observée suite à la stimulation, le score

CRS-R étant passé de 6 à 13. La durée de l'altération de la conscience au moment de la stimulation ne permet cependant pas d'écarter un effet lié à la récupération spontanée. Martina Corazzol *et al.* ont étudié l'effet de la VNS chez un patient de 35 ans en ENR depuis 15 ans suite à un traumatisme crânien, par implantation d'un stimulateur dans la région cervicale gauche (Corazzol et al., 2017). Après un mois de stimulation et à partir d'une intensité égale à 1 mA, une amélioration clinique de l'état de conscience a été observée, indiquant une transition de l'ENR à l'ECM, avec un score CRS-R passant de 5 à 10. La comparaison des enregistrements EEG avant et après stimulation a permis de mettre en évidence une augmentation significative de l'activité cérébrale au repos dans la bande thêta. L'analyse de connectivité cérébrale selon l'information mutuelle symbolique pondérée (voir page 67) a montré que les aires corticales présentant une augmentation significative de l'activité partagée dans la bande thêta suite à la stimulation incluaient le cortex pariétal inférieur, le précuneus, le cortex cingulaire postérieur, et les régions prémotrice et motrice. Les auteurs ont également comparé deux examens TEP-Scan au ^{18}F -FDG effectués avant la stimulation et à trois mois. Ils ont observé une augmentation du métabolisme au sein des thalami, des striatums, des régions frontales et au niveau des cortex pariéto-occipito-temporaux droits incluant notamment cuneus et précuneus.

Concernant la DBS, Lorenzo Magrassi *et al.* ont présenté en 2016 l'étude CATS (*Cortical Activation by Thalamic Stimulation*) menée auprès de 3 patients avec altération chronique de la conscience, dont 2 ENR et 1 ECM (Magrassi et al., 2016). Les stimulations étaient bilatérales et concernaient les noyaux intralaminaires antérieurs du thalamus, à une fréquence moyenne de 100 Hz et ce de manière chronique pendant au moins 18 mois. Les auteurs ont rapporté une augmentation du score CRS-R pour les 3 patients suite à la stimulation. Les scores des patients ENR sont passés de 6 et 8 à 9 et 11, respectivement. Celui du patient ECM est passé de 14 à 15. En 2018, Darko Chudy *et al.* ont présenté une étude de DBS auprès de 10 patients ENR et 4 patients ECM (Chudy et al., 2018). L'implantation des électrodes visait le complexe centromédian-parafasciculaire du noyau thalamique intralaminaire de manière unilatérale, préférentiellement dans l'hémisphère gauche, l'hémisphère droit n'étant choisi qu'en cas de meilleure préservation. La stimulation était diurne, pendant 30 minutes toutes les 2 heures, à une fréquence de 25 Hz. Les auteurs ont rapporté une récupération complète de la conscience chez 1 patient ENR et 3 patients ECM. Le patient ENR, âgé de 16 ans, avait été stimulé 4 mois après un arrêt cardiaque causé par un choc électrique. Deux des patients ECM, âgés de 17 et 23 ans, avaient été stimulés 2 mois après un arrêt cardiaque. Le troisième, âgé de 15 ans, avait été stimulé 11 mois après un traumatisme crânien. Tous étaient donc dans la fenêtre temporelle de possible récupération spontanée. Les auteurs reconnaissent qu'il n'est pas possible d'exclure une récupération spontanée indépendante de la DBS, mais pointent le fait que le taux de récupération observé (29%

des patients inclus) est supérieur au taux de récupération spontanée observé chez les patients non traités par DBS.

Nous présentons dans la contribution suivante une étude de DBS menée au sein du CHU de Clermont-Ferrand, auprès de 5 patients avec altération chronique de la conscience.

6. Etude d'amélioration de l'état de conscience : étude de stimulation cérébrale profonde chez 5 patients

Nous avons mené une étude de DBS auprès de 5 patients avec altération chronique de la conscience, dont un patient ENR et 4 patients ECM-. La durée de l'altération chronique de la conscience de ces patients au moment de la chirurgie d'implantation du dispositif de stimulation était comprise entre 17 mois (suite à un accident vasculaire cérébral hémorragique) et 12 ans (suite à un traumatisme crânien), c'est-à-dire au-delà de la fenêtre de récupération spontanée. La première phase de l'étude, d'une durée d'au moins deux mois avant l'implantation, constituait la condition de référence. L'implantation était suivie d'une phase d'étude croisée en aveugle, comprenant une période de stimulation et une période de non-stimulation, dans un ordre aléatoire et d'une durée d'un mois et demi chacune. L'insu était ensuite levé, pour une dernière phase de stimulation ouverte d'une durée d'au moins 5 mois. La CRS-R était administrée deux fois par semaine pendant les différentes phases de l'étude, pour évaluer l'effet de la DBS sur les comportements conscients. Deux TEP-Scans ont été réalisés, avant l'implantation et à la fin de la dernière phase de stimulation ouverte, pour évaluer l'effet de la DBS sur le métabolisme cérébral. Les structures cérébrales stimulées étaient le thalamus et le pallidum interne. Leur ciblage était personnalisé, les structures étant contourées manuellement à partir de données d'imagerie multimodale.

Cette étude intitulée « Deep Brain Stimulation in Five Patients with Severe Disorders of Consciousness » a été publiée dans « *Annals of Clinical and Translational Neurology* » (Lemaire et al., 2018).

RESEARCH ARTICLE

Deep brain stimulation in five patients with severe disorders of consciousness

Jean-Jacques Lemaire^{1,2},  Anna Sontheimer^{1,2}, Bruno Pereira³, Jérôme Coste^{1,2}, Sarah Rosenberg², Catherine Sarret², Guillaume Coll^{1,2}, Jean Gabrillargues^{4,2,†}, Betty Jean⁴, Thierry Gillart⁵, Aurélien Coste¹, Basile Roche², Antony Kelly⁶, Bénédicte Pontier^{1,2} & Fabien Feschet²

¹Service de Neurochirurgie, CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, F-63000, France

²Université Clermont Auvergne, CNRS, SIGMA Clermont, Institut Pascal, Clermont-Ferrand, F-63000, France

³Unité de Biostatistiques (Délégation Recherche Clinique & Innovation), CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, F-63000, France

⁴Service de Radiologie, CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, F-63000, France

⁵Département d'Anesthésie Réanimation, CHU Clermont-Ferrand, Clermont-Ferrand, F-63000, France

⁶Service de Médecine Nucléaire, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand, F-63000, France

Correspondence

Jean-Jacques Lemaire, Service de Neurochirurgie, CHU de Clermont-Ferrand, 58 rue Montalembert, 63003 Clermont-Ferrand Cedex, France. Tel +33(0) 4 73 752 163; Fax: +33(0) 4 73 752 166; E-mail: jjlemaire@chu-clermontferrand.fr

Funding Information

This study was funded by the Fondation de l'Avenir (Paris, France; ET1-615 2011; "Deroche Legacy" Grant BO4-001; wages of AS; patient transportation and MRI costs) and the University Hospital of Clermont-Ferrand (waived hospital inpatient expenses, endorsed study insurance, trial promoter). Medtronic France supplied DBS devices (without charge), and the Centre Jean Perrin provided FDG Pet-Scan exams (without charge). J.J.L. declares grant from the Fondation de l'Avenir and Medtronic France. BeP declares grants from the Fondation de l'Avenir. J.J.L. declares non-financial support from Saint-Jude Medical (grant awarded to the academic entity; travel expenses) and Medtronic (travel expenses).

Received: 3 May 2018; Revised: 7 August 2018; Accepted: 22 August 2018

Annals of Clinical and Translational Neurology 2018; 5(11): 1372–1384

doi: 10.1002/acn3.648

†Deceased.

Abstract

Objective: The efficacy of deep brain stimulation in disorders of consciousness remains inconclusive. We investigated bilateral 30-Hz low-frequency stimulation designed to overdrive neuronal activity by dual pallido-thalamic targeting, using the Coma Recovery Scale Revised (CRS-R) to assess conscious behavior. **Methods:** We conducted a prospective, single center, observational 11-month pilot study comprising four phases: baseline (2 months); surgery and titration (1 month); blind, random, crossover, 1.5-month ON and OFF periods; and unblinded, 5-month stimulation ON. Five adult patients were included: one unresponsive-wakefulness-syndrome male (traumatic brain injury); and four patients in a minimally conscious state, one male (traumatic brain injury) and three females (two hemorrhagic strokes and one traumatic brain injury). Primary outcome measures focused on CRS-R scores. Secondary outcome measures focused notably on baseline brain metabolism and variation in activity (stimulation ON – baseline) using normalized fluorodeoxyglucose positron emission tomography maps. Statistical analysis used random-effect models. **Results:** The two male patients (one minimally conscious and one unresponsive wakefulness syndrome) showed improved mean CRS-R scores (stimulation ON vs. baseline), in auditory, visual and oromotor/verbal subscores, and visual subscores respectively. The metabolism of the medial cortices (low at baseline in all five patients) increased specifically in the two responders. **Interpretation:** Our findings show there were robust but limited individual clinical benefits, mainly in visual and auditory processes. Overall modifications seem linked to the modulation of thalamo-cortico-basal and tegmental loops activating default mode network cortices. Specifically, in the two responders there was an increase in medial cortex activity related to internal awareness.

Introduction

Only 22% of minimally conscious state (MCS; minimal and inconsistent awareness) and 17% of unresponsive wakefulness syndrome (UWS; vegetative state; open-eyes, no evidence of awareness) patients return to an approximation of their former levels of functioning 4 years after injury¹; bearing in mind that disorder of consciousness (DOC) is associated with an increased risk of death,^{2–4} and that exceptionally, late, satisfactory recovery occurs (e.g.^{5–8}). Among foremost concerns are expectations of significant recovery offset by very low rates of discharge to the home environment without disability, and the predicament of permanent DOC, which should be considered at 6 months post stroke, 12 months post trauma in UWS, and between three and 5 years or less in MCS.⁹ Expectations come from drug-based,¹⁰ physical and non-pharmacological interventions.¹¹ Seven studies (58 UWS or MCS patients; only two series in excess of three patients) used deep brain stimulation (DBS) to trigger recovery.^{12–22} Stimulation frequencies were mostly low 25 Hz–50 Hz^{13–19} (two times at 100 Hz^{21,22} and one at 250 Hz¹²). Unilateral (left-side two case-reports; right-side one series) or bilateral (two case-reports; one series) implantations were performed (data unknown in one series). The most common targets were the reticular polar, anterior and laminar (centromedian and parafascicular) thalamic nuclei, and the so-called central thalamus.²³ The tegmentum (in two patients)¹⁷ and the right pallidum (in one patient; combined with the left anterior thalamus)¹³ were very seldom targeted. The overall results in terms of clinical benefit are as yet inconclusive due to patient heterogeneity, means of assessment (scales, follow-ups), time since injury (1 month to 6 years), devices, and contact locations. In this context we aimed to conduct a prospective 11-month observational pilot study designed to assess the relevance of DBS at the bedside, using the Coma Recovery Scale Revised (CRS-R).²⁴ Anoxic patients were excluded because of high long term disability and low expectancy of recovery.^{25,26} CRS-R was administered repeatedly during each phase of the study taking into consideration the variability of signs of awareness.²⁷ With respect to inclusion we considered neither structural nor functional brain imaging regarding the lack of consensus on this aspect, however identification of covert activity is promising.^{11,28,29} The thalamus and the pallidum were targeted because experimental stimulation has evoked cortical activity resembling consciousness.^{30,31} Hence dual-site electrode implantation was used, hypothesizing that it would be more effective in boosting overall brain hypo activity, and could further enable independent dual-site modulation of the cognitive and motor thalamo-cortico-basal loops involved in DOC paradigms.^{32–34} We

considered that either activation of preserved loops or reactivation of silent loops, would induce modifications of CRS-R score. 30-Hz low frequency stimulation was selected according to clinical^{13–19} and experimental data.^{31,35} Our goal was to override remote cortical structures in the frequency band where beta and gamma waves, both of which are linked with consciousness processes,³⁶ overlap, while also overriding pallidal activity. In this study, surgery was conducted at a single center, and an ecological approach was adopted at each center where patients were recruited and monitored. Primary measure was based on CRS-R scores, and secondary outcome measures on CRS-R subscores, open-eye condition at night, and fluorodeoxyglucose (FDG) positron emission tomography, obtained prior to and during DBS. The impact on sleep, of continuous, twenty-four hours a day, stimulation, was checked at night, looking at open-eye condition.

Patients and Methods

Study design and participants

Five patients were consecutively included from April 2012 to February 2015 (Table 1; Fig. 1), fulfilling inclusion criteria (age ≥ 18 years; stable, chronic DOC status of UWS or MCS, ≥ 6 months after cerebrovascular accident and ≥ 1 year after traumatic brain injury) with no evidence of exclusion criteria (cerebral death, anoxic diagnosis, locked-in syndrome, blindness or deafness); study authorizations (Appendix S1). The protocol was divided into four phases: (1) Baseline condition (*baseline*), lasting at least 2 months, using FDG and magnetic resonance imaging (MRI); (2) DBS surgery and titration, lasting 1 month; (3) blind, 3-month crossover (*CO*) phase, with two randomized periods of 1.5 months, 1.5-month ON (*CO-ON*) and OFF (*CO-OFF*); (4) unblinded stimulation phase of at least 5-months (*DBS-ON*) using FDG. The two randomized crossover periods were termed first period (just after titration) and second period (before *DBS-ON*), whatever the *CO-ON* or *CO-OFF* status.

Procedures and outcomes

Three patients were operated prior to imaging and electrode implantation (Table 1): the cerebrospinal fluid shunt valve was moved from the skull to the subclavicular region, enabling artefact-free brain MRI (P1, P2, P3); the right cranioplasty of P3 was corrected for further electrode implantation. Electrodes (DBS 3389, Medtronic, Minneapolis, MN, USA) were positioned under general anesthesia. The intended targets were: the medial pallidum, around the midpoint of its anteromedial-posterolateral axis, with the electrode tip in a ventral

Table 1. Characteristics of the five patients.

Clinical consciousness status, gender, age (year), handedness; time elapsed since initial injury	Neurologic status	Surgery	Comorbidities	Diagnosis	Date
P1 UWS, male, 32, right handed; 12 years and 2 months	hypertonic quadriplegia predominant on right-side; flexion or extension of upper limbs, and extension of lower limbs; chewing	May 2012, replacement of right VAS by left VPS (SC valve); July 2012, DBS surgery	right VAS, tracheostomy and gastrostomy post injury	traumatic head injury; left intracerebral hematoma; intraventricular and subarachnoid hemorrhage; multiple cerebral contusions; hydrocephalus	Dec 1999
P2 MCS-, female, 62, right handed; 1 year and 2 months	hypertonic triplegia, left hemibody and right lower limb; flexion of lower limbs, and extension of the left upper limb; chewing	November 2012, replacement of right VAS by left VPS (SC valve); Dec 2012, DBS surgery	right VAS, gastrostomy, tracheostomy, right cranioplasty, and left neurogenic paraosteopathy (lower limbs) post hemorrhage; essential hypertension; migraine; hepatitis C; cataract right eye	rupture of right sylvian aneurysm; endovascular occlusion; intracerebral hematoma, intraventricular and subarachnoid hemorrhage; right sylvian artery vasospasm; right decompressive craniectomy; hydrocephalus	July 2011
P3 MCS-, male, 24, left handed; 3 years and 1 month	hypertonic triplegia, left hemibody and right lower limb; flexion of the lower limbs and the left upper limb	November 2012, repair of right cranioplasty and repositioning of VPS valve in the SC region; March 2013, DBS surgery	bilateral decompressive craniotomy followed by cranioplasty, right VPS, bilateral pulmonary embolism, tracheostomy and gastrostomy post injury; multidrug-resistant bacteria; depression and schizophrenia without medication; neurogenic pain of the right inferior limb; pollen allergy	traumatic head injury; brain edema; right and left subdural hemorrhage; cervical spine injury and C2 fracture; hydrocephalus; pneumothorax	Nov 2009
P4 MCS-, female, 22, right handed; 4 years	quadriplegia; flaccid paralysis of axial muscles and lower limbs; slight hypertonia of the upper limbs; chewing	Jan 2015, DBS surgery	tracheostomy, gastrostomy, lobar pneumonias (multidrug-resistant bacteria) and suspected partial epileptic seizure post injury; unstable diabetes mellitus type 1; asthmatic bronchitis	traumatic head injury; polytrauma; bradycardia and asystole with 15 min of cardiopulmonary resuscitation; subarachnoid hemorrhage; multiple cerebral contusions; bilateral pneumothorax; right pulmonary embolism	Nov 2010
P5 MCS-, female, 47, right handed; 2 years and 3 months	hypertonic quadriplegia predominant on left; trismus; chewing; grunting	May 2015, DBS surgery	right VPS, tracheostomy and gastrostomy post injury; chronic consumption of alcohol and tobacco; chronic depression;	rupture of right internal carotid artery termination aneurysm; endovascular	Dec 2012

(Continued)

Table 1. Continued.

Clinical consciousness status, gender, age (year), handedness; time elapsed since initial injury	Neurologic status	Surgery	Comorbidities	Diagnosis	Date
			eczema and keratitis in 2014-2015; pollen allergy	occlusion; right frontal hematoma, intraventricular and subarachnoid hemorrhage; hydrocephalus	

VAS, ventriculoatrial shunt; VPS, ventriculoperitoneal shunt; SC subclavicular; UWS, Unresponsive Wakefulness Syndrome; MCS-, Minimally Conscious State minus (patient demonstrating pursuit eye movement, ability to localize (and orient) noxious stimuli, and appropriate movements or affective behaviors).⁴⁹

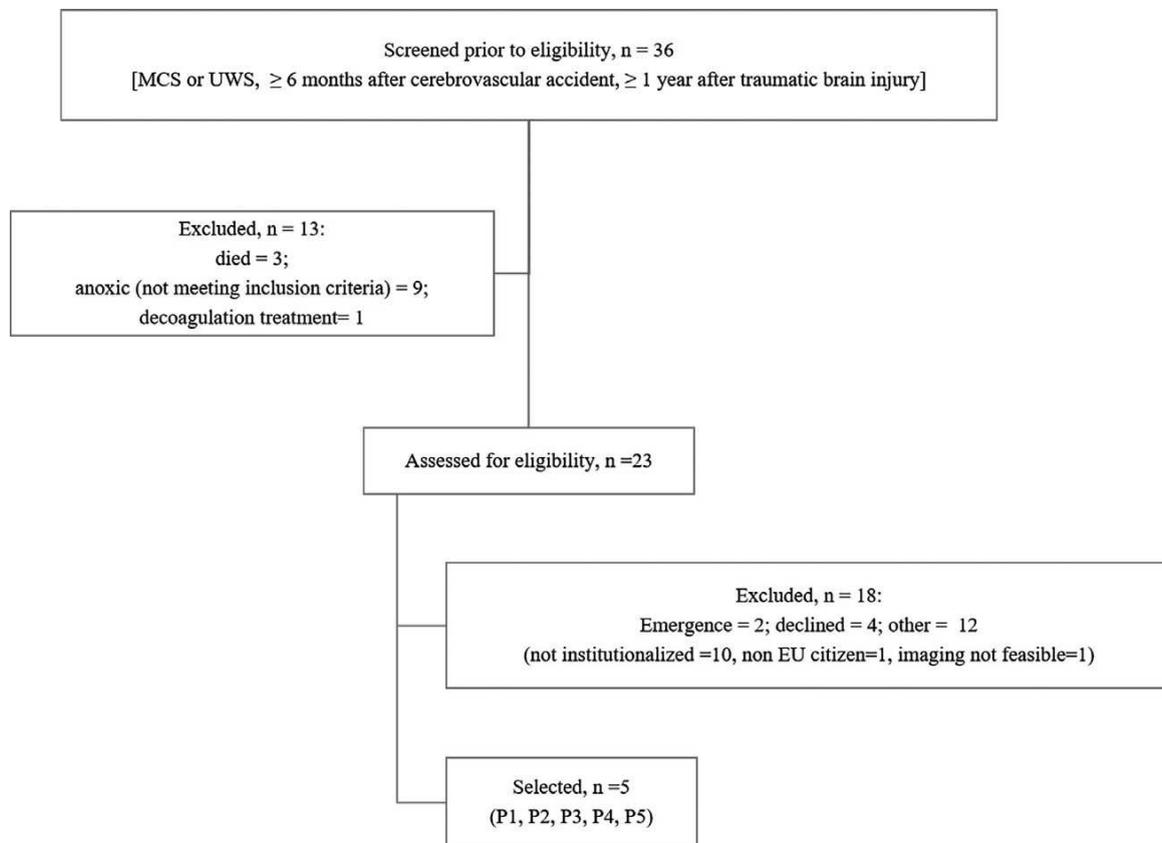


Figure 1. Enrolment of patients. MCS, Minimally Conscious State; UWS, Vegetative State; EU, European Union.

position; the anterior intralaminar region midway up the thalamus (central-anterior thalamus). The targeting was personalized (Appendix S1). Immediately after surgery a postoperative CT-Scan (voxel size = 0.488 mm ×

0.488 mm × 0.625 mm) was coregistered with preoperative stereotactic imaging (Fig. 2A) for electrode contact location. The active contacts (1.27 mm diameter, 1.5 mm length; inter-contact distance 0.5 mm) were positioned

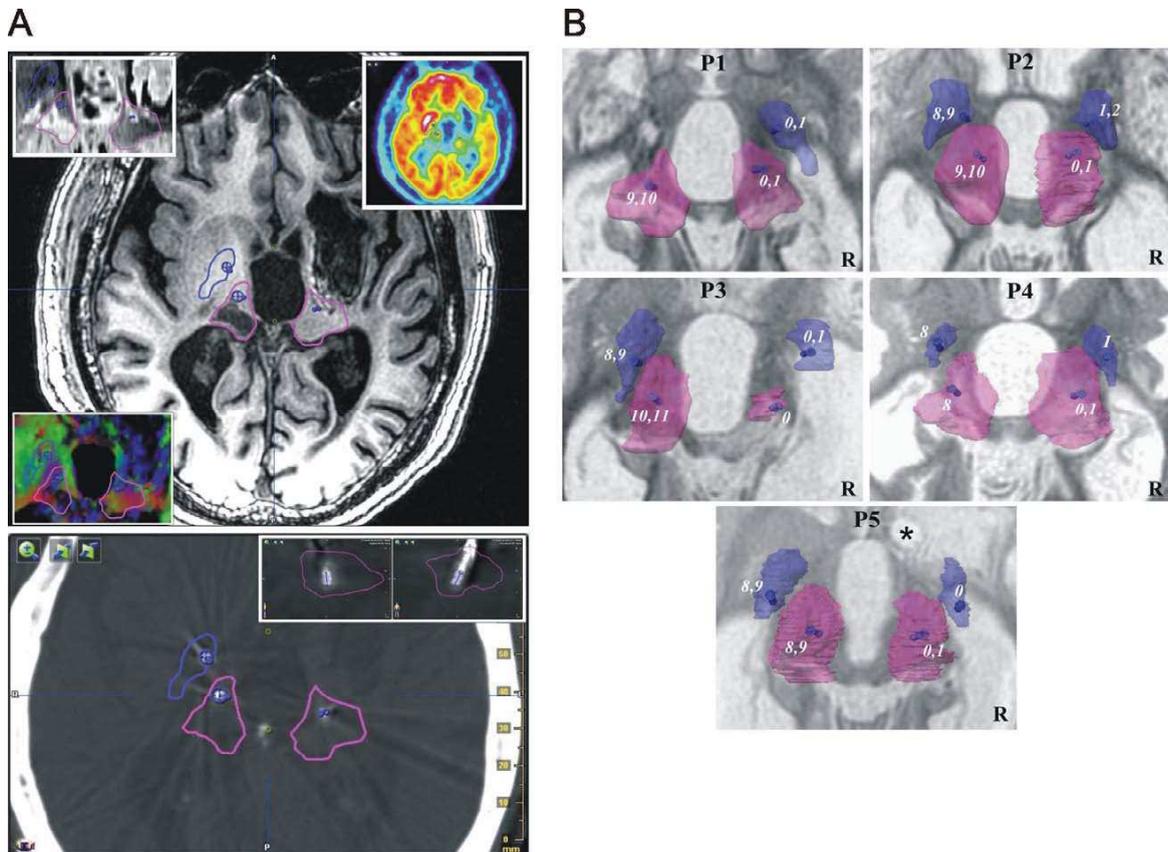


Figure 2. Contacts. (A) Deep brain targets and electrode positioning: Example (P1) of right and left targeted structures, pallidum (blue) and thalamus (pink) and location of effective (used in chronic stimulation; blue segments) contacts: top, T1 axial slice (4 mm above the anterior-posterior commissure plane); inlays, clockwise from top left, Inversion-Recovery sequence, FDG, and color-coded diffusion tensor map); bottom, coregistered (with preoperative imaging) postoperative CT-Scan, axial slice going through the center of the two effective contacts of the left thalamus, inlays, top-right, sagittal and coronal slices going through the effective contacts within the thalamus. (B) Contact locations: Contacts (number, from distal to proximal, right from 0 to 3, left from 4 to 11) within the pallidum (blue) and thalamus (pink) of the 5 patients (P): superior view of 3D (semi-transparent) anatomical structures, the effective contacts (numbers) are displayed as blue segments; background axial T1-weighted MRI slice (inverted gray scale) going through anterior-posterior commissure (ACPC) plane; *coil artefact; R, right.

within the targets. We performed double-contact monopolar stimulation 14 times (on five occasions the small size of the anatomical target precluded double-contact monopolar stimulation) out of the 19 leads implanted (no pallidum in P1) (Fig. 2B). Two neuropace-makers (ACTIVA SC[®] or ACTIVA PC[®], Medtronic, Minneapolis, MN, USA, respectively, depending on unilateral or bilateral electrodes) were implanted subcutaneously under general anesthesia, one in the chest wall (subclavicular fossa) connected to the pallidal electrodes, and one in the abdomen wall connected to the thalamic electrodes. Titration of stimulation parameters was carried out 1 month after surgery for 5 days, by pairs (right and left) of thalamic or pallidal electrodes, to evaluate observable

clinical tolerance using targeted values as follows: 30-Hz, pulse duration = 60 microseconds and voltage = 6 V. These parameters were identical to those used in DBS, except in P5, whose voltage was set at 4V due to facial tension and limb hypertonia at 6V.

The primary outcome measure was CRS-R scores across the different phases. This enabled (a priori definition) the identification of responder, that is, patient whose mean CRS-R score increases significantly from baseline to unblinded DBS-ON; the crossover phase was used to observe early-acute effects. We used the French version³⁷ of the CRS-R. Scores vary from 0 to 23, with six subscores quantifying auditory (au; 0 to 4), visual (vi; 0 to 5), motor (mo; 0 to 6), oromotor-verbal (ov; 0 to 3),

communication (co; 0 to 2) and arousal (ar; 0 to 3) processes; MCS status is evoked when $au = 3$, $vi = 2$, $mo = 3$, $ov = 3$ or $co = 1$ (MCS-thresholds), and emergence from MCS when $mo = 6$ or $co = 2$ (emergence-thresholds). At night, spontaneous eye-opening was observed (yes or no response). CRS-R subscores, MCS-thresholds and emergence-thresholds and open-eye state were analyzed as secondary outcomes. Bedside clinical evaluation was performed by the qualified medical and healthcare care staff of each clinical facility; we aimed to perform CRS-R and eye-opening assessments twice a week. Data collection time was established at the time of inclusion, according to each individual care protocol (in line with patient and medical unit habits). The procedure was the same for each patient; the nurses were trained by the same person. Only the time during the day, or the day during the week, was slightly different for each patient according to the organization of teams (work schedule; care schedule according to patient, visits of relatives. . .). However, the timetable of data collection were regular for each patient (e.g. Monday and Thursday at 10 a.m.). The measure of FDG metabolism during baseline and DBS-ON phases (secondary outcome) was the only functional imaging technique authorized for use in implanted stimulation devices, and enabling comparison of phases. The voxels of normalized FDG PET were colored according to the relative activity, red for high and blue for low (Fig. 3A; Appendix S1). We computed (voxel-based) maps of metabolic variation DBS-ON – Baseline, depicting increase (DBS-ON > Baseline) in green, and decrease (Baseline > DBS-ON) in beige (Fig. 3A; Appendix S1). Activity (low, high or intermediate) and variation (upward, increased activity; downward, decreased activity) were specified regarding 23 cortical regions of the right and left hemispheres in all five patients ($n = 230$) by 3D-rendering, then the 23 regions were grouped into three cortical areas for further analysis (Fig. 3B; Appendix S1): the internally-oriented area including the limbic and medial cortices of the default mode network³⁸ (DMN), related to internal awareness³⁹; the externally-oriented area, including lateral association

fronto-parietal cortices of the DMN,³⁸ related to external awareness³⁹; and other areas.

Statistical analysis

Statistical analysis (Stata software; Version 13, StataCorp, College Station, TX) was conducted based on a two-sided Type I error of 5%. Continuous data were described as mean \pm standard-deviation or median [interquartile range] according to statistical distribution, and categorical parameters as the number of patients and associated percentages. Individual and group analysis of primary outcome CRS-R scores and subscores was performed, using random effects (mixed) models accounting for between- and within-patient variability (repeated measures or longitudinal data collected from the same individual). The secondary outcome was FDG imaging (globally and by hemisphere) and the same analysis (random-effects models) was conducted for the three cortical areas (internal, external and other): (1) at baseline, based on the number of high, intermediate, low, and lesioned cortical regions by area and by CRS-R-based response, that is. responder status; (2) following DBS (DBS-ON – Baseline), based on the number of increased and decreased cortical regions by area and by CRS-R-based response, and for the external and internal cortical areas, by CRS-R-based response and FDG PET variation, with or without adjustment by baseline FDG.

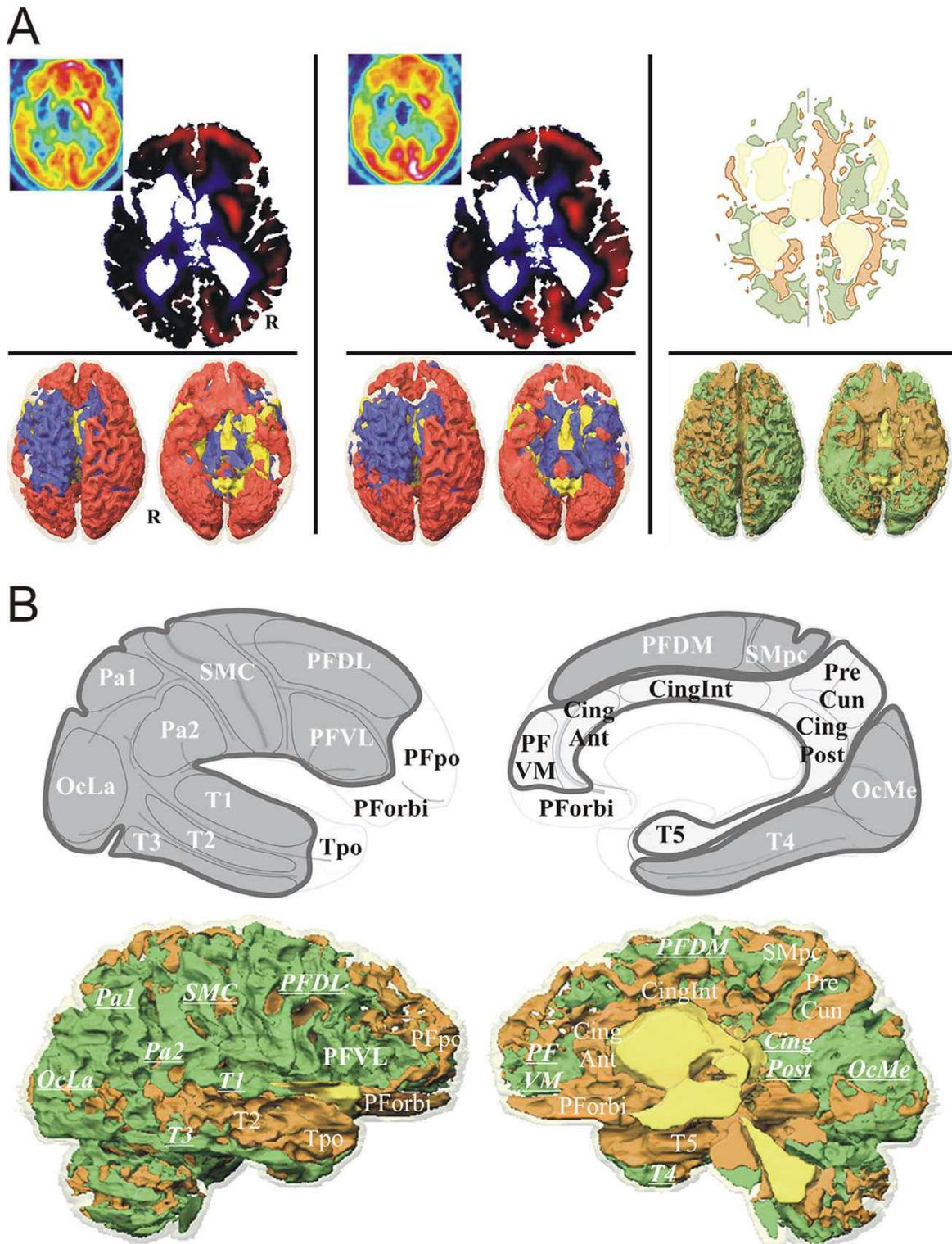
Results

Group level analyses of overt behaviors and - CRS-R subscores, MCS-threshold and emergence-threshold – tables, are in the Appendix S1.

Baseline

DOC status before inclusion was confirmed in all five patients; mean baseline CRS-R scores (Table 2) varied from 4.2 (P5) to 11.7 (P3) and overall MCS status relied

Figure 3. FDG methods. (A) FDG normalization: Baseline (left column) and DBS-ON (intermediate column) normalized FDG, and DBS-ON minus Baseline normalized FDG variation (right column), example for P1: top row (4 mm above the anterior-posterior commissure plane), left and intermediate columns (inlay, raw FDG slices), standardized uptake values of cerebral metabolic rate of glucose normalized by cerebral global mean (CGM) activity (red, above CGM; blue, below CGM), and right column, variation map (green, increase; beige, decrease); bottom row, 3D rendering (superior and inferior views) of normalized data (R, right hemisphere). (B) FDG metabolism by cortical region and area: Top row, cortical areas and regions: internal area (light gray) with prefrontal ventromedial (PFVM), precuneal (PreCun), cingulate anterior (CingAnt), intermediate (CingInt) and posterior (posterior, retrosplenial and isthmus; CingPost) and temporo mesial para hippocampal (T5) cortices; external area (dark gray) with prefrontal dorsolateral (PFDL), ventrolateral (PFVL) and dorsomedial (PFDM), sensorimotor central (SMC) and paracentral (SMpc), parietal superior (Pa1) and inferior (Pa2), occipital lateral (Ocla) and medial (OcMe), temporal T1 (T1), T2 (T2), T3 (T3) and fusiform gyrus (T4) cortices; other area (white) with prefrontal orbital (PForbi) and polar (PFpo), temporopolar (Tpo) and cerebellar (Cerb) cortices. Bottom row, specification of FDG activities by region: example P1, right hemisphere; bold underlined increased activity (upward variation).



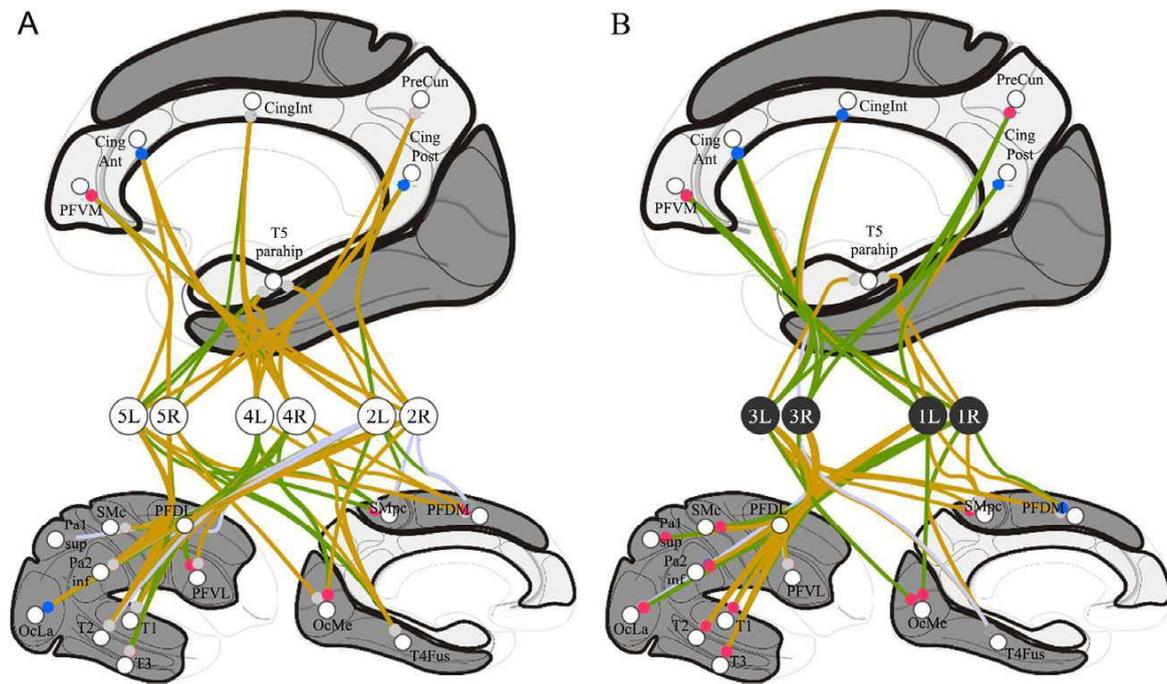


Figure 4. FDG results. Individual analysis of right (R) and left (L) hemispheres of the five patients (see Figure 3.B. for abbreviations): A, non-responders, P2, P4 and P5, (white circles); B, responders, P1 and P3, (black circles); top, medial view showing the internally-oriented cortices (light gray); bottom, lateral (left) and medial (right) views showing the externally-oriented cortices (dark gray); FDG metabolism variations are represented by connection lines toward cortices, green when the metabolism increased (DBS-ON > Baseline) and beige when the metabolism decreased (Baseline > DBS-ON) (connections with lesioned cortices are in light purple); baseline FDG metabolism is represented by colored circle, red for high relative activity and blue for low relative activity (gray for near cerebral global mean activity); the two responders exhibited significant increased FDG activity in the internally-oriented area.

Table 2. Mean CRS-R scores during baseline, DBS-ON, CO-ON and CO-OFF phases (the first period of the crossover phase is highlighted in gray); values are expressed as mean ± SD (number of assessments).

Patient	Baseline	DBS-ON	CO-ON	CO-OFF
P1	6.1 ± 1.3 (15)	8.4 ± 1.8 (41) ¹	7.3 ± 1.9 (11)	8.6 ± 2.0 (11) ¹
P2	9.6 ± 2.7 (17)	9.5 ± 1.5 (34)	10.3 ± 1.3 (11) ²	8.5 ± 1.9 (8)
P3	11.7 ± 1.6 (18)	13.8 ± 2.2 (40) ¹	15.1 ± 1.9 (7) ¹	14.0 ± 3.4 (10) ¹
P4	4.8 ± 1.8 (57)	4.3 ± 1.8 (28)	3.9 ± 1.6 (11) ²	6.6 ± 1.5 (14) ¹
P5	4.2 ± 3.3 (34)	3.0 ± 1.7 (27)	4.7 ± 2.0 (15)	5.1 ± 2.4 (10)
All	6.3 ± 3.5 (141)	8.4 ± 4.2 (170)	7.5 ± 4.1 (55)	8.4 ± 3.7 (53) ¹
All - P5	6.9 ± 3.3 (107)	9.4 ± 3.8 (143) ¹	8.6 ± 4.2 (40)	9.2 ± 3.5 (43) ¹

¹Significant difference ($P < 0.05$) with baseline

²Significant difference ($P < 0.05$) of CO-ON with CO-OFF.

largely on auditory, visual and motor subscores. High FDG activity predominated in the left hemisphere (58.26%; $P = 0.004$) in the 5-patient group. Internally-oriented and externally-oriented areas were the source of primarily low (40%) and high (47%) activity ($P < 0.001$) respectively; the five patients shared these FDG features ($P < 0.001$).

Severe clinical adverse events

There was no surgery-related mortality. P4 (medical history of pneumonia and type-1 diabetes) developed postoperative bronchopulmonary infection (12-day stay in intensive care unit). At the end of the study (June 2016) four patients were alive. P4 died in April 2016,

Table 3. Open-eye state at night during baseline, DBS-ON, CO-ON and CO-OFF phases (the first period of the crossover phase is highlighted in gray); values are expressed in number of observations (out of number of assessments; and percentage).

Patient	Baseline	DBS-ON	CO-ON	CO-OFF
P1	1 (14; 7.1%)	6 (25; 24%)	4 (14; 28.6%)	2 (10; 20%)
P2	6 (24; 25%)	1 (38; 2.6%) ¹	2 (8; 25%)	0 (9; 0%)
P3	11 (16; 68.8%)	1 (40; 2.5%) ¹	1 (6; 16.7%) ¹	2 (13; 15.4%) ¹
P4	2 (14; 14.3%)	3 (22; 13.6%)	3 (13; 23.1%)	3 (6; 50%)
P5	n.a.			
All - P5	20 (68; 29.4%)	11 (125; 8.8%) ¹	10 (41; 24.4%)	7 (38; 18.4%)

¹Significant difference ($P < 0.05$) with baseline.

15 months after surgery and 5 years and 3 months after initial trauma. She died suddenly with no underlying infection or acute neurological signs (no autopsy in line with wishes of relatives). P5 was diagnosed with chronic filamentary keratitis seven months after surgery (DBS-ON phase) resulting in permanent palpebral closure.

CRS-R scores

Mean scores, DBS-ON in P1 ($P < 0.001$; responder) and P3 ($P = 0.001$; responder), CO-ON (first period, 15.1 ± 1.9) ($P < 0.01$) in P3, CO-OFF in P1 (second period, $P < 0.001$), P3 (second period, $P = 0.006$) and P4 (first period, $P < 0.001$), were superior to baseline scores (Table 2). Within crossover, the mean value of CO-ON (second period) was superior to CO-OFF in P2 ($P = 0.04$) and, conversely, inferior in P4 ($P = 0.001$).

CRS-R subscores

Mean subscores, visual in P1 ($P < 0.001$) and P3 ($P = 0.03$), auditory ($P < 0.001$) and oromotor-verbal ($P = 0.006$) in P3, increased from baseline to DBS-ON. Conversely mean subscores - auditory ($P = 0.01$), oromotor-verbal ($P = 0.001$), and arousal ($P = 0.02$) in P4, and motor in P5 ($P = 0.04$) - decreased. Within crossover, the mean value of CO-ON subscores - motor in P1 (first period, $P = 0.002$) and P4 (second period, $P < 0.001$) and visual in P5 (second period, $P = 0.009$) - was lower than the mean value of CO-OFF subscores and, conversely, motor subscores in P2 (second period, $P = 0.03$) and P3 (first period, $P = 0.03$) were higher.

MCS-threshold and emergence

There was an individual increase during DBS-ON in visual in P1 ($P < 0.001$) and auditory in P3 ($P < 0.001$) MCS-thresholds. Occurrence of MCS-thresholds was more frequent - motor in P4 ($P = 0.003$) and visual in P5 ($P = 0.001$) - during CO-OFF (second period).

Open-eye state at night

Open-eye state at night (Table 3) was reported in P1, P2, P3 and P4 ($n = 272$ values; P5 showed no evidence of open-eye - technical issues and keratitis). We observed that the eyes were open 47 times, 17.3% (data missing in one case). P2 ($P = 0.03$) and P3 ($P = 0.001$) showed a decrease in frequency of open-eye state at night during DBS-ON versus baseline; this was also true in P3 during crossover, in both CO-ON (first period, $P = 0.05$) and CO-OFF (second period, $P = 0.008$).

Variation in Brain Metabolism following DBS

The number of upward and downward variations in cortical areas (increased activity of internally-oriented area, 38%, externally-oriented, 42% and other areas, 53%; $P = 0.35$) and in CRS-R-based responses (increased activity of responder, 46%, and non-responder, 40%; $P = 0.39$) was equal in all five patients. However, the two responders (P1, P3) exhibited increased FDG activity during DBS-ON in the internally-oriented area (responder, 64%, and non-responder, 22%; $P = 0.002$; $P = 0.007$ when adjusted to baseline FDG activity), whereas variations in the externally-oriented area were unchanged (responder, 39%; non-responder, 44%; $P = 0.64$; $P = 0.85$ when adjusted to baseline FDG activity). Interaction between the externally-oriented area and CRS-R-based responses was significant ($P = 0.006$).

Discussion

The main finding in this trial is that low frequency DBS provoked tangible and reproducible clinical modifications (CRS-R items), long after the injury, with an increase in FDG metabolism of the internally-oriented cortex for the two responders. All five surgical interventions were safe (nil mortality), bearing in mind that only one case of intracerebral hematoma had been reported in earlier series.²² However, our case of transient pulmonary infection

shows that the most fragile patients are more prone to complications. Broadly our results corroborate with the largest pioneering series,^{15–20} providing clues (institutional scales; prospective case series) that about 40–50% of patients may respond to low frequency DBS, and more precisely both UWS and MCS patients from our series. However, the overall clinical benefit of all trials, including ours, is limited. None of our five patients attained a level of verbal communication, but they sustained severe orofacial and language dysfunctions (Table 1; Appendix S1) which hindered progress. Improvement in verbal communication seems more attainable in less severe condition²¹ than our patients. Indeed reasonable expectations following DBS in severe patients focused primarily on communication,¹⁸ in any event. Our patients globally made progress in terms of auditory, visual, oromotor-verbal, motor and communication processes, and visual, auditory and communication MCS-thresholds (Appendix S1), most modifications having been perceived favorably by relatives and local healthcare staff. Specifically, the responders made progress regarding visual function and motor MCS-threshold (P1), and auditory, visual and oromotor-verbal functions and auditory MCS-threshold (P3). Indeed, visual and auditory attention would appear to be the most common improvement, more particularly in the two responders, facilitating both communication and spatial exploration. Visual modifications are of particular importance since visual CRS-R subscores have the highest diagnostic sensitivity among MCS and UWS patients.³⁷ We have also found that DBS modified open-eye state at night, possibly reflecting changes in sleep patterns, even if it was only significant on an individual basis in one responder (P3) and one non-responder (P2). Globally if we found across groups that CRS-R scores increased from baseline to crossover and DBS-ON phases (Appendix S1), it is when investigating individuals that detailed interpretation occurs. Indeed, changes in individual CRS-R scores observed during the DBS-ON phase were not as a matter of course either totally favorable or absent. Decreases in auditory, oromotor-verbal, arousal and motor, subscores in P4 and P5 demonstrated the diversity of DBS effects according to each specific type of brain damage. However, these unexpected effects were observed in non-responders alone, whose baseline CRS-R scores were the most severe and in whom the damaged brains were the smallest; P4 was a particularly severe case, cumulating trauma and anoxia and extensive higher function impairments (Appendix S1) with hypotonic quadriplegia. Our results also point to the spontaneous variability of global CRS-R scores due to the inconsistency of clinically observable awareness,²⁷ advocating recordings of repeated clinical status assessment in clinical studies. On the basis of our FDG metabolism data we

found that MCS and UWS patients had preserved FDG activity (assuming spontaneous near at resting condition) in default mode network (DMN) cortices,³⁸ notably the lateral associative fronto-parietal cortices featuring MCS.²⁹ The plainly left-sided predominance of preserved metabolism has been interpreted, thus far, as a mere coincidence of lesion topography across patients. The spontaneous imbalance of internally-oriented and externally-oriented areas in the five patients, at the source of mainly low and high FDG activity respectively, echoes the link between cortices related to internal awareness and the severity of DOC,^{40,41} as well as the increase in FDG activity of the internally-oriented cortical area of the two responders.

There are limitations to our pilot study. The results we derived from a limited number of patients provide insight into the potential clinical benefit of DBS, but also raise issues. More specifically, analysis of the crossover phase failed to show conclusive results when comparing first and second periods. This could be due to carryover DBS effect, possibly spanning several weeks, in association with lesion effects (surgery and titration lasting about one month, directly followed by the crossover phase). Indeed, only P2 and P4, non-responders, manifested significant changes in mean CO-ON versus CO-OFF CRS-R scores (CO-ON was the second period in both patients). The design of future crossover phases should likely be modified, example. assessment of DBS 3 months after surgery and 2 months after titration. Analysis of overt conscious behavior was only based on the CRS-R scoring, which is robust and standardized, yet less reliable regarding visual, oromotor verbal and arousal processes.^{11,24} Moreover, analysis of behavior through distinct processes involving overlapping brain functions, impaired specifically because of extensive lesions (e.g. dyspraxia, dysgnosia and language disorders), likely influences sub-scale scores in a complex way. Our inclusion criteria were exclusively clinical and further studies should benefit from functional imaging according to clinical consensus,²⁹ along the same lines as our findings regarding FDG.

That being so, our findings contribute to an understanding of the mechanisms underlying low frequency DBS modulation. Cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loops seem to activate affected networks, notably through thalamo- and pallido- cortical direct and indirect pathways in DOC models.^{11,23,42–44} This effect would appear to be diffuse (FDG modifications within the 23 regions studied lacked statistical significance). In any case, DBS-mediated activation had overdriven internally-oriented areas, which may account for the recovery of conscious behavior. Modifications in open-eye state at night also suggest that pallido-tegmental circuits^{45,46} may have been activated (along with thalamo-cortico-basal loops)

particularly those involving the tegmental pedunculopontine nucleus. Neurons of the latter discharge specifically at low frequencies,⁴⁷ and the pedunculopontine nucleus is involved to the same extent in arousal-attention, paradoxical sleep, locomotor behaviors and tonus (see e.g.^{35,48}). 100-Hz thalamus DBS can modify, partially alleviating²² or increasing,²¹ muscle tone in severe DOC patients. In our series, there was an increase in P5 muscle tone subsequent to implantation of pallidal or thalamic electrodes (titration phase). It is conceivable that different frequency settings, in the pallidum and/or the thalamus, may modulate tone in keeping with clinical context as hypertonia and pathologic posturing predominate in this population, aside from DOC.

In summary, recovery of certain brain processes that have been dysfunctional for many years in DOC patients is possible using low frequency DBS. Clinical response criteria comprise: UWS or MCS patients with high mean baseline CRS-R scores (of at least 2 months); multiple focal lesions following traumatic injury or hemorrhagic stroke with documented activity of DMN cortices. We stress that our results thus far have demonstrated limited individual benefits and quality of life remains unknown. Further lines of research should ideally decipher complex pathophysiology, refine techniques and indications, and include requisite societal debate that goes hand in hand with therapeutic advances. Meanwhile DBS techniques could be discussed in line with the rules governing deontology and ethics, on case-by-case basis, taking into account both the burden and the vulnerability of the population of permanent DOC patients, over long periods of rehabilitation that can last for decades.

Acknowledgments

This study was funded by the Fondation de l'Avenir (Paris, France; ET1-615 2011; "Deroche Legacy" Grant BO4-001; wages of AS; patient transportation and MRI costs) and the University Hospital of Clermont-Ferrand (waived hospital inpatient expenses, endorsed study insurance, trial promoter). Medtronic France supplied DBS devices (without charge), and the Centre Jean Perrin provided FDG Pet-Scan exams (without charge). J.J.L. declares grant from the Fondation de l'Avenir and Medtronic France. BeP declares grants from the Fondation de l'Avenir. J.J.L. declares non-financial support from Saint-Jude Medical (grant awarded to the academic entity; travel expenses) and Medtronic (travel expenses). The remaining authors declare no conflicts of interest. We extend our thanks to: A Momon and JO Dolomie (anesthesiologists); healthcare and medical staff and radiology technicians; J Luaute (neurorehabilitation; MD, PhD), T Sarraf (neurorehabilitation; MD), S Laureys (neurology;

MD, PhD), and D Fontaine (neurosurgery; MD, PhD) for their input. We would also like to thank family members of patients for their trust.

Author Contribution

J.J.L. performed surgical procedures, prepared the figures, analyzed and interpreted the data; AS, BeP and SR, collected clinical data, organized imaging examinations, hospitalization and follow-up care; J.G., AS, AK, T.G. and B.J. performed structural (MRI, CT-Scan) and functional (FDG PET) imaging; BrP undertook statistical analysis; BeP and J.J.L. performed titration; J.C. performed electrophysiological recordings, and J.C. and S.R. analyzed and interpreted the electrophysiological data; G.C. and A.C. performed preliminary surgery; F.F. and B.R. conceptualized and conducted PET FDG processing; J.J.L., BeP, AS, CS, J.C., T.G., F.F. and BrP conceptualized the study; J.J.L., AS, BeP, BrP, J.C., CS, G.C. and F.F. drafted and revised the manuscript.

Conflict of Interest

None declared.

References

1. Katz DI, Polyak M, Coughlan D, et al. Natural history of recovery from brain injury after prolonged disorders of consciousness: outcome of patients admitted to inpatient rehabilitation with 1-4 year follow-up. *Prog Brain Res* 2009;177:73–88.
2. Ventura T, Harrison-Felix C, Carlson N, et al. Mortality after discharge from acute care hospitalization with traumatic brain injury: a population-based study. *Arch Phys Med Rehabil* 2010;91:20–29.
3. Luaute J, Maucort-Boulch D, Tell L, et al. Long-term outcomes of chronic minimally conscious and vegetative states. *Neurology* 2010;75:246–252.
4. Harrison-Felix C, Pretz C, Hammond FM, et al. Life expectancy after inpatient rehabilitation for traumatic brain injury in the United States. *J Neurotrauma* 2015;32:1893–1901.
5. Avesani R, Gambini MG, Albertini G. The vegetative state: a report of two cases with a long-term follow-up. *Brain Inj* 2006;20:333–338.
6. Sarà M, Sacco S, Cipolla F, et al. An unexpected recovery from permanent vegetative state. *Brain Inj* 2007;21:101–103.
7. McMillan TM, Herbert CM. Further recovery in a potential treatment withdrawal case 10 years after brain injury. *Brain Inj* 2004;18:935–940.
8. Fins JJ, Schiff ND, Foley KM. Late recovery from the minimally conscious state: ethical and policy implications. *Neurology* 2007;68:304–307.

9. Prolonged disorders of consciousness: national clinical guidelines [Internet]. RCP London 2015;[cited 2016 May 18] Available from: <https://www.rcplondon.ac.uk/guidelines-policy/prolonged-disorders-consciousness-national-clinical-guidelines>
10. Giacino JT, Whyte J, Bagiella E, et al. Placebo-controlled trial of amantadine for severe traumatic brain injury. *N Engl J Med* 2012;366:819–826.
11. Giacino JT, Fins JJ, Laureys S, Schiff ND. Disorders of consciousness after acquired brain injury: the state of the science. *Nat Rev Neurol* 2014;10:99–114.
12. McLardy T, Ervin F, Mark V, et al. Attempted inset-electrodes-arousal from traumatic coma: neuropathological findings. *Trans Am Neurol Assoc* 1968;93:25–30.
13. Hassler R, Ore GD, Dieckmann G, et al. Behavioural and EEG arousal induced by stimulation of unspecific projection systems in a patient with post-traumatic apallic syndrome. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1969;27:306–310.
14. Sturm V, Kühner A, Schmitt HP, et al. Chronic electrical stimulation of the thalamic unspecific activating system in a patient with coma due to midbrain and upper brain stem infarction. *Acta Neurochir (Wien)* 1979;47:235–244.
15. Cohadon F, Richer E, Rougier A, et al. Deep Brain Stimulation in Cases of Prolonged Post-traumatic Unconsciousness. In: J. Gybels, E. R. Hitchcock, C. Ostertag, G. F. Rossi, J. Siegfried, G. Szikla, eds. *Advances in stereotactic and Functional Neurosurgery* 6. pp. 535–537. Vienna: Springer-Verlag, 1984.
16. Cohadon F, Richer E, Rougier A, et al. Deep brain stimulation in cases of prolonged post-traumatic unconsciousness. In: Y. Lazorthes, A. R. M. Upton, eds. *Neurostimulation: an Overview*. pp. 247–250. Mt. Kisco, New York: Futura Publishing Company, 1985.
17. Tsubokawa T, Yamamoto T, Katayama Y, et al. Deep-brain stimulation in a persistent vegetative state: follow-up results and criteria for selection of candidates. *Brain Inj* 1990;4:315–327.
18. Cohadon F, Richer E. Deep cerebral stimulation in patients with post-traumatic vegetative state. 25 cases. *Neurochirurgie* 1993;39:281–292.
19. Yamamoto T, Katayama Y, Kobayashi K, et al. DBS therapy for a persistent vegetative state: ten years follow-up results. *Acta Neurochir Suppl* 2003;87:15–18.
20. Yamamoto T, Katayama Y, Kobayashi K, et al. Deep brain stimulation for the treatment of vegetative state. *Eur J Neurosci* 2010;32:1145–1151.
21. Schiff ND, Giacino JT, Kalmar K, et al. Behavioural improvements with thalamic stimulation after severe traumatic brain injury. *Nature* 2007;448:600–603.
22. Magrassi L, Maggioni G, Pistarini C, et al. Results of a prospective study (CATS) on the effects of thalamic stimulation in minimally conscious and vegetative state patients. *J Neurosurg* 2016;000:1–10.
23. Schiff ND. Central thalamic contributions to arousal regulation and neurological disorders of consciousness. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1129:105–118.
24. 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.
25. Estraneo A, Moretta P, Loreto V, et al. Late recovery after traumatic, anoxic, or hemorrhagic long-lasting vegetative state. *Neurology* 2010;75:239–245.
26. Giacino JT, Kalmar K. The vegetative and minimally conscious states: a comparison of clinical features and functional outcome. *J Head Trauma Rehabil* 1997; 12:36.
27. Cortese MD, Riganello F, Arcuri F, et al. Coma recovery scale-r: variability in the disorder of consciousness. *BMC Neurol* 2015;15:186.
28. Di Perri C, Bahri MA, Amico E, et al. Neural correlates of consciousness in patients who have emerged from a minimally conscious state: a cross-sectional multimodal imaging study. *Lancet Neurol* 2016;15:830–842.
29. Stender J, Gosseries O, Bruno M-A, et al. Diagnostic precision of PET imaging and functional MRI in disorders of consciousness: a clinical validation study. *Lancet* 2014;384:514–522.
30. Moruzzi G, Magoun HW. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1949;1:455–473.
31. Dieckmann G. Cortical synchronized and desynchronized responses evoked by stimulation of the putamen and pallidum in cats. *J Neurol Sci* 1968;7:385–391.
32. Lutkenhoff ES, Chiang J, Tshibanda L, et al. Thalamic and extrathalamic mechanisms of consciousness after severe brain injury. *Ann Neurol* 2015;78:68–76.
33. Giacino JT, Fins JJ, Laureys S, Schiff ND. Disorders of consciousness after acquired brain injury: the state of the science. *Nat Rev Neurol* 2014;10:99–114.
34. Koch C, Massimini M, Boly M, Tononi G. Neural correlates of consciousness: progress and problems. *Nat Rev Neurosci* 2016;17:307–321.
35. Steriade M. Central core modulation of spontaneous oscillations and sensory transmission in thalamocortical systems. *Curr Opin Neurobiol* 1993;3:619–625.
36. Dehaene S, Changeux J-P. Experimental and theoretical approaches to conscious processing. *Neuron* 2011;70:200–227.
37. Schnakers C, Majerus S, Giacino J, et al. A french validation study of the coma recovery scale-revised (CRS-R). *Brain Inj* 2008;22:786–792.
38. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, et al. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci USA* 2001;98:676–682.
39. Vanhaudenhuyse A, Demertzi A, Schabus M, et al. Two distinct neuronal networks mediate the awareness of

- environment and of self. *J Cogn Neurosci* 2011;23:570–578.
40. Vanhaudenhuyse A, Noirhomme Q, Tshibanda LJ-F, et al. Default network connectivity reflects the level of consciousness in non-communicative brain-damaged patients. *Brain* 2010;133(Pt 1):161–171.
 41. Silva S, de Pasquale F, Vuillaume C, et al. Disruption of posteromedial large-scale neural communication predicts recovery from coma. *Neurology* 2015;85:2036–2044.
 42. Saunders A, Oldenburg IA, Berezovskii VK, et al. A direct GABAergic output from the basal ganglia to frontal cortex. *Nature* 2015;521:85–89.
 43. Crone JS, Lutkenhoff ES, Bio BJ, et al. Testing proposed neuronal models of effective connectivity within the cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop during loss of consciousness. *Cereb Cortex* 2017;27:2727–2738.
 44. Sherman SM. Thalamus plays a central role in ongoing cortical functioning. *Nat Neurosci* 2016;16:533–541.
 45. Shink E, Sidibé M, Smith Y. Efferent connections of the internal globus pallidus in the squirrel monkey: II. Topography and synaptic organization of pallidal efferents to the pedunculopontine nucleus. *J Comp Neurol* 1997;382:348–363.
 46. Lavoie B, Parent A. Pedunculopontine nucleus in the squirrel monkey: projections to the basal ganglia as revealed by anterograde tract-tracing methods. *J Comp Neurol* 1994;344:210–231.
 47. Garcia-Rill E, Simon C, Smith K, et al. The pedunculopontine tegmental nucleus: from basic neuroscience to neurosurgical applications. *J Neural Transm* 2011;118:1397–1407.
 48. Jones BE. The organization of central cholinergic systems and their functional importance in sleep-waking states. *Prog Brain Res* 1993;98:61–71.
 49. Bruno M-A, Vanhaudenhuyse A, Thibaut A, et al. From unresponsive wakefulness to minimally conscious PLUS and functional locked-in syndromes: recent advances in our understanding of disorders of consciousness. *J Neurol* 2011;258:1373–1384.

Supporting Information

Additional supporting information may be found online in the Supporting Information section at the end of the article.

Appendix S1. Supplementary Material

La stimulation à basse fréquence des thalami et pallidums a permis l'apparition de comportements conscients chez 2 des patients, et a entraîné une augmentation du métabolisme des régions cérébrales impliquées dans la conscience interne, tournée vers soi. Les cinq patients inclus dans l'étude ont eu un bilan IRM au cours de la première phase de l'étude. Ce bilan comprenait des séquences anatomiques, dont le DTI, et des séquences fonctionnelles dont le protocole de traitement du langage avec charge émotionnelle graduée et une acquisition au repos. L'analyse des données fonctionnelles chez ces patients est présentée dans les contributions 3 et 4. Leur dénomination (patients P1 à P5) est consistante entre les études.

L'analyse tractographique des faisceaux de substance blanche est en cours. Nous menons notamment une analyse tractographique à partir des sites d'implantation des électrodes de stimulation cérébrale profonde afin de visualiser les régions cérébrales potentiellement activées à distance par la stimulation, comme illustré Figure 56.

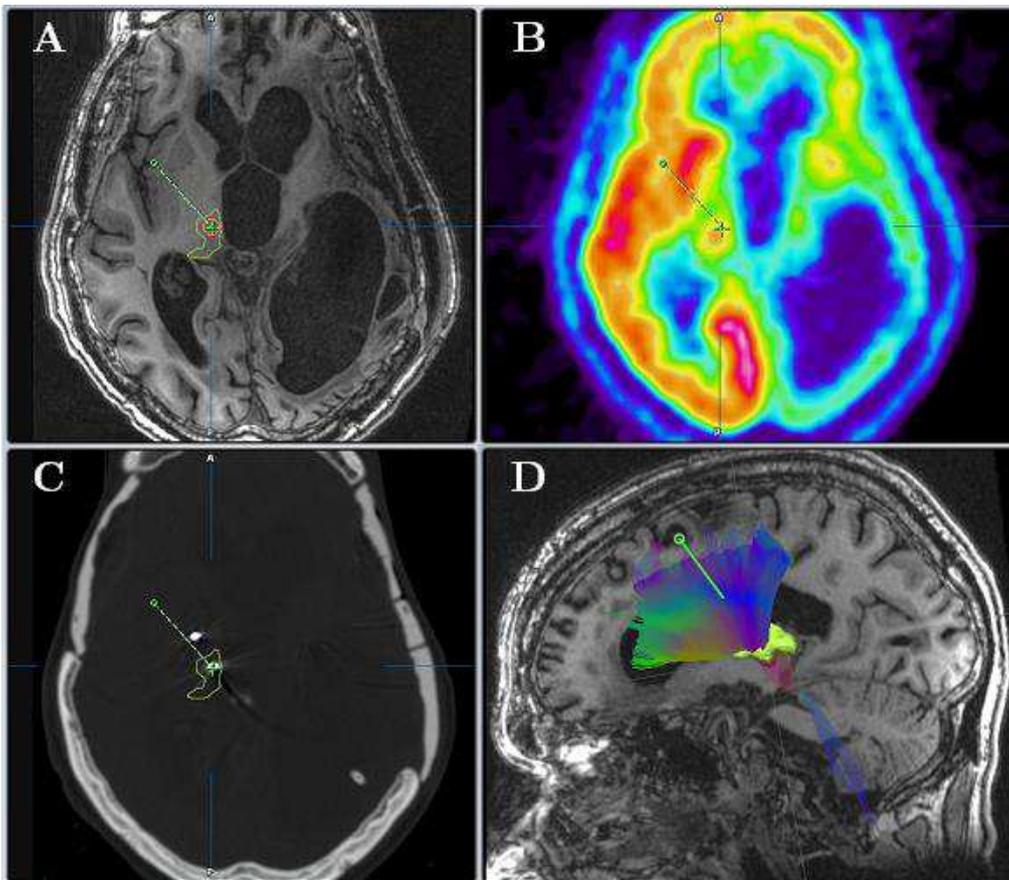


Figure 56. Exemple d'analyse tractographique à partir du site de stimulation, chez le patient P3. A) Coupe axiale T1 avec contourage du thalamus gauche en vert clair et projection de la trajectoire d'électrode. En orange, la région d'intérêt à partir de laquelle est menée l'analyse tractographique. B) Coupe axiale TEP réalignée sur le T1. C) Contrôle de la position de l'électrode par scanner post-opératoire. L'électrode implantée dans le pallidum gauche est également visible sur cette coupe. D) Vue latérale de la reconstruction des faisceaux de substance blanche par tractographie à partir de la région d'intérêt constituée d'une sphère centrée sur le contact actif de l'électrode implantée dans le thalamus gauche.

Discussion générale

Au cours de ce chapitre, la synthèse des apports et des limites de ce travail de thèse sera d'abord présentée. Nous analyserons l'ensemble des résultats sous le prisme des deux dimensions de l'expérience consciente, la conscience de soi et la conscience de l'environnement. Ensuite, les perspectives qui découlent de ce travail de thèse seront développées. Enfin, quelques considérations d'ordre clinique et éthique seront abordées.

Ce travail était organisé en six contributions. Dans la première contribution, nous avons fait une revue de l'implication du tronc cérébral dans l'activation cérébrale via les voies thalamique et extra-thalamique. Cette activation cérébrale est caractéristique de l'éveil, qui est une composante nécessaire mais non suffisante pour la conscience. L'autre composante est le contenu de conscience, correspondant à l'expérience consciente de soi et de son environnement. Dans la deuxième contribution, nous avons présenté une étude de cas de modification transitoire de l'expérience consciente. Nous nous sommes ensuite focalisés sur l'altération chronique de la conscience. Une première problématique concernait l'évaluation de la conscience chez les patients en état de conscience altérée. Nous avons proposé dans la troisième contribution un protocole d'IRM fonctionnelle de traitement du langage avec charge émotionnelle graduée, afin de détecter d'éventuelles capacités résiduelles cachées chez ces patients non communicants. Nous avons montré que ce protocole était efficace pour déclencher des activations cérébrales graduées en fonction de la charge émotionnelle du discours, et pouvait permettre de révéler des activations cérébrales correspondant à des capacités résiduelles cachées. Les souvenirs de mémoire autobiographique, à forte charge émotionnelle et auto-référencés, permettent de solliciter la conscience de soi. Nous avons montré que chez les sujets sains et certains patients, les régions activées par l'écoute des souvenirs chevauchaient en partie les régions du DMN, qui est impliqué dans l'activité mentale tournée vers soi. Une seconde problématique était la caractérisation de corrélats anatomo-fonctionnels de l'altération de la conscience. Dans la quatrième contribution, nous avons mené une étude de connectivité fonctionnelle au repos, en se concentrant sur trois réseaux cérébraux majeurs (SN, DMN et CEN), les thalami et les pallidums. Le SN permet une bascule dynamique entre le DMN orienté vers soi, et le CEN orienté vers l'environnement extérieur. Chez les patients avec altération chronique de la conscience, l'intra-connectivité fonctionnelle au sein de chacun de ces réseaux était dégradée. Nous avons mis en évidence une dégradation de l'inter-connectivité fonctionnelle entre le SN et le DMN, ainsi qu'entre le SN et le CEN. Nous avons également montré, pour les régions sous-corticales, une dégradation de l'inter-connectivité des pallidums avec le DMN, ainsi que des thalami et pallidums avec le SN. Enfin se posait la question essentielle des propositions thérapeutiques pour les patients en état de conscience altérée. Dans la cinquième

contribution, nous avons présenté une revue des pistes de propositions thérapeutiques, axée sur la stimulation électrique du système nerveux. Dans la sixième contribution, nous avons mené une étude de stimulation cérébrale profonde auprès de cinq patients avec altération chronique de la conscience, en ciblant les thalami et les pallidums. La stimulation a permis l'apparition de comportements conscients chez deux d'entre eux, associée à une augmentation du métabolisme des régions cérébrales impliquées dans la conscience tournée vers soi.

L'ensemble de ces résultats peut être analysé sous le prisme des deux dimensions de l'expérience consciente, la conscience de soi et la conscience de l'environnement.

Lors de l'évaluation clinique des patients en état de conscience altérée, c'est la conscience de l'environnement qui est testée, par recueil des réponses comportementales à des stimulations et des commandes verbales. Il est recommandé d'utiliser des stimuli reliés au soi pour déclencher des réponses comportementales, en s'adressant au patient par son prénom lors des commandes verbales, ou en utilisant un miroir pour initier une poursuite visuelle (Laureys et al., 2007). Les stimuli concernant personnellement le patient sont plus efficaces que les stimuli non pertinents pour déclencher des signes de perception chez les patients en état de conscience altérée (Perrin et al., 2015). Mais la conscience de soi reste difficilement investiguable au chevet de ces patients, dans la mesure où ils ne sont pas communicants et ne peuvent pas s'exprimer sur eux-mêmes. Le protocole d'IRM fonctionnelle développé pour investiguer le traitement du langage avec charge émotionnelle graduée présente l'avantage de faire appel à la conscience de soi via la mémoire autobiographique. Il permet de révéler d'éventuelles capacités résiduelles cachées. L'écoute de souvenirs déclenche chez certains patients une activation des structures de la ligne médiane, le cortex cingulaire postérieur et le cortex préfrontal médian. Ces structures font partie du « noyau du soi » du DMN et pourraient être le support de la conscience de soi (Davey et al., 2016).

Nous avons mis en évidence, chez des patients avec altération chronique de la conscience, une abolition de la connectivité fonctionnelle entre le DMN et le SN. De plus l'intra-connectivité au sein du DMN, du SN et du CEN était dégradée. Le DMN est impliqué dans la conscience de soi, le CEN dans des fonctions cognitives dirigées vers l'environnement, et le SN dans la bascule entre ces deux réseaux. Il semble qu'au-delà d'une altération de la conscience de soi et de la conscience de l'environnement, il y ait également chez ces patients une altération des interactions entre ces deux dimensions de la conscience. Il est intéressant de rapprocher cette observation du point de vue de Francisco Varela, selon lequel c'est l'interaction entre le soi et l'environnement qui permet l'émergence de la cognition (Varela et al., 1993).

Nous avons également mis en évidence une dégradation de l'inter-connectivité fonctionnelle des pallidums avec le DMN, ainsi que des thalami et pallidums avec le SN. Ces structures sous-corticales étaient les cibles de la stimulation cérébrale profonde à

basse fréquence, dans l'étude menée auprès de 5 patients avec altération chronique de la conscience. Chez les deux patients qui se sont améliorés cliniquement suite à la stimulation, une augmentation du métabolisme cérébral a été observée dans les régions de la ligne médiane faisant partie du « noyau du soi » du DMN.

Les limites principales de ce travail de thèse sont intrinsèquement liées au faible effectif de patients avec altération chronique de la conscience inclus dans les études d'IRM fonctionnelle, et dans l'étude de stimulation cérébrale profonde. Inclure davantage de patients pourra notamment permettre de distinguer les patients ENR des patients ECM, pour l'analyse des interactions fonctionnelles entre les réseaux corticaux et avec les structures sous-corticales. Cette étude de connectivité fonctionnelle a été assimilée à l'étude des corrélats anatomo-fonctionnels de l'altération de la conscience. Or il ne faut pas confondre corrélât neuronal de la conscience (c'est à dire un événement neuronal corrélé à la conscience) et signature neuronale de la conscience (c'est à dire un événement neuronal à la fois nécessaire et suffisant pour la conscience) (Sergent and Naccache, 2012). De la même manière, il ne faut pas confondre corrélât neuronal de l'altération de la conscience et signature neuronale de l'altération de la conscience. Observer une modification du fonctionnement cérébral chez des patients en état de conscience altérée n'implique pas que cette modification soit nécessaire et suffisante pour expliquer l'altération de la conscience. Pour ce qui est du protocole d'IRM fonctionnelle d'activation proposé pour l'évaluation du contenu de conscience, celui-ci est basé sur l'écoute passive de phrases à charge émotionnelle graduée. Il s'agit d'une stimulation auditive, ce qui limite son application en cas de surdité. Il existe également une limite méthodologique concernant la normalisation spatiale et la segmentation automatique des IRMs de patients avec altération chronique de la conscience, en raison de leurs lésions cérébrales étendues.

Des perspectives de recherche découlent directement de ce travail de thèse. Elles concernent d'une part l'étude de la connectivité structurelle ; et la stimulation cérébrale profonde d'autre part. Ces perspectives sont énoncées ci-dessous.

Une étude récente a montré que la connectivité effective était corrélée à l'intégrité structurelle globale de la matière blanche chez les patients cérébrolésés en état de conscience altérée (Bodart et al., 2018). L'analyse de la connectivité structurelle faisceau par faisceau pourra permettre de mieux comprendre les corrélats neuronaux de l'altération de la conscience de soi et de l'environnement. Pour compléter l'étude de connectivité fonctionnelle présentée dans ce travail, les faisceaux de substance blanche assurant l'intra-connectivité au sein des réseaux corticaux d'intérêt devront être étudiés. Il en va de même pour les faisceaux assurant l'inter-connectivité entre ces différents réseaux corticaux, ainsi qu'avec les structures sous-corticales.

Nous avons vu que les interactions au sein du « noyau du self », constitué des régions de la ligne médiane du DMN, pourraient être le support de la conscience de soi (Davey

et al., 2016). Ces interactions concernent le cortex préfrontal médian d'une part et la région médiane postérieure d'autre part, incluant cortex cingulaire postérieur, cortex rétrosplénial et précuneus. Chez les patients avec altération chronique de la conscience, nous avons observé une abolition de la connectivité fonctionnelle entre ces régions de la ligne médiane. Cela va dans le sens de ce qui avait été observé précédemment chez des patients en phase aigüe (Silva et al., 2015). Cette dysconnection pourrait être à l'origine de la perturbation de la conscience de soi. L'analyse des données DTI et la tractographie du cingulum pourrait nous renseigner sur le support structurel de cette connectivité. En effet, ces régions de la ligne médiane sont connectées par le cingulum, qui par sa branche temporale connecte également le lobe temporal interne, autre sous-système du DMN. Chez les sujets sains, il existe une corrélation positive entre la fraction d'anisotropie moyenne du cingulum et le niveau de connectivité fonctionnelle entre le cortex cingulaire postérieur et le cortex préfrontal médian (van den Heuvel et al., 2008). D'une manière générale, l'intégrité des faisceaux longue distance et des boucles thalamo-corticales devra être évaluée, car la perception consciente est tributaire de l'intégration et du recrutement global d'information entre des aires corticales distantes (King et al., 2013). L'étude des faisceaux potentiellement impliqués dans le langage (Vassal et al., 2016), dont le faisceau arqué, est d'un intérêt particulier pour la distinction entre ECM- et ECM+. L'hypothèse selon laquelle l'atteinte du faisceau arqué permettrait de distinguer les ECM- non communicants des ECM+ communicants peut être formulée.

Nous avons également mis en évidence, chez les patients avec altération chronique de la conscience, une dégradation des interactions fonctionnelles entre les réseaux corticaux DMN, SN et CEN, ainsi qu'avec les thalami et pallidums. Pour compléter cette étude de connectivité fonctionnelle, les faisceaux de substance blanche assurant l'interconnectivité de ces réseaux et régions d'intérêt devront être étudiés. Il a déjà été montré, chez des patients traumatisés crâniens avec troubles cognitifs associés, que le dysfonctionnement du DMN est corrélé à l'atteinte structurelle du faisceau de substance blanche reliant deux régions du réseau du SN, le cortex insulaire droit et le cortex cingulaire antérieur (Bonnelle et al., 2012). Un faisceau de fibres reliant le sillon intrapariétal au cortex insulaire antérieur a par ailleurs été observé (Uddin et al., 2010). Le sillon intrapariétal, qui sépare le lobule pariétal inférieur du lobule pariétal supérieur, fait partie des réseaux fronto-pariétaux. Le cortex insulaire antérieur faisant partie du SN, ce faisceau pourrait sous-tendre les interactions entre le SN et les réseaux fronto-pariétaux dont le CEN. Par ailleurs, une étude de la connectivité structurelle entre le DMN et les structures sous-corticales du mésocircuit (striatum, pallidum, thalamus) a montré que l'altération de la conscience chez des patients cérébrolésés était associée à une altération des fibres cortico-corticales (connexions au sein du DMN) et cortico-subcorticales (connexions entre le DMN et les régions sous-corticales), alors que la connectivité entre les structures sous-corticales était préservée (Lant et al., 2016). La

connectivité structurelle entre les structures sous-corticales et le SN n'a à notre connaissance pas encore été étudiée dans ce cadre.

Les perspectives liées à la stimulation cérébrale profonde chez les patients en état de conscience altérée concernent les critères d'inclusion des patients, la modulation des paramètres de stimulation, et l'évaluation paraclinique des effets de la stimulation.

Dans l'étude de stimulation cérébrale profonde présentée dans ce travail, le caractère chronique de l'altération de la conscience était un critère d'inclusion. Les altérations chroniques de la conscience se situent, par définition, au-delà de la fenêtre de possible récupération spontanée. Pour toute étude de neurostimulation, ce critère d'inclusion est nécessaire, afin d'éviter tout biais d'interprétation. Cela permet, en cas d'amélioration de l'état de conscience, de pouvoir en attribuer le bénéfice à la stimulation. Néanmoins, il semble pertinent d'appliquer la neurostimulation avant l'installation du caractère chronique de l'altération de la conscience. La récupération de la conscience est tributaire de la plasticité cérébrale (Bagnato et al., 2013). Or une étude longitudinale a montré que l'altération de la substance blanche augmentait avec le temps, chez des patients traumatisés crâniens avec altération chronique de la conscience (Abe et al., 2017). Il est probable que cette progression de l'altération de la substance blanche s'accompagne d'une perte de la plasticité, et qu'une stimulation en amont puisse apporter davantage de bénéfices. Il a par ailleurs été montré que la stimulation du thalamus en phase subaigüe était associée à un taux de récupération de la conscience supérieur au taux de récupération spontanée observé chez les patients non traités par stimulation cérébrale profonde (Chudy et al., 2018).

La fréquence de stimulation utilisée dans notre étude de stimulation cérébrale profonde était de 30 hertz, pour les cibles pallidales et thalamiques. Cette basse fréquence est considérée comme étant excitatrice, à l'inverse des hautes fréquences inhibitrices autour de 130 hertz utilisées classiquement dans les protocoles de stimulation cérébrale profonde chez les patients parkinsoniens. Ainsi dans notre étude, une stimulation excitatrice était appliquée au pallidum interne et au thalamus central, dans une bande de fréquence où les rythmes beta et gamma se chevauchent. Les fréquences beta et gamma sont toutes deux liées au processus conscient, une synchronisation cortico-corticale longue distance dans ces bandes de fréquence étant observée en cas d'accès à la conscience (Dehaene and Changeux, 2011). Des fréquences de stimulation autour de 100 Hz ont été également utilisées pour la stimulation du thalamus chez des patients en état de conscience altérée (Magrassi et al., 2016; Schiff et al., 2007). Dans l'étude de Darko Chudy, la fréquence de la stimulation du thalamus était de 25 Hz, toutefois une stimulation à 100 Hz a également été testée (Chudy et al., 2018). Nicolas Schiff a proposé l'hypothèse du « modèle du mésocircuit », selon laquelle une altération au sein du circuit cortico-striatopallido-thalamo-cortical serait caractéristique d'un trouble de la conscience postlésionnel (Schiff, 2010). Selon ce modèle, la diminution d'activité au sein des boucles

thalamo-corticales et thalamo-striatales suite à la perte de neurones du thalamus central entraînerait une déafférentation du striatum, et par conséquent une perte d'inhibition du pallidum interne. Cette levée d'inhibition permettrait aux neurones du pallidum interne de décharger et entraînerait un excès d'inhibition de leurs cibles synaptiques, dont le thalamus central déjà perturbé. Suivant cette hypothèse, la stimulation à haute fréquence des pallidums pourrait permettre de diminuer l'inhibition du thalamus central. Cette perspective de modulation dissociée des fréquences de stimulation des thalami et des pallidums est envisageable chez les patients de notre étude, car ces structures sont stimulées par des neurostimulateurs distincts, l'un implanté en position sous-claviculaire, l'autre en position abdominale.

Enfin se dessinent les perspectives de l'évaluation paraclinique des effets de la stimulation cérébrale profonde sur le fonctionnement cérébral. Il n'est pas possible d'utiliser l'IRM fonctionnelle dans une perspective de comparaison avant/après, car le matériel implanté est incompatible avec le haut champ magnétique généré par la bobine au sein de l'imager IRM. Nous avons choisi d'utiliser l'imagerie TEP-Scan, qui a permis de mettre en évidence une augmentation du métabolisme cérébral dans les régions médianes liées à la conscience de soi. Afin d'élargir le champ d'informations relatives aux modifications du fonctionnement cérébral suite à la stimulation, d'autres méthodes d'investigation devront être incluses dans les études futures. L'étude EEG de potentiels évoqués pourra notamment amener des éléments pertinents, bien que la présence des neurostimulateurs, à l'origine de nombreux artefacts, implique des étapes supplémentaires de traitement pour débruiter le signal. Il serait très pertinent également d'appliquer la méthode de mesure du PCI (Casali et al., 2013), avant et après la stimulation cérébrale profonde. Le principe du PCI repose sur la quantification de la complexité de la réponse cérébrale suite à une perturbation engendrée par stimulation magnétique transcrânienne. Cette technique, couplée à l'EEG, permet de stimuler une région cérébrale et d'enregistrer les réponses corticales suite à cette stimulation. Le PCI permet de discriminer l'état conscient de l'état non conscient, avec une valeur seuil en dessous de laquelle seul l'état non conscient est observé. Le PCI des patients ECM est compris entre celui des patients ENR et celui des sujets sains éveillés. Chez les patients avec dispositif de stimulation cérébrale profonde implanté, la localisation de la sortie des électrodes au niveau du crâne n'est a priori pas en conflit avec les sites de stimulation magnétique transcrânienne. Il faudra vérifier toutefois que les extensions reliant les électrodes de stimulation aux neurostimulateurs ne perturbent pas localement l'enregistrement EEG le long du chemin de ces extensions.

Pour finir, je souhaite aborder quelques considérations d'ordre clinique et éthique. Les patients avec altération chronique de la conscience sont fortement exposés à des sources nociceptives. Leur condition entraîne des risques d'escarre, une fonte musculaire associée à une forte spasticité et des rétractions articulaires. Le fait d'être nourri par sonde à cause de leur incapacité à s'alimenter par voie orale entraîne une absence de

mastication, qui a des répercussions importantes sur leur dentition, alors que l'accès aux soins dentaires est restreint. J'ai souvenir de la fille d'une patiente qui s'étonnait de l'implantation désorganisée des dents de sa mère et de la présence de caries, six mois après le début de son altération de conscience. La question de la perception de la douleur chez les patients en état de conscience altérée est toujours débattue (Pistoia et al., 2016). Même s'il semble que les patients ENR ont une perception incomplète de la douleur, le fort taux d'erreur de diagnostic doit imposer la prudence et la prise en charge thérapeutique de la douleur doit être effectuée par précaution pour tous les patients qui présentent des signes cliniques douloureux (Schnakers et al., 2012). Une échelle d'évaluation de la nociception chez les patients en état de conscience altérée a été développée à cet effet (Chatelle et al., 2012; Schnakers et al., 2010).

Ma deuxième remarque concerne la rédaction de comptes-rendus d'évaluation paraclinique de l'évaluation de la conscience. Dans l'étude d'IRM fonctionnelle d'activation, le suivi longitudinal de la patiente P5 a permis d'objectiver le caractère fluctuant des activations cérébrales entraînées par l'écoute de souvenirs. Il est important de garder en tête que les activations observées ne sont représentatives que du moment où l'acquisition IRM a eu lieu. Cela doit être formulé dans le compte-rendu de l'examen d'IRM fonctionnelle, par une phrase de type « les résultats obtenus sont à interpréter à la lumière du caractère fluctuant de l'état de conscience chez les patients en état de conscience altérée ». Il est également important d'accompagner les familles au moment de la restitution des résultats.

Enfin, des considérations éthiques sont inhérentes à la proposition de solutions thérapeutiques aux patients en état de conscience altérée (Patuzzo and Manganotti, 2014). Augmenter la conscience de soi comporte le risque d'augmenter la conscience de ses propres limitations sans pour autant augmenter l'indépendance et les conditions de vie.

Conclusion

Cette thèse avait pour objectifs principaux d'affiner l'évaluation de la conscience, de caractériser des corrélats anatomo-fonctionnels de l'altération de la conscience, et d'étudier l'effet de la stimulation cérébrale profonde sur l'apparition de comportements conscients chez des patients avec altération chronique de la conscience.

Nous avons proposé un protocole d'IRM fonctionnelle qui permet de mieux évaluer le contenu de conscience, en détectant d'éventuelles capacités résiduelles cachées de traitement du langage et des informations reliées au soi. Nous avons mis en évidence chez les patients en état de conscience altérée un défaut des interactions entre les réseaux cérébraux impliqués dans la conscience de soi et de l'environnement. Nous avons montré que la stimulation cérébrale profonde pouvait permettre l'apparition de comportements conscients, et augmenter l'activité cérébrale au sein de régions impliquées dans la conscience de soi.

Nous avons abordé l'étude de l'altération de la conscience en adoptant un point de vue original axé sur les deux dimensions de la conscience, la conscience de soi et la conscience de l'environnement, et sur leurs interactions.

Les connaissances apportées par ce travail permettent d'alimenter la réflexion sur les solutions thérapeutiques à proposer aux patients et à leurs familles.

Références

- Abe, H., Shimoji, K., Kondo, T., Kochiyama, T., Nagamine, Y., Fujiwara, S., Oouchida, Y., Izumi, S.-I., 2017. Longitudinal White Matter Alteration in Prolonged Disorders of Consciousness due to Traffic Accidents. *Int. J. Neurol. Neurother.* 4, 064. <https://doi.org/10.23937/2378-3001/1410064>
- Ajina, S., Bridge, H., 2016. Blindsight and Unconscious Vision: What They Teach Us about the Human Visual System. *Neurosci. Rev. J. Bringing Neurobiol. Neurol. Psychiatry.* <https://doi.org/10.1177/1073858416673817>
- Akeju, O., Loggia, M.L., Catana, C., Pavone, K.J., Vazquez, R., Rhee, J., Contreras Ramirez, V., Chonde, D.B., Izquierdo-Garcia, D., Arabasz, G., Hsu, S., Habeeb, K., Hooker, J.M., Napadow, V., Brown, E.N., Purdon, P.L., 2014. Disruption of thalamic functional connectivity is a neural correlate of dexmedetomidine-induced unconsciousness. *eLife* 3, e04499. <https://doi.org/10.7554/eLife.04499>
- Alakörkkö, T., Saarimäki, H., Glerean, E., Saramäki, J., Korhonen, O., 2017. Effects of spatial smoothing on functional brain networks. *Eur. J. Neurosci.* 46, 2471–2480. <https://doi.org/10.1111/ejn.13717>
- André, C., 2011. Méditer, jour après jour. L'Iconoclaste.
- Andrews-Hanna, J.R., Reidler, J.S., Sepulcre, J., Poulin, R., Buckner, R.L., 2010. Functional-anatomic fractionation of the brain's default network. *Neuron* 65, 550–562. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2010.02.005>
- Angelakis, E., Liouta, E., Andreadis, N., Korfiatis, S., Ktonas, P., Stranjalis, G., Sakas, D.E., 2014. Transcranial direct current stimulation effects in disorders of consciousness. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 95, 283–289. <https://doi.org/10.1016/j.apmr.2013.09.002>
- Ashburner, J., 2007. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *NeuroImage* 38, 95–113. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2007.07.007>
- Ashburner, J., Friston, K.J., 2005. Unified segmentation. *NeuroImage* 26, 839–851. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2005.02.018>
- Atkinson, R.C., Shiffrin, R.M., 1968. Human Memory: A Proposed System and its Control Processes, in: *The Psychology of Learning and Motivation. Advances in Research and Theory.* New-York academic Press, pp. 89–195.
- Baars, B.J., 1988. *A Cognitive Theory of Consciousness.* Cambridge University Press.
- Baddeley, null, 2000. The episodic buffer: a new component of working memory? *Trends Cogn. Sci.* 4, 417–423.
- Bagnato, S., Boccagni, C., Sant'Angelo, A., Fingelkurts, Alexander A., Fingelkurts, Andrew A., Galardi, G., 2013. Emerging from an unresponsive wakefulness syndrome: Brain plasticity has to cross a threshold level. *Neurosci. Biobehav. Rev.* 37, 2721–2736. <https://doi.org/10.1016/j.neubiorev.2013.09.007>
- Bartolomei, F., Barbeau, E., Gavaret, M., Guye, M., McGonigal, A., Régis, J., Chauvel, P., 2004. Cortical stimulation study of the role of rhinal cortex in déjà vu and reminiscence of memories. *Neurology* 63, 858–864.
- Bauer, G., Gerstenbrand, F., Ruml, E., 1979. Varieties of the locked-in syndrome. *J. Neurol.* 221, 77–91.
- Behrens, T.E.J., Johansen-Berg, H., Woolrich, M.W., Smith, S.M., Wheeler-Kingshott, C. a. M., Boulby, P.A., Barker, G.J., Sillery, E.L., Sheehan, K., Ciccarelli, O., Thompson, A.J., Brady, J.M., Matthews, P.M., 2003. Non-invasive mapping of connections between human thalamus and cortex using diffusion imaging. *Nat. Neurosci.* 6, 750–757. <https://doi.org/10.1038/nn1075>

- Bekinschtein, T.A., Manes, F.F., Villarreal, M., Owen, A.M., Della-Maggiore, V., 2011. Functional imaging reveals movement preparatory activity in the vegetative state. *Front. Hum. Neurosci.* 5, 5. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2011.00005>
- Belliveau, J.W., Kennedy, D.N., McKinstry, R.C., Buchbinder, B.R., Weisskoff, R.M., Cohen, M.S., Vevea, J.M., Brady, T.J., Rosen, B.R., 1991. Functional mapping of the human visual cortex by magnetic resonance imaging. *Science* 254, 716–719.
- Blanke, O., Arzy, S., 2005. The out-of-body experience: disturbed self-processing at the temporo-parietal junction. *Neurosci. Rev. J. Bringing Neurobiol. Neurol. Psychiatry* 11, 16–24. <https://doi.org/10.1177/1073858404270885>
- Block, N., 1995. On a Confusion About a Function of Consciousness. *Brain Behav. Sci.* 18, 227–247.
- Bodart, O., Amico, E., Gómez, F., Casali, A.G., Wannez, S., Heine, L., Thibaut, A., Annen, J., Boly, M., Casarotto, S., Rosanova, M., Massimini, M., Laureys, S., Gosseries, O., 2018. Global structural integrity and effective connectivity in patients with disorders of consciousness. *Brain Stimulat.* 11, 358–365. <https://doi.org/10.1016/j.brs.2017.11.006>
- Bodart, O., Gosseries, O., Wannez, S., Thibaut, A., Annen, J., Boly, M., Rosanova, M., Casali, A.G., Casarotto, S., Tononi, G., Massimini, M., Laureys, S., 2017. Measures of metabolism and complexity in the brain of patients with disorders of consciousness. *NeuroImage Clin.* 14, 354–362. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2017.02.002>
- Boly, M., Tshibanda, L., Vanhaudenhuyse, A., Noirhomme, Q., Schnakers, C., Ledoux, D., Boveroux, P., Garweg, C., Lambermont, B., Phillips, C., Luxen, A., Moonen, G., Basseti, C., Maquet, P., Laureys, S., 2009. Functional connectivity in the default network during resting state is preserved in a vegetative but not in a brain dead patient. *Hum. Brain Mapp.* 30, 2393–2400. <https://doi.org/10.1002/hbm.20672>
- Bonhomme, V., Vanhaudenhuyse, A., Demertzi, A., Bruno, M.-A., Jaquet, O., Bahri, M.A., Plenevaux, A., Boly, M., Boveroux, P., Soddu, A., Brichant, J.F., Maquet, P., Laureys, S., 2016. Resting-state Network-specific Breakdown of Functional Connectivity during Ketamine Alteration of Consciousness in Volunteers. *Anesthesiology* 125, 873–888. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000001275>
- Bonnelle, V., Ham, T.E., Leech, R., Kinnunen, K.M., Mehta, M.A., Greenwood, R.J., Sharp, D.J., 2012. Salience network integrity predicts default mode network function after traumatic brain injury. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 109, 4690–4695. <https://doi.org/10.1073/pnas.1113455109>
- Boord, P., Madhyastha, T.M., Askren, M.K., Grabowski, T.J., 2017. Executive attention networks show altered relationship with default mode network in PD. *NeuroImage Clin.* 13, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2016.11.004>
- Borjigin, J., Lee, U., Liu, T., Pal, D., Huff, S., Klarr, D., Sloboda, J., Hernandez, J., Wang, M.M., Mashour, G.A., 2013. Surge of neurophysiological coherence and connectivity in the dying brain. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 110, 14432–14437. <https://doi.org/10.1073/pnas.1308285110>
- Boveroux, P., Vanhaudenhuyse, A., Bruno, M.-A., Noirhomme, Q., Lauwick, S., Luxen, A., Degueldre, C., Plenevaux, A., Schnakers, C., Phillips, C., Brichant, J.-F., Bonhomme, V., Maquet, P., Greicius, M.D., Laureys, S., Boly, M., 2010. Breakdown of within- and between-network resting state functional magnetic resonance imaging connectivity during propofol-induced loss of consciousness. *Anesthesiology* 113, 1038–1053. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181f697f5>
- Britton, W.B., Bootzin, R.R., 2004. Near-death experiences and the temporal lobe. *Psychol. Sci.* 15, 254–258. <https://doi.org/10.1111/j.0956-7976.2004.00661.x>
- Bruno, M.-A., Majerus, S., Boly, M., Vanhaudenhuyse, A., Schnakers, C., Gosseries, O., Boveroux, P., Kirsch, M., Demertzi, A., Bernard, C., Hustinx, R., Moonen, G., Laureys, S., 2012. Functional neuroanatomy underlying the clinical subcategorization of

- minimally conscious state patients. *J. Neurol.* 259, 1087–1098. <https://doi.org/10.1007/s00415-011-6303-7>
- Bruno, M.A., Soddu, A., Demertzi, A., Laureys, S., Gosseries, O., Schnakers, C., Boly, M., Noirhomme, Q., Thonnard, M., Chatelle, C., Vanhauzenhuyse, A., 2010. Disorders of consciousness: Moving from passive to resting state and active paradigms. *Cogn. Neurosci.* 1, 193–203. <https://doi.org/10.1080/17588928.2010.485677>
- Bruno, M.-A., Vanhauzenhuyse, A., Thibaut, A., Moonen, G., Laureys, S., 2011. From unresponsive wakefulness to minimally conscious PLUS and functional locked-in syndromes: recent advances in our understanding of disorders of consciousness. *J. Neurol.* 258, 1373–1384. <https://doi.org/10.1007/s00415-011-6114-x>
- Buckner, R.L., Andrews-Hanna, J.R., Schacter, D.L., 2008. The brain's default network: anatomy, function, and relevance to disease. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1124, 1–38. <https://doi.org/10.1196/annals.1440.011>
- Buge, A., Escourolle, R., Rancurel, G., Poisson, M., 1975. Mutisme akinétique et ramolissement bicingulaire. Trois observations anatomo-cliniques. *Rev. Neurol. (Paris)* 131, 121–131.
- Cairns, H., Oldfield, R.C., Pennybacker, J.B., Whitteridge, D., 1941. Akinetic mutism with an epidermoid cyst of the 3rd ventricle. *Brain* 64, 273–290. <https://doi.org/10.1093/brain/64.4.273>
- Calvet, J., Coll, J., 1959. [Meningitis of sinusoid origin with the form of coma vigil]. *Rev. Otoneuroophthalmol.* 31, 443–445.
- Casali, A.G., Gosseries, O., Rosanova, M., Boly, M., Sarasso, S., Casali, K.R., Casarotto, S., Bruno, M.-A., Laureys, S., Tononi, G., Massimini, M., 2013. A theoretically based index of consciousness independent of sensory processing and behavior. *Sci. Transl. Med.* 5, 198ra105. <https://doi.org/10.1126/scitranslmed.3006294>
- Casarotto, S., Comanducci, A., Rosanova, M., Sarasso, S., Fecchio, M., Napolitani, M., Pigorini, A., G Casali, A., Trimarchi, P.D., Boly, M., Gosseries, O., Bodart, O., Curto, F., Landi, C., Mariotti, M., Devalle, G., Laureys, S., Tononi, G., Massimini, M., 2016. Stratification of unresponsive patients by an independently validated index of brain complexity. *Ann. Neurol.* 80, 718–729. <https://doi.org/10.1002/ana.24779>
- Cassol, H., Wolff, A., Chatelle, C., Gosseries, O., Laureys, S., Thibaut, A., 2018. Conscience et états de conscience altérée, in: *Etats de Conscience Altérée: Actualités Diagnostiques, Pronostiques et Thérapeutiques, Acquisitions En Médecine Physique et de Réadaptation*. Sauramps Médical, Montpellier, pp. 9–24.
- Chalmers, D.J., 1995. Facing Up to the Problem of Consciousness. *J. Conscious. Stud.* 2, 200–19.
- Charland-Verville, V., Thonnard, M., Dehon, H., Laureys, S., Vanhauzenhuyse, A., 2014. La phénoménologie de souvenirs d'expériences de mort imminente peut-elle être comparée à celle de souvenirs d'événements réels et imaginés? *Med. Sci. MS* 30, 246–248. <https://doi.org/10.1051/medsci/20143003009>
- Chatelle, C., Majerus, S., Whyte, J., Laureys, S., Schnakers, C., 2012. A sensitive scale to assess nociceptive pain in patients with disorders of consciousness. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 83, 1233–1237. <https://doi.org/10.1136/jnnp-2012-302987>
- Cheng, L., Gosseries, O., Ying, L., Hu, X., Yu, D., Gao, H., He, M., Schnakers, C., Laureys, S., Di, H., 2013. Assessment of localisation to auditory stimulation in post-comatose states: use the patient's own name. *BMC Neurol.* 13, 27. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-13-27>
- Childs, N.L., Mercer, W.N., Childs, H.W., 1993. Accuracy of diagnosis of persistent vegetative state. *Neurology* 43, 1465–1467.
- Chopin, C., 2007. L'histoire de la ventilation mécanique : des machines et des hommes - *ScienceDirect* 16, 4–12.

- Chudy, D., Deletis, V., Almahariq, F., Marčinković, P., Škrilin, J., Paradžik, V., 2018. Deep brain stimulation for the early treatment of the minimally conscious state and vegetative state: experience in 14 patients. *J. Neurosurg.* 128, 1189–1198. <https://doi.org/10.3171/2016.10.JNS161071>
- Cohen, N.J., Squire, L.R., 1980. Preserved learning and retention of pattern-analyzing skill in amnesia: dissociation of knowing how and knowing that. *Science* 210, 207–210.
- Coleman, M.R., Rodd, J.M., Davis, M.H., Johnsrude, I.S., Menon, D.K., Pickard, J.D., Owen, A.M., 2007. Do vegetative patients retain aspects of language comprehension? Evidence from fMRI. *Brain* 130, 2494–2507. <https://doi.org/10.1093/brain/awm170>
- Corazzol, M., Lio, G., Lefevre, A., Deiana, G., Tell, L., André-Obadia, N., Bourdillon, P., Guenot, M., Desmurget, M., Luauté, J., Sirigu, A., 2017. Restoring consciousness with vagus nerve stimulation. *Curr. Biol. CB* 27, R994–R996. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2017.07.060>
- Corbetta, M., Shulman, G.L., 2002. Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat. Rev. Neurosci.* 3, 201–215. <https://doi.org/10.1038/nrn755>
- Cowan, N., 2001. The magical number 4 in short-term memory: a reconsideration of mental storage capacity. *Behav. Brain Sci.* 24, 87–114; discussion 114–185.
- Craig, A.D., 2003. Interoception: the sense of the physiological condition of the body. *Curr. Opin. Neurobiol.* 13, 500–505.
- Critchley, H.D., Wiens, S., Rotshtein, P., Ohman, A., Dolan, R.J., 2004. Neural systems supporting interoceptive awareness. *Nat. Neurosci.* 7, 189–195. <https://doi.org/10.1038/nn1176>
- Damasio, A.R., 1999. *The Feeling of what Happens: Body and Emotion in the Making of Consciousness*. Harcourt Incorporated.
- Davey, C.G., Pujol, J., Harrison, B.J., 2016. Mapping the self in the brain's default mode network. *NeuroImage* 132, 390–397. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.02.022>
- De Ridder, D., Van Laere, K., Dupont, P., Menovsky, T., Van de Heyning, P., 2007. Visualizing out-of-body experience in the brain. *N. Engl. J. Med.* 357, 1829–1833. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa070010>
- Dehaene, S., 2014. *Le Code de la conscience*. Odile Jacob, Paris.
- Dehaene, S., Changeux, J.-P., 2011. Experimental and theoretical approaches to conscious processing. *Neuron* 70, 200–227. <https://doi.org/10.1016/j.neuron.2011.03.018>
- Dehaene, S., Changeux, J.-P., Naccache, L., Sackur, J., Sergent, C., 2006. Conscious, preconscious, and subliminal processing: a testable taxonomy. *Trends Cogn. Sci.* 10, 204–211. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2006.03.007>
- Dehaene, S., Kerszberg, M., Changeux, J.P., 1998. A neuronal model of a global workspace in effortful cognitive tasks. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 95, 14529–14534.
- Dehaene, S., Naccache, L., 2001. Towards a cognitive neuroscience of consciousness: basic evidence and a workspace framework. *Cognition* 79, 1–37.
- Demertzi, A., Soddu, A., Laureys, S., 2013. Consciousness supporting networks. *Curr. Opin. Neurobiol.* 23, 239–244. <https://doi.org/10.1016/j.conb.2012.12.003>
- Dennett, D.C., 2012. *De beaux rêves - Obstacles philosophiques à une science de la conscience*, Folio essais. Gallimard.
- Descartes, R., 1641. *Méditations métaphysiques*. M. Soly, Paris.
- Desgranges, B., Eustache, F., 2011. Les conceptions de la mémoire déclarative d'Endel Tulving et leurs conséquences actuelles, Endel Tulving's ideas of declarative memory and their consequences today. *Rev. Neuropsychol.* Volume 3, 94–103.
- Di, H., Nie, Y., Hu, X., Tong, Y., Heine, L., Wannez, S., Huang, W., Yu, D., He, M., Thibaut, A., Schnakers, C., Laureys, S., 2014. Assessment of visual fixation in vegetative and minimally conscious states. *BMC Neurol.* 14, 147. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-14-147>

- Di, H.B., Yu, S.M., Weng, X.C., Laureys, S., Yu, D., Li, J.Q., Qin, P.M., Zhu, Y.H., Zhang, S.Z., Chen, Y.Z., 2007. Cerebral response to patient's own name in the vegetative and minimally conscious states. *Neurology* 68, 895–899. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000258544.79024.d0>
- Di Perri, C., Bahri, M.A., Amico, E., Thibaut, A., Heine, L., Antonopoulos, G., Charland-Verville, V., Wannez, S., Gomez, F., Hustinx, R., Tshibanda, L., Demertzi, A., Soddu, A., Laureys, S., 2016. Neural correlates of consciousness in patients who have emerged from a minimally conscious state: a cross-sectional multimodal imaging study. *Lancet Neurol.* 15, 830–842. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(16\)00111-3](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(16)00111-3)
- Do, T., 2016. DTI Scalars (FA, MD, AD, RD) - How do they relate to brain structure? The Winnower. <https://doi.org/10.15200/winn.146119.94778>
- Dunlop, K., Hanlon, C.A., Downar, J., 2017. Noninvasive brain stimulation treatments for addiction and major depression. *Ann. N. Y. Acad. Sci.* 1394, 31–54. <https://doi.org/10.1111/nyas.12985>
- Dutriaux, L., Gyselinck, V., 2016. Cognition incarnée : un point de vue sur les représentations spatiales, Abstract. *L'Année Psychol.* Vol. 116, 419–465.
- Eccles, J., 1990. A unitary hypothesis of mind-brain interaction in the cerebral cortex. *Proc. R. Soc. Lond. B Biol. Sci.* 240, 433–451.
- Edelman, G.M., Tononi, G., 2000. *A Universe of Consciousness: How Matter Becomes Imagination.* Basic Books.
- Eickhoff, S.B., Dafotakis, M., Grefkes, C., Stöcker, T., Shah, N.J., Schnitzler, A., Zilles, K., Siebler, M., 2008. fMRI reveals cognitive and emotional processing in a long-term comatose patient. *Exp. Neurol.* 214, 240–246. <https://doi.org/10.1016/j.expneurol.2008.08.007>
- Erickson, K.I., Voss, M.W., Prakash, R.S., Basak, C., Szabo, A., Chaddock, L., Kim, J.S., Heo, S., Alves, H., White, S.M., Wojcicki, T.R., Mailey, E., Vieira, V.J., Martin, S.A., Pence, B.D., Woods, J.A., McAuley, E., Kramer, A.F., 2011. Exercise training increases size of hippocampus and improves memory. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 108, 3017–3022. <https://doi.org/10.1073/pnas.1015950108>
- Estraneo, A., Pascarella, A., Moretta, P., Masotta, O., Fiorenza, S., Chirico, G., Crispino, E., Loreto, V., Trojano, L., 2017. Repeated transcranial direct current stimulation in prolonged disorders of consciousness: A double-blind cross-over study. *J. Neurol. Sci.* 375, 464–470. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2017.02.036>
- Eustache, F., Desgranges, B., 2008. MNESIS: towards the integration of current multisystem models of memory. *Neuropsychol. Rev.* 18, 53–69. <https://doi.org/10.1007/s11065-008-9052-3>
- Fabbro, F., Aglioti, S.M., Bergamasco, M., Clarici, A., Panksepp, J., 2015. Evolutionary aspects of self- and world consciousness in vertebrates. *Front. Hum. Neurosci.* 9, 157. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2015.00157>
- Fayol, P., Carrière, H., Habonimana, D., Preux, P.-M., Dumond, J.-J., 2004. Version française de l'entretien structuré pour l'échelle de devenir de Glasgow (GOS) : recommandations et premières études de validation. *Ann. Réadapt. Médecine Phys.* 47, 142–156. <https://doi.org/10.1016/j.annrmp.2004.01.004>
- Fernández-Espejo, D., Bekinschtein, T., Monti, M.M., Pickard, J.D., Junque, C., Coleman, M.R., Owen, A.M., 2011. Diffusion weighted imaging distinguishes the vegetative state from the minimally conscious state. *NeuroImage* 54, 103–112. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.08.035>
- Fernández-Espejo, D., Junqué, C., Vendrell, P., Bernabeu, M., Roig, T., Bargalló, N., Mercader, J.M., 2008. Cerebral response to speech in vegetative and minimally conscious states after traumatic brain injury. *Brain Inj.* 22, 882–890. <https://doi.org/10.1080/02699050802403573>

- Filevich, E., Dresler, M., Brick, T.R., Kühn, S., 2015. Metacognitive mechanisms underlying lucid dreaming. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 35, 1082–1088. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3342-14.2015>
- Fischer, A.S., Keller, C.J., Etkin, A., 2016. The Clinical Applicability of Functional Connectivity in Depression: Pathways Toward More Targeted Intervention. *Biol. Psychiatry Cogn. Neurosci. Neuroimaging* 1, 262–270. <https://doi.org/10.1016/j.bpsc.2016.02.004>
- Fossati, P., 2015. *Imagerie cérébrale en psychiatrie : Contributions physiopathologiques de la neuro-imagerie (Coll. Psychiatrie)*. Lavoisier.
- Friston, K.J., 1994. Functional and effective connectivity in neuroimaging: A synthesis. *Hum. Brain Mapp.* 2, 56–78. <https://doi.org/10.1002/hbm.460020107>
- Giacino, J.T., 1997. Disorders of consciousness: differential diagnosis and neuropathologic features. *Semin. Neurol.* 17, 105–111. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1040919>
- Giacino, J.T., Fins, J.J., Laureys, S., Schiff, N.D., 2014. Disorders of consciousness after acquired brain injury: the state of the science. *Nat. Rev. Neurol.* 10, 99–114. <https://doi.org/10.1038/nrneurol.2013.279>
- Giacino, J.T., Kalmar, K., Whyte, J., 2004. The JFK Coma Recovery Scale-Revised: measurement characteristics and diagnostic utility. *Arch. Phys. Med. Rehabil.* 85, 2020–2029.
- Gosseries, O., Zasler, N.D., Laureys, S., 2014. Recent advances in disorders of consciousness: focus on the diagnosis. *Brain Inj.* 28, 1141–1150. <https://doi.org/10.3109/02699052.2014.920522>
- Greicius, M.D., Krasnow, B., Reiss, A.L., 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. <https://doi.org/10.1073/pnas.0135058100>
- Greicius, M.D., Menon, V., 2004. Default-mode activity during a passive sensory task: uncoupled from deactivation but impacting activation. *J. Cogn. Neurosci.* 16, 1484–1492. <https://doi.org/10.1162/0898929042568532>
- Guldenmund, P., Demertzi, A., Boveroux, P., Boly, M., Vanhauzenhuyse, A., Bruno, M.-A., Gosseries, O., Noirhomme, Q., Brichant, J.-F., Bonhomme, V., Laureys, S., Soddu, A., 2013. Thalamus, brainstem and salience network connectivity changes during propofol-induced sedation and unconsciousness. *Brain Connect.* 3, 273–285. <https://doi.org/10.1089/brain.2012.0117>
- Hannawi, Y., Lindquist, M.A., Caffo, B.S., Sair, H.I., Stevens, R.D., 2015. Resting brain activity in disorders of consciousness: a systematic review and meta-analysis. *Neurology* 84, 1272–1280. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000001404>
- Heine, L., Soddu, A., Gómez, F., Vanhauzenhuyse, A., Tshibanda, L., Thonnard, M., Charland-Verville, V., Kirsch, M., Laureys, S., Demertzi, A., 2012. Resting State Networks and Consciousness. *Front. Psychol.* 3. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2012.00295>
- Howard, R.S., 2016. Coma and brainstem death. *Medicine (Baltimore)* 44, 495–498. <https://doi.org/10.1016/j.mpmed.2016.05.002>
- Huisman, T.A.G.M., Sorensen, A.G., Hergan, K., Gonzalez, R.G., Schaefer, P.W., 2003. Diffusion-weighted imaging for the evaluation of diffuse axonal injury in closed head injury. *J. Comput. Assist. Tomogr.* 27, 5–11.
- Jackson, F., 1982. Epiphenomenal Qualia. *Philos. Q.* 32, 127–136.
- James, W., 1904. Does “Consciousness” Exist? *Journal of Philosophy, Psychology, and Scientific Methods* 1, 477–491.
- James, W., 1890. *The Principles of Psychology*. Henry Holt and Company, New York.
- Jennett, B., Bond, M., 1975. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet Lond. Engl.* 1, 480–484.
- Jennett, B., Plum, F., 1972. Persistent vegetative state after brain damage. A syndrome in search of a name. *Lancet Lond. Engl.* 1, 734–737.

- Jennett, B., Snoek, J., Bond, M.R., Brooks, N., 1981. Disability after severe head injury: observations on the use of the Glasgow Outcome Scale. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 44, 285–293.
- Joliot, M., Jobard, G., Naveau, M., Delcroix, N., Petit, L., Zago, L., Crivello, F., Mellet, E., Mazoyer, B., Tzourio-Mazoyer, N., 2015. AICHA: An atlas of intrinsic connectivity of homotopic areas. *J. Neurosci. Methods* 254, 46–59. <https://doi.org/10.1016/j.jneumeth.2015.07.013>
- Joubert, S., Felician, O., Barbeau, E., Sontheimer, A., Barton, J.J., Ceccaldi, M., Poncet, M., 2003. Impaired configurational processing in a case of progressive prosopagnosia associated with predominant right temporal lobe atrophy. *Brain* 126, 2537–2550. <https://doi.org/10.1093/brain/awg259>
- Kempny, A.M., James, L., Yelden, K., Duport, S., Farmer, S.F., Diane Playford, E., Leff, A.P., 2018. Patients with a severe prolonged Disorder of Consciousness can show classical EEG responses to their own name compared with others' names. *NeuroImage Clin.* 19, 311–319. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2018.04.027>
- King, J.-R., Sitt, J.D., Faugeras, F., Rohaut, B., El Karoui, I., Cohen, L., Naccache, L., Dehaene, S., 2013. Information Sharing in the Brain Indexes Consciousness in Noncommunicative Patients. *Curr. Biol. CB* 23, 1914–1919. <https://doi.org/10.1016/j.cub.2013.07.075>
- Kinney, H.C., Samuels, M.A., 1994. Neuropathology of the persistent vegetative state. A review. *J. Neuropathol. Exp. Neurol.* 53, 548–558.
- Koch, C., Tononi, G., 2008. Can machines be conscious? *IEEE Spectr.* 45, 55–59. <https://doi.org/10.1109/MSPEC.2008.4531463>
- Kotchoubey, B., Pavlov, Y.G., 2018. Sleep patterns open the window into disorders of consciousness. *Clin. Neurophysiol.* 129, 668–669. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2018.01.006>
- Kretschmer, E., 1940. Das apallische Syndrom. *Z ges Neurol Psychiat* 169, 576–9.
- Kucyi, A., Hodaie, M., Davis, K.D., 2012. Lateralization in intrinsic functional connectivity of the temporoparietal junction with salience- and attention-related brain networks. *J. Neurophysiol.* 108, 3382–3392. <https://doi.org/10.1152/jn.00674.2012>
- Kuhtz-Buschbeck, J.P., Mahnkopf, C., Holzknacht, C., Siebner, H., Ulmer, S., Jansen, O., 2003. Effector-independent representations of simple and complex imagined finger movements: a combined fMRI and TMS study. *Eur. J. Neurosci.* 18, 3375–3387.
- Landsness, E., Bruno, M.-A., Noirhomme, Q., Riedner, B., Gosseries, O., Schnakers, C., Massimini, M., Laureys, S., Tononi, G., Boly, M., 2011. Electrophysiological correlates of behavioural changes in vigilance in vegetative state and minimally conscious state. *Brain J. Neurol.* 134, 2222–2232. <https://doi.org/10.1093/brain/awr152>
- Lant, N.D., Gonzalez-Lara, L.E., Owen, A.M., Fernández-Espejo, D., 2016. Relationship between the anterior forebrain mesocircuit and the default mode network in the structural bases of disorders of consciousness. *NeuroImage Clin.* 10, 27–35. <https://doi.org/10.1016/j.nicl.2015.11.004>
- Laureys, S., 2007. Eyes open, brain shut. *Sci. Am.* 296, 84–89.
- Laureys, S., 2005. The neural correlate of (un)awareness: lessons from the vegetative state. *Trends Cogn. Sci.* 9, 556–559. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2005.10.010>
- Laureys, S., 2004. Functional neuroimaging in the vegetative state. *NeuroRehabilitation* 19, 335–341.
- Laureys, S., Antoine, S., Boly, M., Elincx, S., Faymonville, M.-E., Berré, J., Sadzot, B., Ferring, M., De Tiège, X., van Bogaert, P., Hansen, I., Damas, P., Mavroudakis, N., Lambermont, B., Del Fiore, G., Aerts, J., Degueldre, C., Phillips, C., Franck, G., Vincent, J.-L., Lamy, M., Luxen, A., Moonen, G., Goldman, S., Maquet, P., 2002. Brain function in the vegetative state. *Acta Neurol. Belg.* 102, 177–185.

- Laureys, S., Celesia, G.G., Cohadon, F., Lavrijsen, J., León-Carrión, J., Sannita, W.G., Szabon, L., Schmutzhard, E., von Wild, K.R., Zeman, A., Dolce, G., European Task Force on Disorders of Consciousness, 2010. Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome. *BMC Med.* 8, 68. <https://doi.org/10.1186/1741-7015-8-68>
- Laureys, S., Faymonville, M.E., Luxen, A., Lamy, M., Franck, G., Maquet, P., 2000. Restoration of thalamocortical connectivity after recovery from persistent vegetative state. *Lancet Lond. Engl.* 355, 1790–1791.
- Laureys, S., Goldman, S., Phillips, C., Van Bogaert, P., Aerts, J., Luxen, A., Franck, G., Maquet, P., 1999. Impaired effective cortical connectivity in vegetative state: preliminary investigation using PET. *NeuroImage* 9, 377–382. <https://doi.org/10.1006/nimg.1998.0414>
- Laureys, S., Owen, A.M., Schiff, N.D., 2004. Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. *Lancet Neurol.* 3, 537–546. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(04\)00852-X](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(04)00852-X)
- Laureys, S., Perrin, F., Brédart, S., 2007. Self-consciousness in non-communicative patients. *Conscious. Cogn., Subjectivity and the Body* 16, 722–741. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2007.04.004>
- Laureys, S., Schiff, N.D., 2012. Coma and consciousness: paradigms (re)framed by neuroimaging. *NeuroImage* 61, 478–491. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2011.12.041>
- Lebrun, Y., 1987. Anosognosia in aphasics. *Cortex J. Devoted Study Nerv. Syst. Behav.* 23, 251–263.
- Leech, R., Sharp, D.J., 2014. The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease. *Brain* 137, 12–32. <https://doi.org/10.1093/brain/awt162>
- Lemaire, J.-J., Sontheimer, A., Coll, G., Sarret, C., Nezzar, H., Rosenberg, S., Pontier, B., Coste, J., Feschet, F., Wohrer, A., De Schlichting, E., Sakka, L., Lubrano, V., 2017. The Brainstem and Cerebral Activation, in: *The Brainstem and Behavior, Neuroscience Research Progress*. Robert Lalonde, New York.
- Lemaire, J.-J., Sontheimer, A., Nezzar, H., Pontier, B., Luauté, J., Roche, B., Gillart, T., Gabrillargues, J., Rosenberg, S., Sarret, C., Feschet, F., Vassal, F., Fontaine, D., Coste, J., 2014. Electrical modulation of neuronal networks in brain-injured patients with disorders of consciousness: a systematic review. *Ann. Fr. Anesth. Reanim.* 33, 88–97. <https://doi.org/10.1016/j.annfar.2013.11.007>
- Lemaire, J.-J., Sontheimer, A., Pereira, B., Coste, J., Rosenberg, S., Sarret, C., Coll, G., Gabrillargues, J., Jean, B., Gillart, T., Coste, A., Roche, B., Kelly, A., Pontier, B., Feschet, F., 2018. Deep brain stimulation in five patients with severe disorders of consciousness. *Ann. Clin. Transl. Neurol.* 5, 1372–1384. <https://doi.org/10.1002/acn3.648>
- Levar, N., Van Doesum, T.J., Denys, D., Van Wingen, G.A., 2019. Anterior cingulate GABA and glutamate concentrations are associated with resting-state network connectivity. *Sci. Rep.* 9, 2116. <https://doi.org/10.1038/s41598-018-38078-1>
- Lhermitte, F., Gautier, J.C., Marteau, R., Chain, F., 1963. Troubles de la conscience et mutisme akinétique. Etude anatomo-clinique d'un ramollissement paramédian, bilatéral du pédoncule central et du thalamus. *Rev. Neurol. (Paris)* 109, 115–131.
- Llinás, R., Ribary, U., Contreras, D., Pedroarena, C., 1998. The neuronal basis for consciousness. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 353, 1841–1849. <https://doi.org/10.1098/rstb.1998.0336>
- Long, J., Xie, Q., Ma, Q., Urbin, M.A., Liu, L., Weng, L., Huang, X., Yu, R., Li, Y., Huang, R., 2016. Distinct Interactions between Fronto-Parietal and Default Mode Networks in Impaired Consciousness. *Sci. Rep.* 6. <https://doi.org/10.1038/srep38866>

- Lorio, S., Fresard, S., Adaszewski, S., Kherif, F., Chowdhury, R., Frackowiak, R.S., Ashburner, J., Helms, G., Weiskopf, N., Lutti, A., Draganski, B., 2016. New tissue priors for improved automated classification of subcortical brain structures on MRI. *NeuroImage* 130, 157–166. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2016.01.062>
- Luo, C., Yang, T., Tu, S., Deng, J., Liu, D., Li, Q., Dong, L., Goldberg, I., Gong, Q., Zhang, D., An, D., Zhou, D., Yao, D., 2014. Altered intrinsic functional connectivity of the salience network in childhood absence epilepsy. *J. Neurol. Sci.* 339, 189–195. <https://doi.org/10.1016/j.jns.2014.02.016>
- Machado, C., Korein, J., Aubert, E., Bosch, J., Alvarez, M.A., Rodríguez, R., Valdés, P., Portela, L., Garcia, M., Pérez, N., Chinchilla, M., Machado, Y., Machado, Y., 2007. Recognizing a mother's voice in the persistent vegetative state. *Clin. EEG Neurosci.* 38, 124–126.
- Magrassi, L., Maggioni, G., Pistarini, C., Di Perri, C., Bastianello, S., Zippo, A.G., Iotti, G.A., Biella, G.E.M., Imberti, R., 2016. Results of a prospective study (CATS) on the effects of thalamic stimulation in minimally conscious and vegetative state patients. *J. Neurosurg.* 125, 972–981. <https://doi.org/10.3171/2015.7.JNS15700>
- Marshall, J.C., Halligan, P.W., 1988. Blindsight and insight in visuo-spatial neglect. *Nature* 336, 766–767. <https://doi.org/10.1038/336766a0>
- Maturana, H.R., Varela, F.J., 1980. *Autopoiesis and Cognition: The Realization of the Living*. D. Reidel.
- Mazoyer, B., Zago, L., Mellet, E., Bricogne, S., Etard, O., Houdé, O., Crivello, F., Joliot, M., Petit, L., Tzourio-Mazoyer, N., 2001. Cortical networks for working memory and executive functions sustain the conscious resting state in man. *Brain Res. Bull.* 54, 287–298.
- Mega, M.S., Cohenour, R.C., 1997. Akinetic mutism: disconnection of frontal-subcortical circuits. *Neuropsychiatry. Neuropsychol. Behav. Neurol.* 10, 254–259.
- Menon, D.K., Owen, A.M., Williams, E.J., Minhas, P.S., Allen, C.M., Boniface, S.J., Pickard, J.D., 1998. Cortical processing in persistent vegetative state. Wolfson Brain Imaging Centre Team. *Lancet Lond. Engl.* 352, 200.
- Menon, V., 2015. Salience Network, in: *Brain Mapping: An Encyclopedic Reference*. Arthur W. Tonga, editor, pp. 597–611.
- Menon, V., 2011. Large-scale brain networks and psychopathology: a unifying triple network model. *Trends Cogn. Sci.* 15, 483–506. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2011.08.003>
- Menon, V., Uddin, L.Q., 2010. Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function. *Brain Struct. Funct.* 214, 655–667. <https://doi.org/10.1007/s00429-010-0262-0>
- Miller, G.A., 1956. The magical number seven plus or minus two: some limits on our capacity for processing information. *Psychol. Rev.* 63, 81–97.
- Mohan, Akansha, Roberto, A.J., Mohan, Abhishek, Lorenzo, A., Jones, K., Carney, M.J., Liogier-Weyback, L., Hwang, S., Lapidus, K.A.B., 2016. The Significance of the Default Mode Network (DMN) in Neurological and Neuropsychiatric Disorders: A Review. *Yale J. Biol. Med.* 89, 49–57.
- Mollaret, P., Goulon, M., 1959. Le coma dépassé (mémoire préliminaire). *Rev. Neurol. (Paris)* 101, 3–15.
- Monti, M.M., Vanhaudenhuyse, A., Coleman, M.R., Boly, M., Pickard, J.D., Tshibanda, L., Owen, A.M., Laureys, S., 2010. Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness. *N. Engl. J. Med.* 362, 579–589. <https://doi.org/10.1056/NEJMoa0905370>
- Morozova, S., Kremneva, E., Sergeev, D., Sinitsyn, D., Legostaeva, L., Iazeva, E., Krotchenkova, M., Ryabinkina, Y., Suponeva, N., Piradov, M., 2018. Conventional Structural Magnetic Resonance Imaging in Differentiating Chronic Disorders of Consciousness. *Brain Sci.* 8. <https://doi.org/10.3390/brainsci8080144>

- Moruzzi, G., Magoun, H.W., 1949. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalogr. Clin. Neurophysiol.* 1, 455–473.
- Multi-Society Task Force on PVS, 1994. Medical aspects of the persistent vegetative state (1). *N. Engl. J. Med.* 330, 1499–1508. <https://doi.org/10.1056/NEJM199405263302107>
- Naccache, L., 2018a. Why and how access consciousness can account for phenomenal consciousness. *Phil Trans R Soc B* 373, 20170357. <https://doi.org/10.1098/rstb.2017.0357>
- Naccache, L., 2018b. Minimally conscious state or cortically mediated state? *Brain J. Neurol.* 141, 949–960. <https://doi.org/10.1093/brain/awx324>
- Nagel, T., 1974. What Is It Like To Be a Bat? *Philos. Rev.* 83, 435–450.
- Nahm, M., 2016. Albert Heim (1849-1937): The Multifaceted Geologist Who Influenced Research Into Near-death Experiences and Suggestion Therapy. *Explore N. Y. N* 12, 256–258. <https://doi.org/10.1016/j.explore.2016.04.007>
- Nakayama, N., Okumura, A., Shinoda, J., Nakashima, T., Iwama, T., 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. *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry* 77, 856–862. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2005.080523>
- Nucifora, P.G.P., Verma, R., Lee, S.-K., Melhem, E.R., 2007. Diffusion-tensor MR imaging and tractography: exploring brain microstructure and connectivity. *Radiology* 245, 367–384. <https://doi.org/10.1148/radiol.2452060445>
- Ogawa, S., Lee, T.M., Nayak, A.S., Glynn, P., 1990. Oxygenation-sensitive contrast in magnetic resonance image of rodent brain at high magnetic fields. *Magn. Reson. Med.* 14, 68–78.
- Owen, A.M., Coleman, M.R., Boly, M., Davis, M.H., Laureys, S., Pickard, J.D., 2006. Detecting awareness in the vegetative state. *Science* 313, 1402. <https://doi.org/10.1126/science.1130197>
- Palmieri, A., Calvo, V., Kleinbub, J.R., Meconi, F., Marangoni, M., Barilaro, P., Broggio, A., Sambin, M., Sessa, P., 2014. “Reality” of near-death-experience memories: evidence from a psychodynamic and electrophysiological integrated study. *Front. Hum. Neurosci.* 8, 429. <https://doi.org/10.3389/fnhum.2014.00429>
- Parnia, S., Spearpoint, K., de Vos, G., Fenwick, P., Goldberg, D., Yang, J., Zhu, J., Baker, K., Killingback, H., McLean, P., Wood, M., Zafari, A.M., Dickert, N., Beisteiner, R., Sterz, F., Berger, M., Warlow, C., Bullock, S., Lovett, S., McPara, R.M.S., Marti-Navarette, S., Cushing, P., Wills, P., Harris, K., Sutton, J., Walmsley, A., Deakin, C.D., Little, P., Farber, M., Greyson, B., Schoenfeld, E.R., 2014. AWARE-AWAREness during REsuscitation-a prospective study. *Resuscitation* 85, 1799–1805. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2014.09.004>
- Parnia, S., Waller, D.G., Yeates, R., Fenwick, P., 2001. A qualitative and quantitative study of the incidence, features and aetiology of near death experiences in cardiac arrest survivors. *Resuscitation* 48, 149–156.
- Patuzzo, S., Manganotti, P., 2014. Deep Brain Stimulation in Persistent Vegetative States: Ethical Issues Governing Decision Making [WWW Document]. *Behav. Neurol.* <https://doi.org/10.1155/2014/641213>
- Pavlov, Y.G., Gais, S., Müller, F., Schönauer, M., Schäpers, B., Born, J., Kotchoubey, B., 2017. Night sleep in patients with vegetative state. *J. Sleep Res.* 26, 629–640. <https://doi.org/10.1111/jsr.12524>
- Peer, M., Nitzan, M., Bick, A.S., Levin, N., Arzy, S., 2017. Evidence for Functional Networks within the Human Brain’s White Matter. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 37, 6394–6407. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.3872-16.2017>
- Penelaud, O., 2010. Le paradigme de l’énaction aujourd’hui. Apports et limites d’une théorie cognitive “révolutionnaire.” *Scribd* 1–18.

- Perlberg, V., Puybasset, L., Tollard, E., Lehericy, S., Benali, H., Galanaud, D., 2009. Relation between brain lesion location and clinical outcome in patients with severe traumatic brain injury: a diffusion tensor imaging study using voxel-based approaches. *Hum. Brain Mapp.* 30, 3924–3933. <https://doi.org/10.1002/hbm.20817>
- Perrin, F., Castro, M., Tillmann, B., Luauté, J., 2015. Promoting the use of personally relevant stimuli for investigating patients with disorders of consciousness. *Front. Psychol.* 6, 1102. <https://doi.org/10.3389/fpsyg.2015.01102>
- Perrin, F., Schnakers, C., Schabus, M., Degueldre, C., Goldman, S., Brédart, S., Faymonville, M.-E., Lamy, M., Moonen, G., Luxen, A., Maquet, P., Laureys, S., 2006. Brain response to one's own name in vegetative state, minimally conscious state, and locked-in syndrome. *Arch. Neurol.* 63, 562–569. <https://doi.org/10.1001/archneur.63.4.562>
- Persinger, M.A., 1983. Religious and mystical experiences as artifacts of temporal lobe function: a general hypothesis. *Percept. Mot. Skills* 57, 1255–1262. <https://doi.org/10.2466/pms.1983.57.3f.1255>
- Piperno, R., Battistini, A., Cevolani, D., Maffei, M., Leonardi, M., Agati, R., 2012. fMRI activation with an “affective speech” paradigm in vegetative and minimally conscious States: applicability and prognostic value. *Neuroradiol. J.* 25, 289–299.
- Pistoia, F., Sacco, S., Stewart, J., Sarà, M., Carolei, A., 2016. Disorders of Consciousness: Painless or Painful Conditions?—Evidence from Neuroimaging Studies. *Brain Sci.* 6, 47. <https://doi.org/10.3390/brainsci6040047>
- Plum, F., Posner, J.B., 1966. *The Diagnosis of Stupor and Coma*. F. A. Davis Company.
- Price, C.J., 2012. A review and synthesis of the first 20 years of PET and fMRI studies of heard speech, spoken language and reading. *NeuroImage* 62, 816–847. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2012.04.062>
- Qin, P., Wu, Xuehai, Huang, Z., Duncan, N.W., Tang, W., Wolff, A., Hu, J., Gao, L., Jin, Y., Wu, Xing, Zhang, Jianfeng, Lu, L., Wu, C., Qu, X., Mao, Y., Weng, X., Zhang, Jun, Northoff, G., 2015. How are different neural networks related to consciousness? *Ann. Neurol.* 78, 594–605. <https://doi.org/10.1002/ana.24479>
- Raichle, M.E., 2015. The restless brain: how intrinsic activity organizes brain function. *Phil Trans R Soc B* 370, 20140172. <https://doi.org/10.1098/rstb.2014.0172>
- Raichle, M.E., MacLeod, A.M., Snyder, A.Z., Powers, W.J., Gusnard, D.A., Shulman, G.L., 2001. A default mode of brain function. *Proc. Natl. Acad. Sci.* 98, 676–682. <https://doi.org/10.1073/pnas.98.2.676>
- Rämä, P., Relander-Syrjänen, K., Ohman, J., Laakso, A., Näätänen, R., 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. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.03.012>
- Rohaut, B., Faugeras, F., Chausson, N., King, J.-R., Karoui, I.E., Cohen, L., Naccache, L., 2015. Probing ERP correlates of verbal semantic processing in patients with impaired consciousness. *Neuropsychologia* 66, 279–292. <https://doi.org/10.1016/j.neuropsychologia.2014.10.014>
- Rossi Sebastiano, D., Visani, E., Panzica, F., Sattin, D., Bersano, A., Nigri, A., Ferraro, S., Parati, E., Leonardi, M., Franceschetti, S., 2018. Sleep patterns associated with the severity of impairment in a large cohort of patients with chronic disorders of consciousness. *Clin. Neurophysiol. Off. J. Int. Fed. Clin. Neurophysiol.* 129, 687–693. <https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.12.012>
- Rubio, M., 2016. Mutisme akinétique et lésion bipallidale après intoxication médicamenteuse à l'hydroxyzine. À propos d'un cas. *L'Évolution Psychiatr.* 81, 221–233. <https://doi.org/10.1016/j.evopsy.2015.05.002>
- Saper, C.B., Scammell, T.E., Lu, J., 2005. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature* 437, 1257–1263. <https://doi.org/10.1038/nature04284>

- Sarasso, S., Rosanova, M., Casali, A.G., Casarotto, S., Fecchio, M., Boly, M., Gosseries, O., Tononi, G., Laureys, S., Massimini, M., 2014. Quantifying cortical EEG responses to TMS in (un)consciousness. *Clin. EEG Neurosci.* 45, 40–49. <https://doi.org/10.1177/1550059413513723>
- Schiff, N.D., 2010. Recovery of consciousness after brain injury: a mesocircuit hypothesis. *Trends Neurosci.* 33, 1–9. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2009.11.002>
- Schiff, N.D., Giacino, J.T., Kalmar, K., Victor, J.D., Baker, K., Gerber, M., Fritz, B., Eisenberg, B., O'Connor, J., Kobylarz, E.J., Farris, S., Machado, A., McCagg, C., Plum, F., Fins, J.J., Rezai, A.R., 2007. Behavioural improvements with thalamic stimulation after severe traumatic brain injury. *Nature* 448, 600.
- Schnakers, C., Bessou, H., Rubi-Fessen, I., Hartmann, A., Fink, G.R., Meister, I., Giacino, J.T., Laureys, S., Majerus, S., 2015. Impact of aphasia on consciousness assessment: a cross-sectional study. *Neurorehabil. Neural Repair* 29, 41–47. <https://doi.org/10.1177/1545968314528067>
- Schnakers, C., Chatelle, C., Demertzi, A., Majerus, S., Laureys, S., 2012. What about Pain in Disorders of Consciousness? *AAPS J.* 14, 437–444. <https://doi.org/10.1208/s12248-012-9346-5>
- Schnakers, C., Chatelle, C., Vanhauzenhuysse, A., Majerus, S., Ledoux, D., Boly, M., Bruno, M.-A., Boveroux, P., Demertzi, A., Moonen, G., Laureys, S., 2010. The Nociception Coma Scale: A new tool to assess nociception in disorders of consciousness. *PAIN* 148, 215–219. <https://doi.org/10.1016/j.pain.2009.09.028>
- Schnakers, C., Majerus, S., 2011. Evaluation comportementale et diagnostic des états de conscience altérée, in: *Coma et États de Conscience Altérée*. Springer.
- Schnakers, Caroline, Majerus, S., Giacino, J., Vanhauzenhuysse, A., Bruno, M.-A., Boly, M., Moonen, G., Damas, P., Lambermont, B., Lamy, M., Damas, F., Ventura, M., Laureys, S., 2008. A French validation study of the Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R). *Brain Inj.* 22, 786–792. <https://doi.org/10.1080/02699050802403557>
- Schnakers, C., Perrin, F., Schabus, M., Majerus, S., Ledoux, D., Damas, P., Boly, M., Vanhauzenhuysse, A., Bruno, M.-A., Moonen, G., Laureys, S., 2008. Voluntary brain processing in disorders of consciousness. *Neurology* 71, 1614–1620. <https://doi.org/10.1212/01.wnl.0000334754.15330.69>
- Schnakers, C., Vanhauzenhuysse, A., Giacino, J., Ventura, M., Boly, M., Majerus, S., Moonen, G., Laureys, S., 2009. Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment. *BMC Neurol.* 9, 35. <https://doi.org/10.1186/1471-2377-9-35>
- Sergent, C., Naccache, L., 2012. Imaging neural signatures of consciousness: “what”, “when”, “where” and “how” does it work? *Arch. Ital. Biol.* 150, 91–106.
- Seth, A., 2017. Your brain hallucinates your conscious reality. TED Talk.
- Seth, A., 2007. Models of consciousness. *Scholarpedia* 2, 1328. <https://doi.org/10.4249/scholarpedia.1328>
- Seth, A.K., Tsakiris, M., 2018. Being a Beast Machine: The Somatic Basis of Selfhood. *Trends Cogn. Sci.* 22, 969–981. <https://doi.org/10.1016/j.tics.2018.08.008>
- Sharon, H., Pasternak, Y., Ben Simon, E., Gruberger, M., Giladi, N., Krimchanski, B.Z., Hassin, D., Hendler, T., 2013. Emotional Processing of Personally Familiar Faces in the Vegetative State. *PLoS ONE* 8. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0074711>
- Shiel, A., Horn, S.A., Wilson, B.A., Watson, M.J., Campbell, M.J., McLellan, D.L., 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. *Clin. Rehabil.* 14, 408–416. <https://doi.org/10.1191/0269215500cr326oa>
- Shulman, G.L., Fiez, J.A., Corbetta, M., Buckner, R.L., Miezin, F.M., Raichle, M.E., Petersen, S.E., 1997. Common Blood Flow Changes across Visual Tasks: II. Decreases in

- Cerebral Cortex. J. Cogn. Neurosci. 9, 648–663. <https://doi.org/10.1162/jocn.1997.9.5.648>
- Silva, S., Alacoque, X., Fourcade, O., Samii, K., Marque, P., Woods, R., Mazziotta, J., Chollet, F., Loubinoux, I., 2010. Wakefulness and loss of awareness: brain and brainstem interaction in the vegetative state. *Neurology* 74, 313–320. <https://doi.org/10.1212/WNL.0b013e3181cbcd96>
- Silva, S., de Pasquale, F., Vuillaume, C., Riu, B., Loubinoux, I., Geeraerts, T., Seguin, T., Bounes, V., Fourcade, O., Demonet, J.-F., Péran, P., 2015. Disruption of posteromedial large-scale neural communication predicts recovery from coma. *Neurology* 85, 2036–2044. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000002196>
- Silva, S., Peran, P., Kerhuel, L., Malagurski, B., Chauveau, N., Bataille, B., Lotterie, J.A., Celsis, P., Aubry, F., Citerio, G., Jean, B., Chabanne, R., Perlberg, V., Velly, L., Galanaud, D., Vanhauzenhuysse, A., Fourcade, O., Laureys, S., Puybasset, L., 2017. Brain Gray Matter MRI Morphometry for Neuroprognostication After Cardiac Arrest. *Crit. Care Med.* 45, e763–e771. <https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000002379>
- Simons, D.J., Chabris, C.F., 1999. Gorillas in our midst: sustained inattention blindness for dynamic events. *Perception* 28, 1059–1074. <https://doi.org/10.1068/p281059>
- Sitt, J.D., King, J.-R., El Karoui, I., Rohaut, B., Faugeras, F., Gramfort, A., Cohen, L., Sigman, M., Dehaene, S., Naccache, L., 2014. Large scale screening of neural signatures of consciousness in patients in a vegetative or minimally conscious state. *Brain J. Neurol.* 137, 2258–2270. <https://doi.org/10.1093/brain/awu141>
- Song, M., Zhang, Y., Cui, Y., Yang, Y., Jiang, T., 2018. Brain Network Studies in Chronic Disorders of Consciousness: Advances and Perspectives. *Neurosci. Bull.* <https://doi.org/10.1007/s12264-018-0243-5>
- Sontheimer, A., Coll, G., Mathais, S., Vassal, F., Lemaire, J.-J., 2019. Visual Hallucinations with Disembodiment and Self-Motion Illusion on Eye Closure after Brain Cyst Drainage: A Case Report. *Neuropsychiatry Lond.* 9(1), 2029–34. <https://doi.org/10.4172/Neuropsychiatry.1000548>
- Sontheimer, A., Vassal, F., Jean, B., Feschet, F., Lubrano, V., Lemaire, J.-J., 2017. fMRI study of graduated emotional charge for detection of covert activity using passive listening to narratives. *Neuroscience* 349, 291–302. <https://doi.org/10.1016/j.neuroscience.2017.02.048>
- Sontheimer, T., Glize, P., 2000. STAFF : La prévision de crue par modèle adaptatif. 8èmes Journées Francophones d’Intelligence Artificielle Distribuée et des Systèmes Multi-Agents, Saint-Jean de la Vêtre, France.
- Spinoza, B., 1677. *L’Ethique*.
- Spreng, R.N., Stevens, W.D., Chamberlain, J.P., Gilmore, A.W., Schacter, D.L., 2010. Default network activity, coupled with the frontoparietal control network, supports goal-directed cognition. *NeuroImage* 53, 303–317. <https://doi.org/10.1016/j.neuroimage.2010.06.016>
- Sridharan, D., Levitin, D.J., Menon, V., 2008. A critical role for the right fronto-insular cortex in switching between central-executive and default-mode networks. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* 105, 12569–12574. <https://doi.org/10.1073/pnas.0800005105>
- Teasdale, G., Jennett, B., 1974. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet Lond. Engl.* 2, 81–84.
- Teasdale, G., Maas, A., Lecky, F., Manley, G., Stocchetti, N., Murray, G., 2014. The Glasgow Coma Scale at 40 years: standing the test of time. *Lancet Neurol.* 13, 844–854. [https://doi.org/10.1016/S1474-4422\(14\)70120-6](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(14)70120-6)
- Thibaut, A., Bruno, M.-A., Chatelle, C., Gosseries, O., Vanhauzenhuysse, A., Demertzi, A., Schnakers, C., Thonnard, M., Charland-Verville, V., Bernard, C., Bahri, M., Phillips, C., Boly, M., Hustinx, R., Laureys, S., 2012. Metabolic activity in external and internal

- awareness networks in severely brain-damaged patients. *J. Rehabil. Med.* 44, 487–494. <https://doi.org/10.2340/16501977-0940>
- Thibaut, A., Bruno, M.-A., Ledoux, D., Demertzi, A., Laureys, S., 2014. tDCS in patients with disorders of consciousness: sham-controlled randomized double-blind study. *Neurology* 82, 1112–1118. <https://doi.org/10.1212/WNL.0000000000000260>
- Thonnard, M., Charland-Verville, V., Brédart, S., Dehon, H., Ledoux, D., Laureys, S., Vanhauzenhuyse, A., 2013. Characteristics of near-death experiences memories as compared to real and imagined events memories. *PloS One* 8, e57620. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0057620>
- Thonnard, M., Schnakers, C., Boly, M., Bruno, M.A., Boveroux, P., Laureys, S., Vanhauzenhuyse, A., 2008. Expériences de mort imminente : phénomènes paranormaux ou neurologiques ? *Rev. Med. Liege* 63, 438–444.
- Threlkeld, Z.D., Bodien, Y.G., Rosenthal, E.S., Giacino, J.T., Nieto-Castanon, A., Wu, O., Whitfield-Gabrieli, S., Edlow, B.L., 2018. Functional networks reemerge during recovery of consciousness after acute severe traumatic brain injury. *Cortex J. Devoted Study Nerv. Syst. Behav.* 106, 299–308. <https://doi.org/10.1016/j.cortex.2018.05.004>
- Tillisch, K., Labus, J., Kilpatrick, L., Jiang, Z., Stains, J., Ebrat, B., Guyonnet, D., Legrain-Raspaud, S., Trotin, B., Naliboff, B., Mayer, E.A., 2013. Consumption of fermented milk product with probiotic modulates brain activity. *Gastroenterology* 144, 1394–1401, 1401.e1–4. <https://doi.org/10.1053/j.gastro.2013.02.043>
- Tononi, G., 2004. An information integration theory of consciousness. *BMC Neurosci.* 5, 42. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-5-42>
- Tononi, G., Edelman, G.M., 1998. Consciousness and complexity. *Science* 282, 1846–1851.
- Tulving, E., 2001. Episodic memory and common sense: how far apart? *Philos. Trans. R. Soc. Lond. B. Biol. Sci.* 356, 1505–1515. <https://doi.org/10.1098/rstb.2001.0937>
- Tulving, E., 1972. Episodic and semantic memory, in: *Organization of Memory*, Academic Press, New York. Endel Tulving, Wayne Donaldson, Gordon H. Bower, pp. 381–403.
- Tzourio-Mazoyer, N., Landeau, B., Papathanassiou, D., Crivello, F., Etard, O., Delcroix, N., Mazoyer, B., Joliot, M., 2002. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *NeuroImage* 15, 273–289. <https://doi.org/10.1006/nimg.2001.0978>
- Uddin, L.Q., 2015. Salience processing and insular cortical function and dysfunction. *Nat. Rev. Neurosci.* 16, 55–61. <https://doi.org/10.1038/nrn3857>
- Uddin, L.Q., Supekar, K., Amin, H., Rykhlevskaia, E., Nguyen, D.A., Greicius, M.D., Menon, V., 2010. Dissociable connectivity within human angular gyrus and intraparietal sulcus: evidence from functional and structural connectivity. *Cereb. Cortex N. Y. N 1991* 20, 2636–2646. <https://doi.org/10.1093/cercor/bhq011>
- van den Heuvel, M., Mandl, R., Luigjes, J., Hulshoff Pol, H., 2008. Microstructural organization of the cingulum tract and the level of default mode functional connectivity. *J. Neurosci. Off. J. Soc. Neurosci.* 28, 10844–10851. <https://doi.org/10.1523/JNEUROSCI.2964-08.2008>
- van Lommel, P., van Wees, R., Meyers, V., Elfferich, I., 2001. Near-death experience in survivors of cardiac arrest: a prospective study in the Netherlands. *Lancet Lond. Engl.* 358, 2039–2045. [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(01\)07100-8](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(01)07100-8)
- Vanhauzenhuyse, A., Charland-Verville, V., Thibaut, A., Chatelle, C., Tshibanda, J.-F.L., Maudoux, A., Faymonville, M.-E., Laureys, S., Gosseries, O., 2018. Conscious While Being Considered in an Unresponsive Wakefulness Syndrome for 20 Years. *Front. Neurol.* 9, 671. <https://doi.org/10.3389/fneur.2018.00671>
- Vanhauzenhuyse, A., Demertzi, A., Schabus, M., Noirhomme, Q., Bredart, S., Boly, M., Phillips, C., Soddu, A., Luxen, A., Moonen, G., Laureys, S., 2011. Two distinct neuronal networks mediate the awareness of environment and of self. *J. Cogn. Neurosci.* 23, 570–578. <https://doi.org/10.1162/jocn.2010.21488>

- Vanhaudenhuyse, A., Noirhomme, Q., Tshibanda, L.J.-F., Bruno, M.-A., Boveroux, P., Schnakers, C., Soddu, A., Perlberg, V., Ledoux, D., Brichant, J.-F., Moonen, G., Maquet, P., Greicius, M.D., Laureys, S., Boly, M., 2010. Default network connectivity reflects the level of consciousness in non-communicative brain-damaged patients. *Brain* 133, 161–171. <https://doi.org/10.1093/brain/awp313>
- Varela, F., Thompson, E., Rosch, E., 1993. *L’Inscription corporelle de l’esprit. Sciences cognitives et expérience humaine*. Seuil, Paris.
- Vassal, F., Schneider, F., Boutet, C., Jean, B., Sontheimer, A., Lemaire, J.-J., 2016. Combined DTI Tractography and Functional MRI Study of the Language Connectome in Healthy Volunteers: Extensive Mapping of White Matter Fascicles and Cortical Activations. *PloS One* 11, e0152614. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0152614>
- Wang, F., Di, H., Hu, X., Jing, S., Thibaut, A., Di Perri, C., Huang, W., Nie, Y., Schnakers, C., Laureys, S., 2015. Cerebral response to subject’s own name showed high prognostic value in traumatic vegetative state. *BMC Med.* 13, 83. <https://doi.org/10.1186/s12916-015-0330-7>
- Wannez, S., Heine, L., Thonnard, M., Gosseries, O., Laureys, S., Coma Science Group collaborators, 2017a. The repetition of behavioral assessments in diagnosis of disorders of consciousness. *Ann. Neurol.* 81, 883–889. <https://doi.org/10.1002/ana.24962>
- Wannez, S., Vanhaudenhuyse, A., Laureys, S., Brédart, S., 2017b. Mirror efficiency in the assessment of visual pursuit in patients in minimally conscious state. *Brain Inj.* 31, 1429–1435. <https://doi.org/10.1080/02699052.2017.1376755>
- Ward, L.M., 2011. The thalamic dynamic core theory of conscious experience. *Conscious. Cogn.* 20, 464–486. <https://doi.org/10.1016/j.concog.2011.01.007>
- Watson, J.B., 1913. Psychology as the Behaviorist Views It. *Psychological Review* 20, 158–177.
- Whitfield-Gabrieli, S., Nieto-Castanon, A., 2012. Conn: A Functional Connectivity Toolbox for Correlated and Anticorrelated Brain Networks. *Brain Connect.* 2, 125–141. <https://doi.org/10.1089/brain.2012.0073>
- Wijdicks, E.F.M., 2006. Clinical scales for comatose patients: the Glasgow Coma Scale in historical context and the new FOUR Score. *Rev. Neurol. Dis.* 3, 109–117.
- Wijdicks, E.F.M., Bamlet, W.R., Maramattom, B.V., Manno, E.M., McClelland, R.L., 2005. Validation of a new coma scale: The FOUR score. *Ann. Neurol.* 58, 585–593. <https://doi.org/10.1002/ana.20611>
- Working Party of the Royal College of Physicians, 2003. The vegetative state: guidance on diagnosis and management. *Clin. Med. Lond. Engl.* 3, 249–254.
- Yoo, S.-S., Freeman, D.K., McCarthy, J.J., Jolesz, F.A., 2003. Neural substrates of tactile imagery: a functional MRI study. *Neuroreport* 14, 581–585. <https://doi.org/10.1097/01.wnr.0000063506.18654.91>

Annexes

1. Echelle CRS-R

2. IRM fonctionnelle de traitement du langage avec charge émotionnelle graduée : visualisation sur coupes IRM

3. Analyse de connectivité fonctionnelle : comparaison des groupes de sujets sains et de patients

4. Matériel supplémentaire de l'article "Deep brain stimulation in five patients with severe disorders of consciousness" (Lemaire et al., 2018)

1. Echelle CRS-R

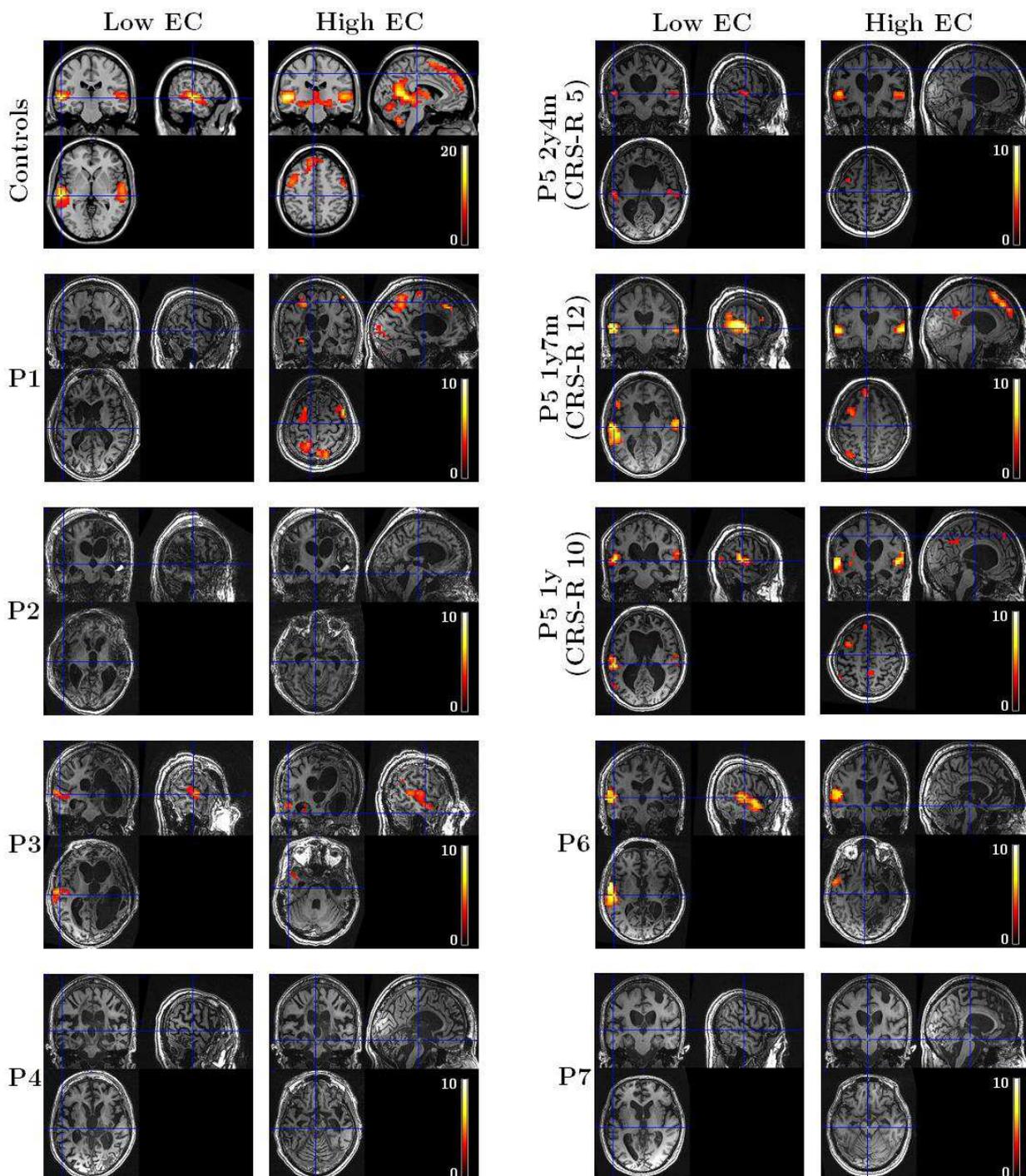
Feuille de cotation de la Coma Recovery Scale - Revised, d'après (Giacino et al., 2004; Caroline Schnakers et al., 2008). Le protocole de passation est disponible sur http://www.coma.ulg.ac.be/images/CRSR_Fr_291008.pdf

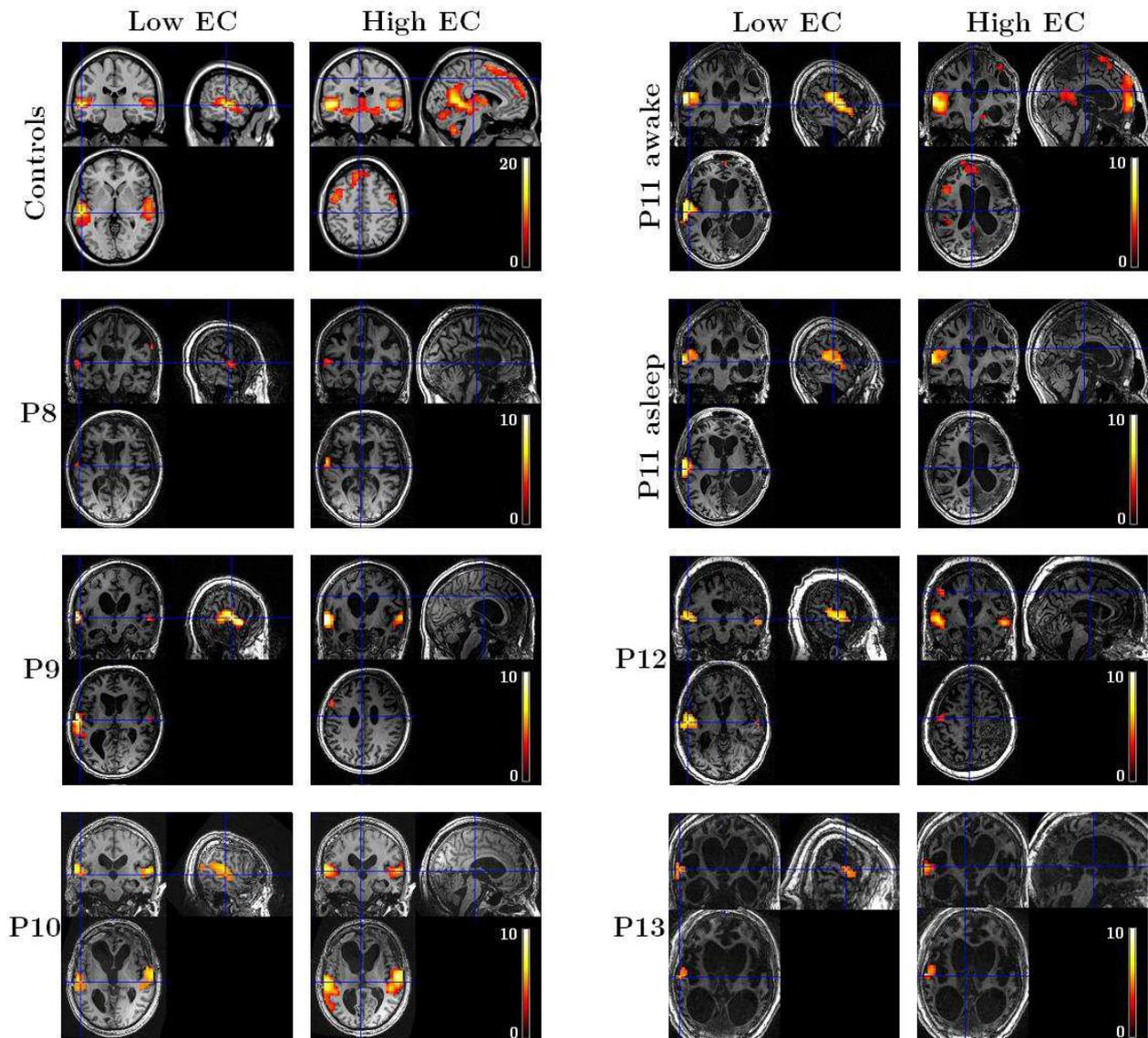
Patient :								
Date et heure :								
FONCTION AUDITIVE								
4 – Mouvement systématique sur demande								
3 – Mouvement reproductible sur demande								
2 – Localisation de sons								
1 – Réflexe de sursaut au bruit								
0 – Néant								
FONCTION VISUELLE								
5 – Reconnaissance des objets								
4 – Localisation des objets : atteinte								
3 – Poursuite visuelle								
2 – Fixation								
1 – Réflexe de clignement à la menace								
0 – Néant								
FONCTION MOTRICE								
6 – Utilisation fonctionnelle des objets								
5 – Réaction motrice automatique								
4 – Manipulation d'objets								
3 – Localisation des stimulations nociceptives								
2 – Flexion en retrait								
1 – Posture anormale stéréotypée								
0 – Néant / Flaccidité								
FONCTION OROMOTRICE/VERBALE								
3 – Production verbale intelligible								
2 – Production vocale / Mouvements oraux								
1 – Réflexes oraux								
0 – Néant								
COMMUNICATION								
2 – Fonctionnelle : exacte								
1 – Non fonctionnelle : intentionnelle								
0 – Néant								
ÉVEIL								
3 – Attention								
2 – Ouverture des yeux sans stimulation								
1 – Ouverture des yeux avec stimulation								
0 – Aucun éveil								
SCORE TOTAL /23								

Diagnostic associé : Emergence de l'état de conscience minimale ; Etat de conscience minimale

2. IRM fonctionnelle de traitement du langage avec charge émotionnelle graduée : visualisation sur coupes IRM

Ci-dessous, les activations cérébrales engendrées par la charge émotionnelle faible (Low EC) et par la charge émotionnelle élevée (High EC), pour le groupe contrôle et pour chacun des patients. Les conditions Low EC et High EC sont contrastées avec la condition Silence.

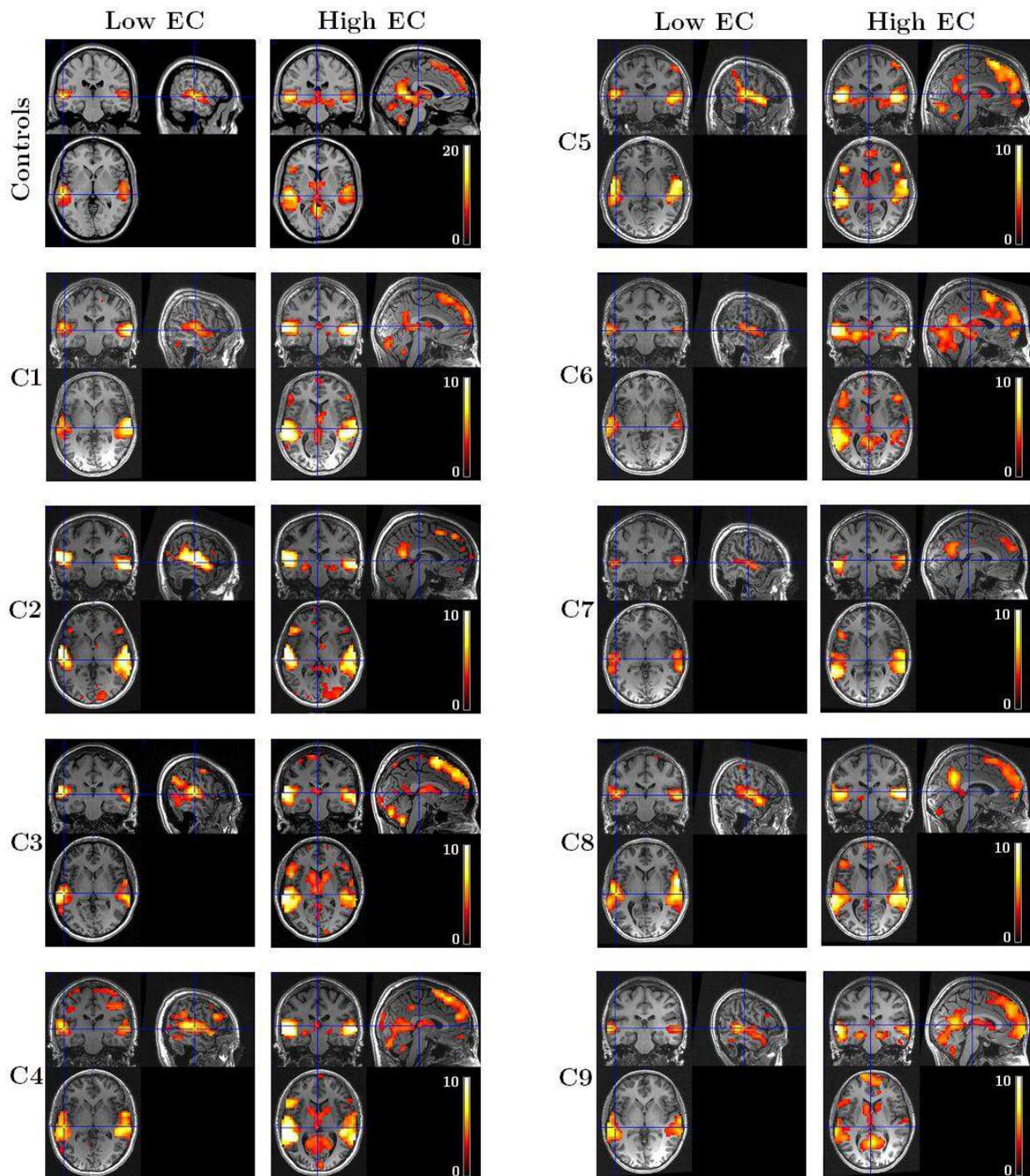


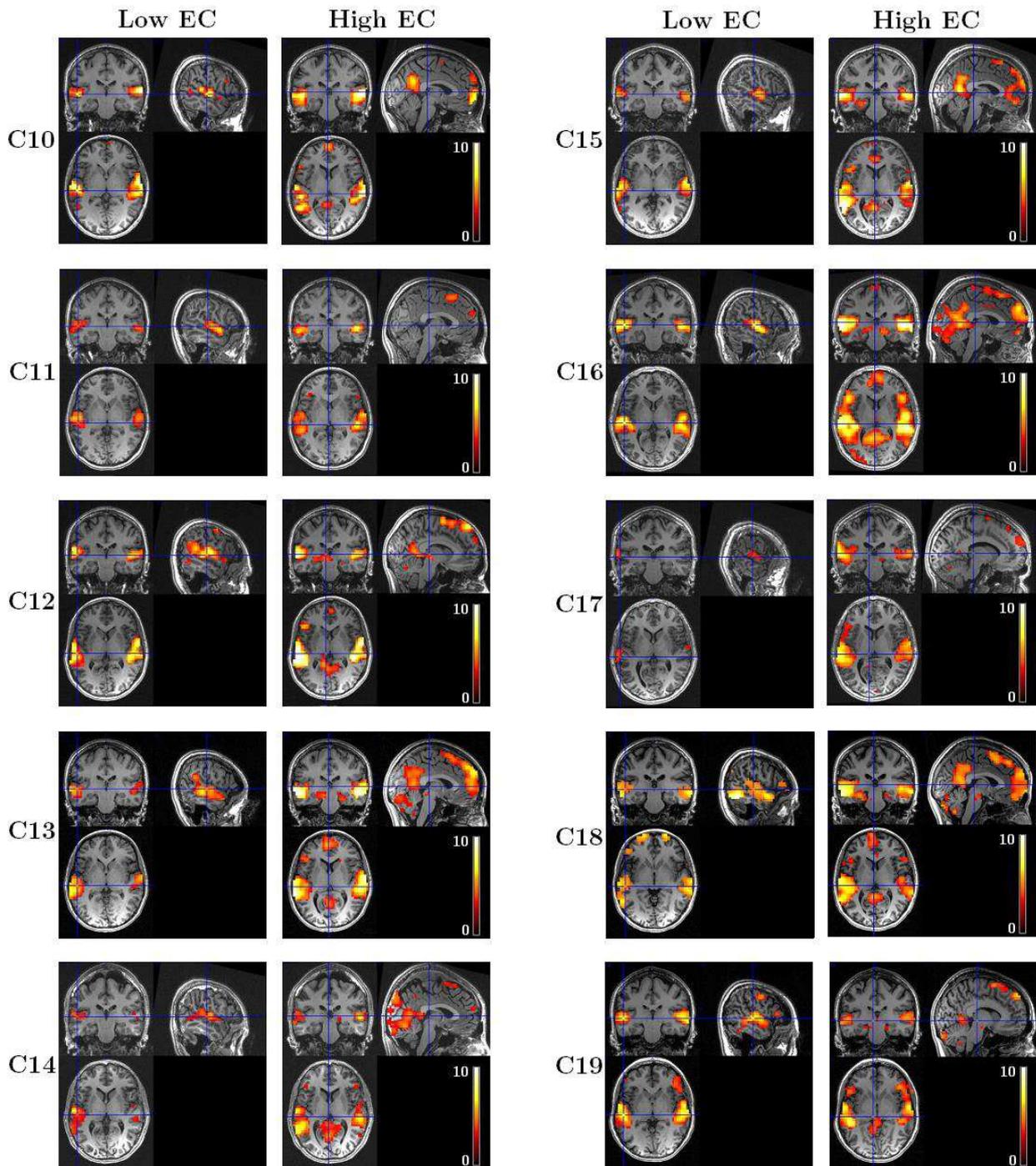


Les résultats sont présentés avec un seuil statistique $p < 0,05$ avec correction FWE pour le groupe contrôle, et $p < 0,001$ sans correction pour chacun des patients. Le score T est représenté suivant l'échelle de couleur correspondante.

Les différents bilans de la patiente P5 sont présentés, 2 ans et 4 mois (2y4m), 1 an et 7 mois (1y7m) et 1 an (1y) après l'accident neurologique initial, avec scores CRS-R correspondants. Pour le patient P11, les activations cérébrales sont présentées pour le run1 pendant lequel le patient était éveillé (P11 awake) et pour le run2 pendant lequel le patient était endormi (P11 asleep).

Ci-dessous sont présentés les résultats individuels des sujets sains constituant le groupe contrôle (désignés de C1 à C19). Les conditions Low EC et High EC sont contrastées avec la condition Silence.





Les résultats sont présentés avec un seuil statistique $p < 0,05$ avec correction FWE pour le groupe, et $p < 0,001$ sans correction pour chacun de ssujets sains. Le score T est représenté suivant l'échelle de couleur correspondante.

3. Analyse de connectivité fonctionnelle : comparaison des groupes de sujets sains et de patients

Les résultats de la comparaison inter-groupes de l'analyse de connectivité fonctionnelle sont présentés ci-dessous.

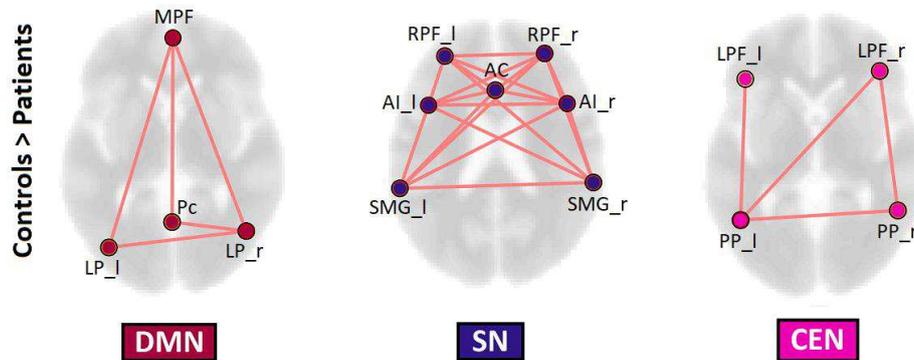


Figure 57. Comparaison inter-groupes de l'intra-connectivité fonctionnelle au sein du réseau du mode par défaut (DMN), du réseau de la saillance (SN) et du réseau exécutif central (CEN). Les connexions fonctionnelles significativement plus importantes chez les sujets sains sont indiquées par les arêtes rouges (t -test, $p < 0,05$ avec correction FDR). DMN : MPF, cortex préfrontal médian ; Pc, région du précuneus incluant cortex cingulaire postérieur et rétrospécial ; LP_r et LP_l, cortex pariétal latéral droit et gauche, respectivement. SN : AC, cortex cingulaire antérieur ; AI_r et AI_l, insula antérieure droite et gauche ; RPF_r et RPF_l, cortex préfrontal rostral droit et gauche ; SMG_r et SMG_l, gyrus supramarginal droit et gauche. CEN : LPF_r et LPF_l, cortex préfrontal latéral droit et gauche ; PP_r et PP_l, cortex pariétal postérieur droit et gauche.

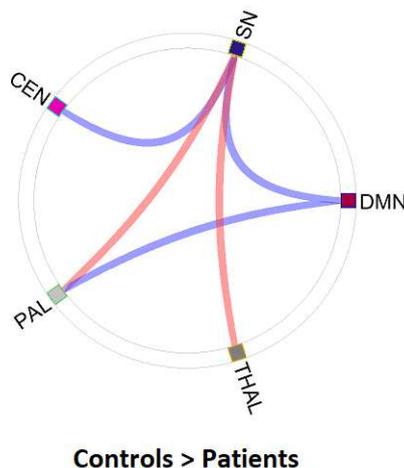


Figure 58. Comparaison inter-groupes de l'inter-connectivité entre réseau du mode par défaut (DMN), réseau de la saillance (SN), réseau exécutif central (CEN), thalami (THAL) et pallidums (PAL). Les connexions fonctionnelles significativement plus importantes chez les sujets sains sont indiquées par les arêtes rouges, les connexions moins importantes par les arêtes bleues (t -test, $p < 0,05$ avec correction FDR).

4. Matériel supplémentaire de l'article "Deep brain stimulation in five patients with severe disorders of consciousness" (Lemaire et al., 2018)

DEEP BRAIN STIMULATION IN FIVE PATIENTS WITH SEVERE DISORDERS OF CONSCIOUSNESS

Conscious Behavior Following Low Frequency DBS

SUPPLEMENTARY MATERIAL

PATIENTS AND METHODS

Biomedical Research Data

Full title of the clinical trial, Study of consciousness behaviours during low frequency deep brain stimulation of patients suffering of chronic and severe consciousness disorders following coma; Short title, DBS-Post-coma; ID-RCB, French Agency for the Safety of Medicine and Health Products (ANSM, 2011-A00300-4; actual start date April 2012; Ethical Review Board Authorization, AU 890; trial administrator and promoter (recorded as RBHP 2011), Clermont-Ferrand University Hospital, France. Clinical Trials, NCT01718249; Principal Investigator, D^r Jean-Jacques Lemaire ; Methodologist, Bruno Pereira, CHU Clermont-Ferrand

Blinding Procedure

BeP was responsible for randomization. PI (J JL), CRS-R examiners (personnel on site) and imaging personnel were blind during the cross-over phase. Baseline and Outcome data were collected by the personnel on site (ecologic approach). Data analyst was blind of effects.

Training of Care Staffs

AS (blind of effects and cross-over periods) trained the health care and medical staffs to CRS-R, after selection of patients, and when care teams changed (routine turn-over of teams).

Clinical Facilities

CHU, Clermont-Ferrand: neurosurgery, D^r Jean-Jacques Lemaire, D^r Aurélien Coste, D^r Guillaume Coll; medical imaging, D^r Betty Jean, D^r Jean Gabrillargues[†], D^r Louis Boyer; anesthesiology, D^r Aurélien Momon, D^r Thierry Gillart; neurology, D^r Sarah Rosenberg, D^r Catherine Sarret; rehabilitation, D^r Bénédicte Pontier.

Centre Médical d'Oussoulx: 43230 Couteuges; D^r Jacques Roux.

Centre Hospitalier Etienne Clémentel: 63530 Enval, D^r Jean-Luc Epiphanie, D^r Isabelle Hauret.

Centre Hospitalier Georges Claudinon: 42501 Le Chambon-Feugerolles, D^r Marie-Julie Françon, D^r Christiane Besson.

Centre Médical de L'Argentière: Centre de Soins de Suite et Réadaptation, MPR Neurologie, 69610 Aveize, D^r Thierry Sarraf.

Molecular Imaging, Centre Jean Perrin: Clermont-Ferrand, D^r Antony Kelly, D^r Danielle Mestas, D^r Florent Cachin.

Personalized Targeting

Personalized targeting was performed according to: (i) preoperative imaging (baseline phase), 3T MRI scanner (General Electric), 3D T1 (voxel = 0.469 mm × 0.469 mm × 0.7 mm), T2 (voxel = 0.469 mm × 0.469 mm × 4.4 mm), fluid attenuation inversion recovery (voxel = 0.469 mm × 0.469 mm × 4.4 mm), diffusion tensor imaging (20 directions; voxel = 1 mm × 1 mm × 3.5 mm) and FDG (General Electric, Discovery ST) (voxel = 2.344 mm × 2.344 mm × 3.27 mm); (ii) surgical stereotactic imaging (stereotactic frame in place), 1.5 T MRI scanner (Siemens), 3D T1 (voxel = 0.625 mm × 0.625 mm × 1.3 mm), inversion recovery sequences (voxel = 0.527 mm × 0.527 mm × 2 mm) and CT-Scans (voxel size = 0.586 mm × 0.586 mm × 1.25 mm). All MRI sequences, CT-Scans and FDG imaging were coregistered (mutual information algorithm; Iplan, BrainLab, Germany), enabling optimal manual contouring for target delineation (multiple modalities), 3D direct pinpointing and planning of trajectories; except in P1, whose left pallidum had been destroyed during trauma.

Intraoperative Electrophysiological Recordings

Extracellular recordings (under sevoflurane general anesthesia) of spontaneous neuronal activity were obtained using two exploratory electrodes (Platinum/Iridium electrodes, Alpha Omega Eng., Israel): two parallel tracks 2-mm apart; 1-millimeter step; 12 kHz sampling rate; duration 30-second duration. The signals were analyzed offline (Alpha Omega Studio™, Alpha Omega Eng., Israel) and the mean firing rate (MFR, Hz) was calculated. We detected spikes in 50 pallidal (out of 130; 38.4%) and 58 thalamic (out of 90; 64.4%) recordings, respectively with 9.84±1.32 Hz and 3.78±0.74 Hz MFR (mean ±SEM). From a sample of five patients (unpublished data) suffering from motor disorders (four cases of Parkinson's disease and one of dystonia), having received implants within the pallidum under general anesthesia, spike occurrence was 34.9% (52 out of 150) with 11.95±1.43 Hz MFR. Comparative data for the central-anterior thalamus not targeted in clinical routine were unavailable.

FDG PET Exams and Normalization

FDG was acquired in a spontaneous position without stimulation except for ambient noise; eye-opening was uncontrolled after tracer injection (30 ± 5 min) and during acquisition time (15 min). Glycemic instability due to type-1 diabetes in P4 complicated FDG imaging (three attempts required). Standardized uptake values of cerebral glucose metabolic rates were normalized by cerebral global mean (CGM) activity, without assumptions about specific regional activity. As extensive brain-tissue lesions precluded statistical parametric analysis, normalized FDG imaging was analyzed visually. A brain mask (removing skull, ventricular and subarachnoid CSF spaces and encephalomalacia) was obtained by manual contouring on 3D T1 images (288 slices; Iplan, BrainLab, Germany). FDG images (47 slices) were normalized using this mask (automatic rigid coregistration, 6 degrees of freedom, re-slicing; Slicer, USA) and relative activity maps were computed (Insight Segmentation and Registration Toolkit) and displayed as color-codes: values above CGM (high relative activity) in red, and below (low relative activity) in blue. We computed (voxel-based) maps of metabolic variation, DBS-ON – Baseline. Variations in low voxel values were neutralized using the following formula: $\log\left(\frac{1+V_{C-DBS\ i,j}}{1+V_{baseline\ i,j}}\right)$ with $V_{C-DBS\ i,j}$ and $V_{baseline\ i,j}$ the values of voxel i,j , in DBS-ON and baseline phases respectively (normalized by CGM). Thus, only marked regional brain metabolic variations following chronic DBS were interpreted. The variations were displayed using a dynamic bipolar color scale, green when metabolism increased (DBS-ON FDG > Baseline FDG), and beige when it decreased (Baseline FDG > DBS-ON FDG).

Cortices and Cortical Areas

Cortical regions (n=23): prefrontal dorsolateral (PFDL), prefrontal ventrolateral (F3; PFVL), sensorimotor central (SMC), parietal superior (P1; Pa1-sup), parietal inferior (P2; Pa2-inf), occipital lateral (O1, O2, O3; OcLa), temporal T1 (T1), temporal T2 (T2), temporal T3 (T3), prefrontal orbital (PForbi), prefrontal dorsomedial (PFDM), prefrontal ventromedial (PFVM), sensorimotor paracentral (SMpc), occipital medial (cuneus, O3-O6; OcMe), precuneus (PreCun), cingulate anterior (CingAnt), cingulate intermediate (CingInt), cingulate posterior, retro splenius & isthmus (CingPost), temporal mesial T4-fusiform (T4Fus), temporal mesial T5-parahip-hippocampal (T5parahip), temporal polar (Tpo), prefrontal polar (PFpo), cerebellum (Cereb).

The three cortical areas: (1) the internally-oriented area made up of prefrontal ventromedial, precuneus, cingulate, and temporo-mesial parahippocampal cortices; (2) the externally-oriented area made up of prefrontal dorsal and lateral, sensorimotor (lateral and medial), parietal lateral,

occipital (lateral and medial), lateral and basal temporal cortices; (3) and other areas, made up of prefrontal orbital and polar, temporopolar, and cerebellar cortices.

Statistical Analysis

Examiner and patient effects were studied as random-effects, more precisely using a slope and intercept model for patients, and following assumptions: unstructured covariance matrix and independent structure of the residual errors. For comparisons between the phases, a Šidák's post-hoc test for multiple comparisons was performed. Phases, order, time since DBS surgery, and their interactions were considered as fixed effects. The intra-class correlation coefficient (ICC) was then estimated. ICC was expressed as $\frac{\sigma^2(b)}{\sigma^2(b)+\sigma^2(w)}$ where $\sigma^2(w)$ is the pooled variance within subjects, and $\sigma^2(b)$ is variance in traits between subjects, with $\sigma^2(b) + \sigma^2(w) = \text{total variance}$. So, ICC could represent the proportion of total variance accounting for within-subject variation (correlation among observations within the same patient). A linear mixed model was used for analysis of CRS-R (quantitative endpoint). Furthermore, the normality of residuals was checked for each model. Sensitivity analysis was undertaken, applying random-effects models to analyze the evolution of CRS-R over time in each patient with phase considered as a random-effect. A generalized linear mixed model was favored in analysis of open-eye state (binary endpoint). More precisely, a logistic random-effect model (with logit link function) was performed for the Open-eye state analysis. For analysis of MCS-thresholds and emergence-thresholds, Pearson's chi-squared test and Fisher's exact test were used relative to groups (DBS-ON, CO-ON and CO-OFF versus baseline) and individuals (DBS-ON, CO-ON and CO-OFF versus baseline; CO-ON versus CO-OFF) respectively. We chose to report all the individual p-values comparing groups for the secondary analyses without any mathematical correction for distinct tests [Rothman KJ. No adjustments are needed for multiple comparisons. *Epidemiology* 1: 43–46. 1990]. However, a particular focus was given to the magnitude of improvement and to the clinical relevance [Feise RJ. Do multiple outcome measures require p-value adjustment? *BMC Medical Research Methodology* 2002, 2:8].

Brain Lesions

The smallest brain volumes with the most severe lesions were those of the three females, P2 (786 cm³), P4 (796 cm³) and P5 (812 cm³). P1 and P3, the two males, with head injuries of almost exclusively traumatic origin, had the biggest brains, 836 cm³ and 868 cm³ respectively. These broad lesions were asymmetric, largely predominant on the left side in P1 and the right side in P3 and P5, and were cortico-subcortical in all but P4, who showed evidence of global cortical atrophy. From the lesions we inferred function impairments: P1 (right-handed),

language, left basal ganglia loops; P2 (right-handed), language, praxis, cognitive-executive-behavior; P3 (left-handed), language, praxis; P4 (right-handed), all higher functions; P5 (right-handed), language and right basal ganglia loops.

GROUP-LEVEL ANALYSES OF OVERT BEHAVIORS

CRS-R scores

The mean CO-OFF score ($p=0.001$) of the 5-patient group, and mean DBS-ON ($p=0.005$) and CO-OFF ($p<0.001$) scores of the P1-P4 subgroup (exclusion of P5, suffering from keratitis susceptible to influence subscores), were superior to baseline scores (Table 2). Mean scores of the first (8.0 ± 3.6 , $n=50$), and second (8.0 ± 4.2 , $n=58$) periods of crossover were not significantly different in the 5-patient group. Globally mean CRS-R scores (5-patient group) increased from baseline (6.3 ± 3.5) to crossover phase (first period $p=0.003$, second period $p=0.02$). ICC (5-patient group) was 0.71 [0.41; 0.89] showing subject-dependent variation across phases (comparable to 0.70 [0.36; 0.90] in the P1-P4 group).

CRS-R subscores

Mean auditory, visual, oromotor-verbal and communication subscores increased from baseline to DBS-ON in the 5-patient group and P1-P4 subgroup ($p=0.02$, $p=0.03$; $p<0.001$, $p<0.001$; $p<0.001$, $p<0.001$; $p=0.02$, $p=0.05$ respectively), in addition to motor scores ($p=0.004$) in the P1-P4 subgroup (Supplementary Table 1). The mean crossover subscores of the 5-patient group were not significantly different; the mean motor subscore of the P1-P4 subgroup was however lower during CO-ON ($p=0.03$). ICC associated with phases was zero, showing the limited variability of subscores in each patient across phases.

MCS-threshold and emergence

There was an increase in visual and communication MCS-thresholds from baseline to DBS-ON in the 5-patient group and the P1-P4 subgroup ($p=0.001$, $p=0.02$, and $p=0.002$, $p=0.04$ respectively), as well as in auditory ($p=0.04$) MCS-thresholds in the P1-P4 subgroup (Supplementary Table 2). Within crossover, there was no difference in the occurrence of MCS-thresholds between the 5-patient group and the P1-P4 subgroup.

Open-eye state at night

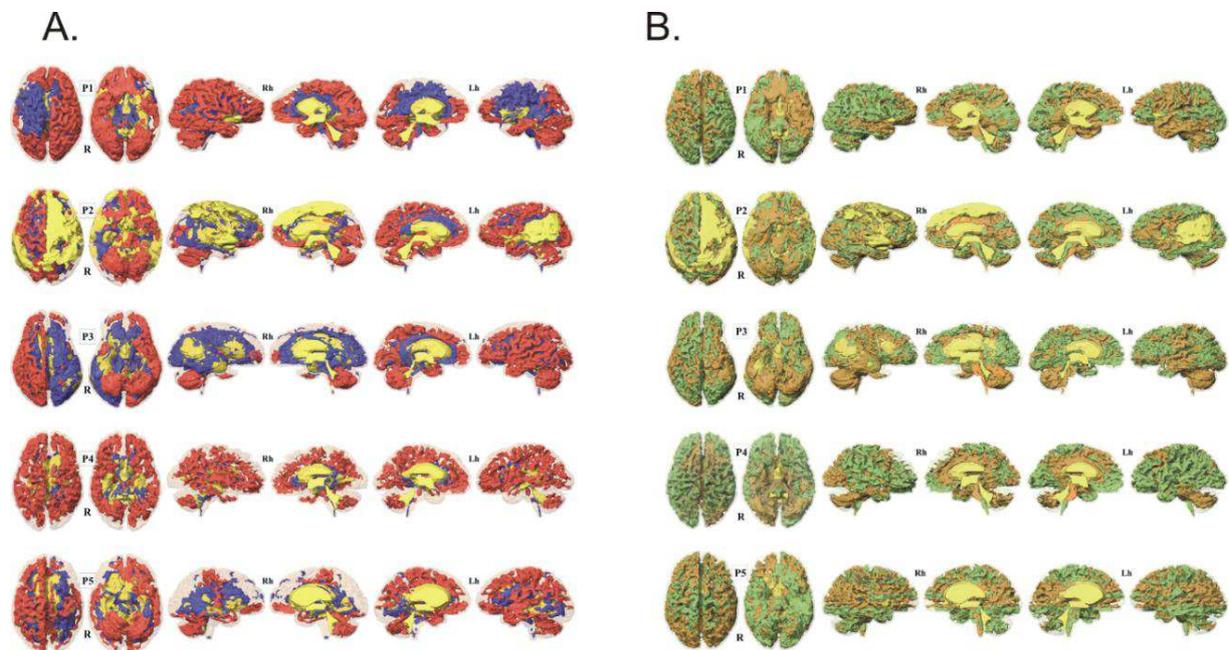
The number of patients in open-eye state at night in the P1-P4 subgroup decreased during DBS-ON versus baseline ($p<0.001$). Within crossover, we observed no difference ($p=0.80$) between the first ($n=35$, 22.9%) and second ($n=44$, 20.5%) periods.

SUPPLEMENTARY FIGURES

Supplementary Figure 1 – FDG results - Individual basis – 3D rendering

A. **Normalized FDG at baseline:** values above the Cerebral Global Mean (high relative activity) are in red, and below the Cerebral Global Mean (low relative activity) in blue; left columns, superior and inferior views; right columns, lateral and medial views of right (Rh) and left (Lh) hemispheres; yellow, cerebrospinal fluid space and encephalomalacia.

B. **Normalized FDG variations:** dynamic bipolar color scale; green when metabolism increased (DBS-ON FDG > Baseline) and beige when it decreased (Baseline FDG > DBS-ON FDG); same representation as A.



SUPPLEMENTARY TABLES

Supplementary Table 1: Mean CRS-R subscores during baseline, DBS-ON, CO-ON and CO-OFF phases (the first period of the crossover phase is highlighted in grey); values are expressed as mean \pm SD (number of assessments); * significant difference ($p < 0.05$) with baseline; ‡ significant difference ($p < 0.05$) of CO-ON with CO-OFF.

Patient / Subscore	Baseline	DBS-ON	CO-ON	CO-OFF	
P1	Auditory	1.13 \pm 0.52 (15)	1.46 \pm 0.92 (41)	1.18 \pm 0.75 (11)	1.27 \pm 0.47 (11)
	Visual	0.53 \pm 0.52 (15)	1.98 \pm 1.04* (41)	2.09 \pm 1.04* (11)	2.36 \pm 1.12* (11)
	Motor	1.53 \pm 0.83 (15)	1.83 \pm 0.5 (41)	0.91 \pm 1.14*‡ (11)	1.82 \pm 0.60 (11)
	Oromotor-Verbal Communication	0.93 \pm 0.26 (15)	1.07 \pm 0.26 (41)	1 \pm 0.45 (11)	1.09 \pm 0.30 (11)
	Communication	0 \pm 0 (15)	0.02 \pm 0.16 (41)	0 \pm 0 (11)	0 \pm 0 (11)
	Arousal	2 \pm 0 (15)	2.05 \pm 0.22 (41)	2.09 \pm 0.3 (11)	2.09 \pm 0.3 (11)
P2	Auditory	1.35 \pm 0.86 (17)	1.06 \pm 0.55 (34)	0.82 \pm 0.4* (11)	0.88 \pm 0.35 (8)
	Visual	1.88 \pm 1.32 (17)	2.12 \pm 0.91 (34)	2.36 \pm 1.12 (11)	1.75 \pm 1.04 (8)
	Motor	3.24 \pm 1.44 (17)	3.09 \pm 1 (34)	3.64 \pm 0.67‡ (11)	2.5 \pm 1.51 (8)
	Oromotor-Verbal Communication	1.18 \pm 0.39 (17)	1.21 \pm 0.73 (34)	1.55 \pm 0.52 (11)	1.38 \pm 0.52 (8)
	Communication	0 \pm 0 (17)	0.06 \pm 0.24 (34)	0 \pm 0 (11)	0 \pm 0 (8)
	Arousal	2 \pm 0 (17)	1.97 \pm 0.17 (34)	1.91 \pm 0.3 (11)	2 \pm 0 (8)
P3	Auditory	2.22 \pm 0.94 (18)	3 \pm 0.39* (40)	3 \pm 0* (7)	2.6 \pm 0.7 (10)
	Visual	2.28 \pm 0.96 (18)	2.98 \pm 1.19* (40)	3 \pm 1.15 (7)	3.3 \pm 1.25* (10)
	Motor	4.17 \pm 0.79 (18)	4.03 \pm 0.16 (40)	4.86 \pm 0.38*‡ (7)	4.3 \pm 0.95 (10)
	Oromotor-Verbal Communication	0.89 \pm 0.32 (18)	1.38 \pm 0.77* (40)	1.29 \pm 0.49 (7)	1.1 \pm 0.57 (10)
	Communication	0 \pm 0 (18)	0.08 \pm 0.27 (40)	0.29 \pm 0.49* (7)	0.2 \pm 0.42 (10)
	Arousal	2.11 \pm 0.32 (18)	2.3 \pm 0.46 (40)	2.71 \pm 0.49* (7)	2.5 \pm 0.53* (10)
P4	Auditory	0.98 \pm 1.2 (57)	0.36 \pm 0.83* (28)	1.09 \pm 1.14 (11)	0.79 \pm 1.12 (14)
	Visual	0.37 \pm 0.67 (57)	0.18 \pm 0.55 (28)	0.27 \pm 0.47 (11)	0.5 \pm 0.76 (14)
	Motor	1.16 \pm 1.19 (57)	1.21 \pm 0.92 (28)	0.27 \pm 0.65*‡ (11)	3.07 \pm 2.13* (14)
	Oromotor-Verbal Communication	0.28 \pm 0.45 (57)	0.64 \pm 0.49* (28)	0.27 \pm 0.47 (11)	0.29 \pm 0.47 (14)
	Communication	0 \pm 0 (57)	0 \pm 0 (28)	0 \pm 0 (11)	0 \pm 0 (14)
	Arousal	2 \pm 0 (57)	1.89 \pm 0.42* (28)	2 \pm 0 (11)	2 \pm 0 (14)
P5	Auditory	0.5 \pm 0.75 (34)	0.33 \pm 0.48 (27)	0.67 \pm 0.49 (15)	0.6 \pm 0.52 (10)
	Visual	0.5 \pm 0.93 (34)	0.3 \pm 0.47 (27)	0.6 \pm 0.51‡ (15)	1.4 \pm 1.07* (10)
	Motor	0.94 \pm 1.67 (34)	0.22 \pm 0.85* (27)	0.8 \pm 1.66 (15)	0.1 \pm 0.32 (10)
	Oromotor-Verbal Communication	1.21 \pm 0.59 (34)	1.11 \pm 0.42 (27)	0.93 \pm 0.26 (15)	1.3 \pm 0.67 (10)
	Communication	0 \pm 0 (34)	0.04 \pm 0.19 (27)	0 \pm 0 (15)	0 \pm 0 (10)
	Arousal	1.09 \pm 0.87 (34)	1.04 \pm 0.9 (27)	1.73 \pm 0.46* (15)	1.7 \pm 0.67* (10)
all	Auditory	1.09 \pm 1.09 (141)	1.38 \pm 1.2* (170)	1.18 \pm 0.98 (55)	1.21 \pm 1.01 (53)
	Visual	0.84 \pm 1.12 (141)	1.68 \pm 1.4* (170)	1.49 \pm 1.32* (55)	1.77 \pm 1.41* (53)
	Motor	1.78 \pm 1.71 (141)	2.24 \pm 1.51 (170)	1.8 \pm 1.99 (55)	2.4 \pm 1.89* (53)
	Oromotor-Verbal Communication	0.76 \pm 0.61 (141)	1.11 \pm 0.62* (170)	0.98 \pm 0.59* (55)	0.96 \pm 0.65* (53)
	Communication	0 \pm 0 (141)	0.04 \pm 0.2* (170)	0.04 \pm 0.19 (55)	0.04 \pm 0.19 (53)
	Arousal	1.79 \pm 0.59 (141)	1.91 \pm 0.62 (170)	2.02 \pm 0.45* (55)	2.06 \pm 0.46* (53)
all - P5	Auditory	1.27 \pm 1.12 (107)	1.58 \pm 1.19* (143)	1.38 \pm 1.05 (40)	1.35 \pm 1.04 (43)
	Visual	0.95 \pm 1.15 (107)	1.94 \pm 1.36* (143)	1.83 \pm 1.38* (40)	1.86 \pm 1.47* (43)
	Motor	2.05 \pm 1.64 (107)	2.62 \pm 1.28* (143)	2.18 \pm 1.99‡ (40)	2.93 \pm 1.70* (43)
	Oromotor-Verbal Communication	0.62 \pm 0.54 (107)	1.10 \pm 0.65* (143)	1.00 \pm 0.68* (40)	0.88 \pm 0.63* (43)
	Communication	0 \pm 0 (107)	0.04 \pm 0.20* (143)	0.05 \pm 0.22 (40)	0.05 \pm 0.21 (43)
	Arousal	2.02 \pm 0.14 (107)	2.07 \pm 0.37 (143)	2.13 \pm 0.40 (40)	2.14 \pm 0.35* (43)

Supplementary Table 2: MCS threshold and emergence from MCS state during baseline, DBS-ON, CO-ON and CO-OFF phases (the first period of the crossover phase is highlighted in grey); values are expressed in number of observations (out of number of assessments); * significant difference ($p < 0.05$) with baseline; ‡ significant difference ($p < 0.05$) of CO-ON with CO-OFF.

Patient / Subscore	MCS, Emergence thresholds	Baseline	DBS-ON	CO-ON	CO-OFF	
P1	Auditory	MCS	0	7	0	0
	Visual	MCS	0	31*	8*	8*
	Motor	MCS	1	0	1	1
		emergence	0 (15)	0 (41)	0 (11)	0 (11)
	Oromotor-Verbal	MCS	0	0	0	0
	Communication	MCS	0	1	0	0
	emergence	0	0	0	0	
P2	Auditory	MCS	0	0	0	0
	Visual	MCS	10	24	8	5
	Motor	MCS	13	25	10	4
		emergence	0 (17)	0 (34)	0 (11)	0 (8)
	Oromotor-Verbal	MCS	0	0	0	0
	Communication	MCS	0	2	0	0
	emergence	0	0	0	0	
P3	Auditory	MCS	10	39*	7	7
	Visual	MCS	14	33	6	8
	Motor	MCS	17	40	7	9
		emergence	1 (18)	0 (40)	0 (7)	0 (10)
	Oromotor-Verbal	MCS	0	0	0	0
	Communication	MCS	0	3	2	2
	emergence	0	0	0	0	
P4	Auditory	MCS	12	2	2	2
	Visual	MCS	6	2	0	2
	Motor	MCS	5	0	0‡	8*
		emergence	0 (57)	0 (28)	0 (11)	0 (14)
	Oromotor-Verbal	MCS	0	0	0	0
	Communication	MCS	0	0	0	0
	emergence	0	0	0	0	
P5	Auditory	MCS	1	0	0	0
	Visual	MCS	4	0	0‡	6*
	Motor	MCS	4	1	3	0
		emergence	0 (34)	0 (27)	0 (15)	0 (10)
	Oromotor-Verbal	MCS	0	0	0	0
	Communication	MCS	0	1	0	0
	emergence	0	0	0	0	
all	Auditory	MCS	23	48	9	9
	Visual	MCS	34	90*	22	29*
	Motor	MCS	40	66	21	22
		emergence	1 (141)	0 (170)	0 (55)	0 (53)
	Oromotor-Verbal	MCS	0	0	0	0
	Communication	MCS	0	7*	2	2
	emergence	0	0	0	0	
all - P5	Auditory	MCS	22	48*	9	9
	Visual	MCS	30	90*	22*	23*
	Motor	MCS	36	65	18	22*
		emergence	1 (107)	0 (143)	0 (40)	0 (43)
	Oromotor-Verbal	MCS	0	0	0	0
	Communication	MCS	0	6*	2	2
	emergence	0	0	0	0	

Supplementary Table 3: Variance/covariance and correlation matrix (symmetric) of coefficients of random-effect model for CRS-R scores; results are reported with Baseline as reference.

Patient / Subscore		MCS, Emergence thresholds	Baseline	DBS-ON	CO-ON	CO-OFF
P1	Auditory	MCS	0	7	0	0
	Visual	MCS	0	31*	8*	8*
	Motor	MCS	1	0	1	1
		emergence	0 (15)	0 (41)	0 (11)	0 (11)
	Oromotor-Verbal	MCS	0	0	0	0
	Communication	MCS	0	1	0	0
		emergence	0	0	0	0
P2	Auditory	MCS	0	0	0	0
	Visual	MCS	10	24	8	5
	Motor	MCS	13	25	10	4
		emergence	0 (17)	0 (34)	0 (11)	0 (8)
	Oromotor-Verbal	MCS	0	0	0	0
	Communication	MCS	0	2	0	0
		emergence	0	0	0	0
P3	Auditory	MCS	10	39*	7	7
	Visual	MCS	14	33	6	8
	Motor	MCS	17	40	7	9
		emergence	1 (18)	0 (40)	0 (7)	0 (10)
	Oromotor-Verbal	MCS	0	0	0	0
	Communication	MCS	0	3	2	2
		emergence	0	0	0	0
P4	Auditory	MCS	12	2	2	2
	Visual	MCS	6	2	0	2
	Motor	MCS	5	0	0‡	8*
		emergence	0 (57)	0 (28)	0 (11)	0 (14)
	Oromotor-Verbal	MCS	0	0	0	0
	Communication	MCS	0	0	0	0
		emergence	0	0	0	0
P5	Auditory	MCS	1	0	0	0
	Visual	MCS	4	0	0‡	6*
	Motor	MCS	4	1	3	0
		emergence	0 (34)	0 (27)	0 (15)	0 (10)
	Oromotor-Verbal	MCS	0	0	0	0
	Communication	MCS	0	1	0	0
		emergence	0	0	0	0
all	Auditory	MCS	23	48	9	9
	Visual	MCS	34	90*	22	29*
	Motor	MCS	40	66	21	22
		emergence	1 (141)	0 (170)	0 (55)	0 (53)
	Oromotor-Verbal	MCS	0	0	0	0
	Communication	MCS	0	7*	2	2
		emergence	0	0	0	0
all - P5	Auditory	MCS	22	48*	9	9
	Visual	MCS	30	90*	22*	23*
	Motor	MCS	36	65	18	22*
		emergence	1 (107)	0 (143)	0 (40)	0 (43)
	Oromotor-Verbal	MCS	0	0	0	0
	Communication	MCS	0	6*	2	2
		emergence	0	0	0	0

Liste des abréviations

AC	<i>anterior cingulate cortex</i> , cortex cingulaire antérieur
AI_l	<i>left anterior insula</i> , insula antérieure gauche
AI_r	<i>right anterior insula</i> , insula antérieure droite
ACI	analyse en composantes indépendantes
AVC	accident vasculaire cérébral
ADC	<i>apparent diffusion coefficient</i> , coefficient de diffusion apparent
BOLD	<i>blood oxygenation level dependent</i> , dépendant du niveau d'oxygénation du sang
CEN	<i>central executive network</i> , réseau exécutif central
CRS-R	<i>coma recovery scale - revised</i>
DAN	<i>dorsal attention network</i> , réseau attentionnel dorsal
DBS	<i>deep brain stimulation</i> , stimulation cérébrale profonde
DMN	<i>default mode network</i> , réseau du mode par défaut
DTI	<i>diffusion tensor imaging</i> , imagerie du tenseur de diffusion
EC	<i>emotional charge</i> , charge émotionnelle
ECM	état de conscience minimale (<i>minimally conscious state</i>)
EEG	électroencéphalographie ou électroencéphalographique, selon le contexte
ENR	syndrome d'éveil non répondant (<i>unresponsive wakefulness syndrome</i>)
FDR	<i>false discovery rate</i> , taux de fausse découverte
FOUR	<i>full outline of unresponsiveness</i>
FWE	<i>family-wise error</i> , taux d'erreur par famille
GCS	<i>Glasgow coma scale</i>
GNW	<i>global neuronal workspace</i> , espace neuronal de travail global
GOS	<i>Glasgow outcome scale</i>
IRM	imagerie par résonance magnétique
IRMf	IRM fonctionnelle
LCR	liquide céphalo-rachidien
LIS	<i>locked-in syndrome</i> , syndrome d'enfermement
LP_l	<i>left lateral parietal cortex</i> , cortex pariétal latéral gauche
LP_r	<i>right lateral parietal cortex</i> , cortex pariétal latéral droit
LPF_l	<i>left lateral prefrontal cortex</i> , cortex préfrontal latéral gauche
LPF_r	<i>right lateral prefrontal cortex</i> , cortex préfrontal latéral droit
MNI	<i>Montreal national institute</i>
MPF	<i>medial prefrontal cortex</i> , cortex préfrontal médian
Pc	région du précuneus incluant cortex cingulaire postérieur et rétrospécial
PCI	<i>perturbational complexity index</i> , indice de complexité perturbative

PEAP	potentiels évoqués auditifs précoces
PP_l	<i>left posterior parietal cortex</i> , cortex pariétal postérieur gauche
PP_r	<i>right posterior parietal cortex</i> , cortex pariétal postérieur droit
ROI	région d'intérêt
RPF_l	<i>left rostral prefrontal cortex</i> , cortex préfrontal rostral gauche
RPF_r	<i>right rostral prefrontal cortex</i> , cortex préfrontal rostral droit
SMG_l	<i>left supramarginal gyrus</i> , gyrus supramarginal gauche
SMG_r	<i>right supramarginal gyrus</i> , gyrus supramarginal droit
SN	<i>salience network</i> , réseau de la saillance
SPM	<i>statistical parametric mapping</i>
tDCS	<i>transcranial direct current stimulation</i> , stimulation électrique transcrânienne en courant continu
TEP	tomographie par émission de positons
TMS	<i>transcranial magnetic stimulation</i> , stimulation magnétique transcrânienne
TMS-EEG	TMS couplée à l'EEG
TPM	<i>tissue probability map</i> , carte de probabilité de tissu
VAN	<i>ventral attention network</i> , réseau attentionnel ventral
VNS	<i>vagus nerve stimulation</i> , stimulation du nerf vague
WHIM	<i>Wessex head injury matrix</i>

Note : les abréviations ENR et ECM sont utilisées pour le syndrome d'éveil non répondant et l'état de conscience minimale, respectivement. Les patients avec syndrome d'éveil non répondant sont nommés « patients ENR » et les patients en état de conscience minimale « patients ECM », les prépositions ayant été sciemment omises pour une meilleure fluidité de lecture.

Publications hors thèse

J'ai participé à différents travaux de recherche, en dehors du présent travail de thèse. Au cours de mon cursus universitaire à l'Université d'Aix-Marseille et au sein du service de Neurologie et Neuropsychologie du Professeur Michel Poncet à l'hôpital de la Timone, je me suis intéressée à la mémoire et à l'analyse volumétrique des structures temporales internes. Ensuite, en tant qu'ingénieur hospitalier au CHU de Clermont-Ferrand, j'ai participé à des études sur le connectome du langage et sur les leucodystrophies hypomyélinisantes, ainsi qu'à une cartographie de l'hypothalamus. Les publications correspondantes sont listées ci-dessous.

Thème « Mémoire et lobe temporal interne »

- Barbeau, E.J., Felician, O., Joubert, S., **Sontheimer, A.**, Ceccaldi, M., Poncet, M., 2005. Preserved visual recognition memory in an amnesic patient with hippocampal lesions. *Hippocampus* 15, 587–596.
- Bartolomei, F., Khalil, M., Wendling, F., **Sontheimer, A.**, Régis, J., Ranjeva, J.-P., Guye, M., Chauvel, P., 2005. Entorhinal cortex involvement in human mesial temporal lobe epilepsy: an electrophysiologic and volumetric study. *Epilepsia* 46, 677–687.
- Joubert, S., Felician, O., Barbeau, E., **Sontheimer, A.**, Guedj, E., Ceccaldi, M., Poncet, M., 2004. Progressive prosopagnosia: clinical and neuroimaging results. *Neurology* 63, 1962–1965.
- Barbeau, E., Didic, M., Tramoni, E., Felician, O., Joubert, S., **Sontheimer, A.**, Ceccaldi, M., Poncet, M., 2004. Evaluation of visual recognition memory in MCI patients. *Neurology* 62, 1317–1322.
- Joubert, S., Felician, O., Barbeau, E., **Sontheimer, A.**, Barton, J.J., Ceccaldi, M., Poncet, M., 2003. Impaired configurational processing in a case of progressive prosopagnosia associated with predominant right temporal lobe atrophy. *Brain J. Neurol.* 126, 2537–2550.
- Barbeau, E., **Sontheimer, A.**, Joubert, S., Didic, M., Felician, O., Tramoni, E., Grimault, S., Ceccaldi, M., Poncet, M., 2004. [The human perirhinal cortex]. *Rev. Neurol. (Paris)* 160, 401–411.

Thème « Langage »

- Vassal, F., Pommier, B., **Sontheimer, A.**, Lemaire, J.-J., 2018. Inter-individual variations and hemispheric asymmetries in structural connectivity patterns of the inferior fronto-occipital fascicle: a diffusion tensor imaging tractography study. *Surg. Radiol. Anat. SRA* 40, 129–137.
- Vassal, F., Schneider, F., Boutet, C., Jean, B., **Sontheimer, A.**, Lemaire, J.-J., 2016. Combined DTI Tractography and Functional MRI Study of the Language Connectome in Healthy Volunteers: Extensive Mapping of White Matter Fascicles and Cortical Activations. *PloS One* 11, e0152614.
- Vassal, F., Schneider, F., **Sontheimer, A.**, Lemaire, J.-J., Nuti, C., 2013. Intraoperative visualisation of language fascicles by diffusion tensor imaging-based tractography in glioma surgery. *Acta Neurochir. (Wien)* 155, 437–448.

Thème « Leucodystrophies démyélinisantes »

- Sarret, C., Lemaire, J.-J., **Sontheimer, A.**, Coste, J., Savy, N., Pereira, B., Roche, B., Boespflug-Tanguy, O., 2018. Brain Diffusion Imaging and Tractography to Distinguish Clinical Severity of Human PLP1-Related Disorders. *Dev. Neurosci.* 40, 301–311.
- Sarret, C., Lemaire, J.-J., Tonduti, D., **Sontheimer, A.**, Coste, J., Pereira, B., Feschet, F., Roche, B., Boespflug-Tanguy, O., 2016. Time-course of myelination and atrophy on cerebral imaging in 35 patients with PLP1-related disorders. *Dev. Med. Child Neurol.* 58, 706–713.

Thème « Cartographie de l'hypothalamus »

- Lemaire, J.-J., Nezzar, H., Sakka, L., Boirie, Y., Fontaine, D., Coste, A., Coll, G., **Sontheimer, A.**, Sarret, C., Gabrillargues, J., De Salles, A., 2013. Maps of the adult human hypothalamus. *Surg. Neurol. Int.* 4, S156-163.