



HAL
open science

**Exploration multimodale de la conscience lors du coma
et de l'éveil Depuis la caractérisation
polysomnographique des fluctuations jusqu'à l'analyse
des synergies et dyssynergies comportementales,
biologiques ou neurophysiologiques et leur évolution**

Florent Gobert

► **To cite this version:**

Florent Gobert. Exploration multimodale de la conscience lors du coma et de l'éveil Depuis la caractérisation polysomnographique des fluctuations jusqu'à l'analyse des synergies et dyssynergies comportementales, biologiques ou neurophysiologiques et leur évolution. Neurosciences. Université Lyon 1, 2019. Français. NNT : 2019LYSE1334 . tel-04703777

HAL Id: tel-04703777

<https://hal.science/tel-04703777v1>

Submitted on 20 Sep 2024

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

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



N°d'ordre NNT : 2019LYSE1334

THESE de DOCTORAT DE L'UNIVERSITE DE LYON

opérée au sein de

l'Université Claude Bernard Lyon 1

École Doctorale N° 476

NSCo : Neurosciences et Cognition

Spécialité de doctorat : Neurosciences

Soutenue publiquement le 16/12/2019, par :

Florent GOBERT

Exploration multimodale de la conscience lors du coma et de l'éveil

*Depuis la caractérisation polysomnographique des
fluctuations jusqu'à l'analyse des synergies et
dyssynergies comportementales, biologiques ou
neurophysiologiques et leur évolution*

Devant le jury composé de :

Naccache, Lionel

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
Sorbonne Université
Rapporteur

Gosselin, Nadia

Professeure Agrégée
Université de Montréal
Rapporteuse

Julliard, Karyn

Professeure des Universités
Université Lyon 1
Examinatrice

Sergent, Claire

Maître de Conférences
Université Paris Descartes
Examinatrice

Silva, Stein

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier /
Université Toulouse III
Examineur

Luauté, Jacques

Professeur des Universités - Praticien Hospitalier
Université Lyon 1
Directeur de thèse

Perrin, Fabien

Maître de Conférences
Université Lyon 1
Co-directeur de thèse

Université Claude Bernard – LYON 1

Président de l'Université	M. Frédéric FLEURY
Président du Conseil Académique	M. Hamda BEN HADID
Vice-Président du Conseil d'Administration	M. Didier REVEL
Vice-Président du Conseil des Etudes et de la Vie Universitaire	M. Philippe CHEVALLIER
Vice-Président de la Commission de Recherche	
Directeur Général des Services	M. Damien VERHAEGHE

COMPOSANTES SANTE

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

COMPOSANTES & DEPARTEMENTS DE SCIENCES & TECHNOLOGIE

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

Remerciements

Mes premiers remerciements vont bien sûr aux membres de ce jury, qui me font l'honneur de leur présence ce jour pour discuter et critiquer ce travail de thèse. Je tiens à remercier tout particulièrement le Pr Nadia Gosselin qui a traversé un océan pour regagner l'ancienne France et partager son regard neuf sur mes travaux mais aussi pour parler de sa propre expérience dans ce champ de recherche. Son rapport exigeant sur ce travail nous donnera l'occasion de clarifier ces résultats avant leur diffusion dans la littérature. Au même titre, je remercie le Pr Lionel Naccache qui, en plus d'avoir été tout au long de ces années de travail intellectuel sur le coma et la récupération de la conscience une source majeure de réflexion et de lecture, a bien voulu me faire l'honneur de juger mon travail et de venir le discuter aujourd'hui pour préciser encore les aspects que je n'aurais fait, à mon corps défendant, que survoler.

Je remercie également le Dr Claire Sergent qui, malgré le faux bond que je lui ai fait pour cause d'intempéries lors de sa dernière visite à Lyon, a bien voulu examiner ce travail qui porte sur des thématiques qui lui sont chères, malgré une approche quelque peu différente, mais – je l'espère – complémentaire pour notre discussion.

Le Pr Stein Silva a déjà joué un rôle éminent dans ce travail car il a bien voulu m'aider à le guider depuis mon premier comité de suivi de thèse en 2014 puis en 2018. Il a également œuvré à plusieurs niveaux pour me permettre de travailler au sein du département d'anesthésie du Pr Menon à Cambridge : sans les acquisitions d'EEG qu'il avait patiemment entreprises lui-même lors de son séjour postdoctoral dans cette ville et son accord pour que je puisse en exploiter certains résultats, une partie importante de cette thèse n'aurait pas pu être réalisée. J'espère avoir encore l'occasion de renforcer cette collaboration par les nouveaux projets de réanimation et d'imagerie que nous avons en commun.

Je remercie bien sûr le Pr Karyn Julliard d'avoir accepté d'apporter un regard neuroscientifique nouveau sur ce travail afin qu'il puisse également être jugé sur des aspects fondamentaux que la pratique clinique, y compris quand on essaie de faire le pas de côté indispensable à un travail de doctorat, nous empêcherait d'envisager pour eux-mêmes.

Évidemment, je remercie infiniment ces deux derniers membres du jury qui sont mes deux directeurs de thèse, Fabien Perrin et Jacques Luauté. Tous les deux m'ont apporté à leur manière, en plus d'un sujet que je n'aurais pas envisagé moi-même et que m'a permis d'ouvrir des portes nouvelles dans mon esprit, le soutien indispensable pour me focaliser sur les analyses qu'il fallait considérer comme indispensables (même quand l'envie était pressente d'aller explorer encore de nouveaux continents), ou bien tout au contraire, de m'aider dans la réalisation de nouveaux projets, qui prolongeront ce travail d'une manière originale dans le futur. Il a fallu maintenir ce cap dans le temps, malgré le changement de ma propre vie avec des priorités nouvelles (et babillantes). Nous avons vu évoluer ensemble nos expérimentations et même de notre propre perception des questions théoriques et cliniques liées à la conscience qu'elles soulevaient.

J'espère pouvoir échanger encore longtemps avec Fabien sur les mérites différentiels de l'analyse de l'entropie de permutation de long terme de la fluctuation de la SVD entropy de court terme par rapport au fit ultradien et sa période pour la variance inter-électrode du Beta car j'adore faire ces phrases que nul ne pourrait comprendre en entrant dans la pièce (voire même en y étant dès le début ?). Merci d'avoir supporté autant de phases de manie post-garde (le record reste détenu par Maude mais c'était un bel effort, étalé sur 6 ans tout de même !). Tu as même accepté pour ce projet de passer 24h sous des fils d'EEG pour service de témoin à ce projet (les seules autres personnes qui l'ont accepté sont cités dans les remerciements en catégorie famille, NDLR) : merci de m'avoir supporté, en clair.

Je sais que Jacques est sensible au charme discret du pipeline de l'étude IMAGINA et j'espère bien qu'il le hantera jusque dans son sommeil paradoxal. Merci à lui pour la « vérité terrain » qu'il construit chaque jour pour que le grand œuvre de l'intelligence artificielle puisse bientôt s'étendre jusque dans les arcanes du pronostic du coma. Mais avant tout, c'est pour ses qualités humaines de médecin qui tente de trouver la juste position du curseur dans ses jugements pronostiques mais aussi d'écoute pédagogique quand il sait faire comprendre par un silence qu'il est encore temps de ne pas

aller trop loin même si on est très attaché à certaines analyses ou qu'il faut arrêter de faire de nouveaux projets...

Il a aussi fallu une collaboration de grande envergure pour réaliser cette thèse : bien sûr les membres de l'équipe CAP et du CRNL qui ont permis l'acquisition et le traitement de ces données comme Marc Thevenet et Samuel Garcia qui ont lancé les bases techniques de la réalisation de cette étude. Évidemment, rien n'aurait été possible sans le travail de conception et de construction d'outil 'Made in Python' par Alexandra Corneyllie avec le concours de Jonas Abernot lors de son master. Merci aussi à Maité Castro puis à Lizette Heine pour avoir admis le projet « 24h d'EEG » au sein du projet « Musicoreveil » et d'avoir assuré avec moi certaines mises en place d'EEG.

Il a fallu également aller chercher des compétences au-delà et je ne pourrais pas assez remercier Hélène Bastuji d'avoir supporté ma faible compétence de scoreur de sommeil sans avoir jamais fait sentir une quelconque lassitude, à Claude Gronfier qui a bien voulu accepté – dès les premiers contacts – de m'ouvrir les portes de l'univers circadien, à Véronique Raverot et Bruno Claustrat qui m'ont aidé à monter la partie biologique de ce travail et à François Cotton qui est la caution neuro-anatomique de ce projet, comme une promesse pour les études futures de neuro-imagerie. Merci également pour tout ce que les riches (et souvent tardifs) échanges avec Christian Berthomier et Marie Brandewinder pour essayer de trouver un sésame hypnique à ce casse-tête de réanimation : cela a toujours été un plaisir de travailler avec vous et je me réjouis de pouvoir bientôt reprendre cette vision alternative pour voir jusqu'où elle nous mènera.

Et bien sûr Nathalie André-Obadia, sans laquelle aucune étude sur le coma ne peut se faire tant elle joue une place centrale dans l'équipe « coma » de l'hôpital neurologique dans la pratique clinique, éthique et dans son enthousiasme pour tous les projets de recherche. En effet, elle est à l'origine d'une petite troupe qui a beaucoup contribué à ma formation intellectuelle sur ce sujet : je pense bien sûr à tous les membres du Club Coma qui m'a donné souvent l'occasion depuis les 8 années de son existence d'explorer de nouvelles idées, de discuter de nouvelles hypothèses voire de monter de nouveaux projets. Il comprend notamment Jérémie Mattout, Perrine Seguin, Manu Maby, Julien Jung, Carole Lartizien, Inès Mérida, Nicolas Costes, Damien Waz, Mathilde Lucas, Lydia Oujamaa, etc.

Au cours de ces 6 années de travail, j'ai exercé dans le service de neurologie du Pr Broussolle, dans le service de réanimation médicale du Pr Guérin et dans le service de neuro-réanimation du Dr Dailler. Je voudrais les remercier tous les trois de m'avoir permis de prendre suffisamment de temps sur mon activité clinique pour réaliser les acquisitions de ces données et en débiter l'analyse. Mais je voudrais tout particulièrement remercier le Dr Dailler qui a hébergé la plus grande partie de ces expérimentations et qui est toujours partant pour chacun de mes projets, même quand ils impliquent de fortes doses d'irradiation (mais on ne peut pas me faire l'apologie du nucléaire sans que ça se paie un jour ou l'autre !). Au-delà, je voudrais avoir une pensée pour tous les praticiens que j'ai rencontré fugacement ou de manière plus durable au cours de ces années et qui ont tous à leur manière exprimé leur soutien en acceptant certaines de mes absences ou en assumant transitoirement certaines de mes charges cliniques : Teodor Danaila, Frédérique Bayle, Véronique Leray, Jean-Christophe Richard, Hodane Yonis, Romain Taponnier, Julien Cartier et bien sûr toute l'équipe de la réanimation neurologique qui s'est succédé depuis 2013 avec Carole Bodonian, Anne Terrier, Romain Carrillon, Sébastien Grousseau, Roxane Silve, Lionel Baptiste, Adrien Oudotte, Claudio Di Roio, Anne Claire Lukaszewicz, Baptiste Bouchier et Baptiste Balança. Et bien sûr Thomas Ritzenthaler qui m'a montré la voie de la réanimation neurologique « comme neurologue » et aussi de la rédaction de la thèse de science en étant dans le service : merci au premier de cordé ! Je remercie aussi toutes les équipes soignantes qui m'ont aidé pour réaliser les acquisitions et qui ont surtout bien voulu se prêter au jeu des mesures urinaires de mélatonine et de cortisol toutes les deux heures en faisant mine de croire que mes explications étaient claires... et qui ont en tout cas réalisé un très bon travail (sans se vexer de ma surveillance parfois pointilleuse).

Dans un tout autre registre, mais comme il faut bien que « l'intendance suive », je remercie la fondation des Gueules Cassées qui m'ont permis par un financement en 2015 de me consacrer une année entière à ma thèse. C'est notamment grâce à eux que j'ai pu rencontrer le Pr David Menon et le

Dr Srivas Chennu qui m'ont permis de réaliser une partie des analyses en commun : merci à eux pour cette confiance.

Je veux enfin remercier tout particulièrement Léon Trembley et Stéphane Thobois qui, dans une autre époque, ont accepté de m'accompagner dans la réalisation d'un master de neurosciences sur un tout autre sujet (le syndrome de Gilles de la Tourette) car parler des mouvements involontaires a été la première manière pour moi de dialogue avec la conscience. Alors que rien n'était écrit en ce sens, ce master m'a finalement ouvert bien plus de porte qu'attendu. Il m'a fait connaître l'imagerie fonctionnelle (et mon épouse) puis il a fait germer une collaboration folle pour imaginer un modèle de coma qui nous permettra, enfin, de reparler ensemble des ganglions de la base ! Je remercie le Dr Catherine Fischer et le Pr François Mauguière pour avoir accompagné ma réorientation progressive vers les aspects neurophysiologiques de la conscience en encadrant et en présidant mon jury de thèse de médecine qui m'a permis de fourbir mes armes dans le monde du pronostic des comas.

Merci à mes amis d'avoir accepté de le rester malgré le temps que je n'ai eu qu'en trop petite quantité pour vous en consacrer suffisamment : à Matthieu qui est là depuis si longtemps qu'il me semble que je n'ai pas eu de vie avant d'entrer en médecine à ses côtés, à Lucie qui m'offre le luxe de connaître encore quelqu'un de gauche qui ne soit pas ma femme mais qui – malgré mon mauvais esprit – m'a permis d'être le parrain de ma chère Daphné, à François qui me permet de connaître en même temps un sosie de François Ier et l'expérience de l'anesthésie dans le privé (en plus de m'avoir supporté pendant des vacances dédiées à la redécouverte de la théorie de la conscience : comment as-tu fais ?) mais aussi à Camille qui est une sainte de la patiente pour supporter ce dernier, à Pierre-Adrien et Claire qui savent ce que c'est de traverser une thèse avec des enfants (et même un de plus : chapeau !), à Vincent et Elodie qui savent ce que c'est que de traverser la vie avec 3 garçons (chapeau tout autant !), à Manu qui va avoir beaucoup de photo à me montrer, à Côme même s'il est exilé si loin de nous, à Jean Philippe qui a eu le bon goût de partir à Boston avant cette soutenance (tu ne perds rien pour attendre), à Gaël et Nolwenn qui vont pouvoir de me réinviter sans que je doive leur faire faux bond, à Sébastien qui avait déjà supporté comme co-interne durant ma première thèse puis comme jeune chef avant que ma vie professionnelle ne trouve un sens dans ce travail, à Bastien qui nous a quitté pour des souris catalanes et néanmoins ataxiques, à Baptise et Aude mais aussi Thomas et Stéphanie, parce que ce n'est pas parce que l'on est déjà dans une liste qu'on ne peut pas être aussi dans une autre !

Je finirai par ma famille. Bien sûr, il faut que je débute par les auteurs de l'auteur : mes incroyables parents Élisabeth et Jean-Pierre, qui m'ont donné, tout au long de leur vie qui s'est confondu – et ils ne le nieront pas – à bien des égards avec la mienne dès avant ma naissance, la meilleure éducation scientifique qui soit : celle de ne pas avoir d'acquis, pas d'héritage, pas de prébende, pas de rente, pas de dogme mais rien qu'une envie, qu'une curiosité, qu'un goût de bien faire, d'être attentif et attentionné, d'aimer faire et découvrir, d'être curieux de tout et d'autant plus que l'on ne déborde pas spontanément de confiance en soi. Ils m'ont montré que rien n'était acquis mais que tout pouvait s'obtenir par le travail et le mérite. Même s'il en reste ce besoin de se justifier, de s'excuser de n'être que ce l'on est, de ne pas savoir comment bien dire : c'est en vérité une grande chance car c'est – je l'espère – ce qui me garantira une humilité éternelle.

Car j'ai un faible pour la généalogie, je veux remercier à travers le temps et mes souvenirs ces grands-parents qui ne sont plus avec moi mais qui m'ont tous appris à leur manière spécifique à devenir ce que je suis en ce jour : mon grand-père René que je n'ai jamais connu mais dont l'absence m'a appris l'idée même d'un deuil impossible, mon autre grand-père Albert qui m'a appris la grande valeur des petites choses, mon grand-père Maurice auquel je dois de ne pas savoir ne pas historiciser, ma grand-mère Liliane qui m'a aidé à être fier malgré mes doutes tant son regard était plein d'admiration. J'ai la chance d'avoir avec moi ce jour ma grand-mère Nanou, que j'espère ne pas perdre dans cette présentation... mais comme elle a eu il y a peu des cours particuliers sur le coma « à propos d'un cas dans la famille », je sais qu'elle verra tout à fait de quoi je veux parler quand j'évoquerai les incertitudes du pronostic ! Et puisqu'on parle du loup, merci à toi Michel, mon oncle et mon parrain de témoigner que je suis un bien piètre vulgarisateur même quand c'est dans ma vie personnel, puisqu'il faut encore que Maude traduise ce que je t'explique sur le fonctionnement du cerveau, tellement je suis peu clair. Tu m'as appris à être – pour un temps seulement – de l'autre côté de la barrière. Tu m'as appris bien

d'autres choses encore mais il faut reconnaître à ce tout dernier enseignement « malgré toi » une place importante dans mon vécu existentiel de ma pratique de soignant.

Pour finir le tableau de cette grande famille, je n'ai pas la chance d'avoir de frère ou de sœur mais j'ai des formidables cousins, oncles et tantes que je remercie tous, Christiane, Audrey et Fabien mais aussi Bertrand et Céline ainsi que leur moitié Julien, Kelly, Sandra et Eric d'avoir bien voulu me garder une place près d'eux malgré mes absences pour cause de garde ou de rédaction lors des fêtes de familles (mais ce n'est pas près de s'arrêter). Merci à Alain et Consuelo qui en plus d'avoir permis qu'une partie importante de ma rédaction se fasse au soleil de 'Catalunya' cet été, vont également avoir la chance de me voir beaucoup plus quand nous irons parler IRM fonctionnelle à Toulouse !

Mais tous comprendront que je parle un peu plus de Clément, mon grand cousin qui a tout d'un frère depuis notre enfance, car, en plus de cela, il m'a donné la chance avec Marion de connaître beaucoup mieux une très brillante jeune fille de 11 ans, Moline ma filleule. Toi qui es tombé dans la médecine quand tu étais toute petite, tu comprendras je pense mieux que quiconque qu'on puisse s'adonner ainsi à faire progresser la connaissance et je ne doute pas que ta vive intelligence te donnera l'occasion d'apporter ta propre pierre à ce grand œuvre.

Et car elles font à présent tout autant partie de ma famille, merci à mes belles sœurs et ceux qui ont l'audace de partager leur vie : Pauline et Romain, Mélanie et François, Aurélie et Christophe, Prisca mais aussi ma belle-mère Sylvie et son père André qui me sont à présent aussi chers que ma propre famille et qui ont supporté ma mauvaise humeur lors de fêtes de famille cumulées avec des semaines trop longues...

Bien que j'aurais pu en parler juste après mon jury, car elle a été mon premier juge à chaque étape, je veux finir par remercier mon épouse, « ma » post-doc, ma compagne de master, la mère de mes deux merveilleux enfants, ma compagne de galère quand nous cherchions un logement à Cambridge sans financement, ma relectrice attitrée et exigeante, mon regard extérieur sévère mais juste sur mes présentations orales depuis... avant mes 30 ans ! Celle qui subit mes doutes et accueille mes envolées conceptuellement lyriques jusqu'à tard dans la nuit et loin dans les vacances, celle qui ne dit jamais non à nouveau projet (mais pas qu'à moi, et ça va devenir un problème...), celle que j'aime voir réaliser les siens car ils sont ceux qui donnent sens au combat moral que nous avons mené contre l'adversité en revenant en France, celle qui mérite plus que ce qu'elle a déjà obtenu, mais qui ne le sais pas encore. Ce travail de thèse n'aurait pas pu germer en moi si Maude n'en avait pas suscité l'envie, il n'aurait pas pu croître dans son aide psychologique pour en supporter la réalisation chronophage, il n'aurait pas pu fleurir dans son interprétation si Maude n'en avait pas été le tuteur patient d'une volonté d'aller au-delà de la pratique de la médecine, une volonté de dépasser nos propres limites intellectuelles pour aller, ensemble mais sans être toujours d'accord, toujours plus loin dans la compréhension du monde. Que ce soit pour discuter du vécu expérimental d'un Romain dans un atrium brumeux d'un fort du mur d'Hadrien, aux confins de cette civilisation romaine qui nous a toujours rassemblé, ou pour nous opposer sur certains sujets politiques, ou sur les débats sociétaux auxquels elle m'éduque (mais pas pour les questions économiques auxquels elle refuse que je l'initie...). Pour tout cela, mais plus encore pour la malice précoce des regards de notre fille Maxence et pour le bonheur d'avoir vu les premiers épanouissements de la pensée de notre fils Cosme, je te suis pour toujours reconnaissant.

Mes chers enfants, je veux vous remercier directement aussi, au jour où vous trouverez, sur une page vieillie, la trace de ma vieille thèse de science. Je veux vous remercier pour avoir pu supporter, sans en avoir encore conscience et en espérant que vous n'en garderez pas de séquelles psychologiques trop lourdes – et en tout cas pas de rancœur contre la science – un père doublement oublieux de ses devoirs : à cause de ses gardes quand j'étais physiquement absent puis à cause de sa thèse quand vos sens vous donnaient l'illusion de ma présence. Je pourrais m'en vouloir pour cet été volé mais comme je sais que vous n'étiez déjà que des canailles et que vous ne garderez en mémoire que l'orgie de dessin animé à laquelle vous vous êtes livré, je ne suis pas trop inquiet.

« Rien de grand ne s'est jamais
accompli dans le monde sans passion »

Hegel

A Moline, à Michel et à René, car ils ont rencontré précocement l'adversité qui donne sens à
mon métier,

A mes parents Jean-Pierre et Élisabeth, dont j'espère toujours être digne

A mon clan de Bonnefamille, à mon sang et mon esprit, à Maxence et à la grandeur, à Cosme et
à l'univers, à Maude et à l'amour qui est au commencement de tout

Résumé

Stade le plus sévère de l'agression cérébrale aigüe, le coma est caractérisé par une disparition globale de toutes les dimensions de la conscience et s'exprime par une perte de l'ouverture des yeux et de toute réactivité aux stimulations. Les relations entre cette absence de conscience pathologique – de causes hétérogènes – et la perte de conscience physiologique du sommeil – homogène dans ses mécanismes régulateurs – ont été abordées dans la littérature sous l'angle de l'architecture du sommeil. Mais cette analogie ne semble fructueuse que dans les formes chroniques présentant une récupération de la vigilance comportementale (le coma chronique sans ouverture des yeux étant exceptionnel) ou neurophysiologique (les éveils non-répondants sans aucun cycle veille-sommeil étant minoritaires).

Au cours de la sidération aigüe du système oscillatoire veille-sommeil, la fonctionnalité résiduelle du *Flip-Flop model* ne permettrait pas une attribution d'état à chaque période – trop variable entre les patients – mais une description quantitative des fluctuations. Cette thèse propose de conduire cette analyse alternative des modulations neurophysiologiques de la vigilance, en lien avec le comportement accessible par les mouvements des paupières et les déterminants endogènes circadiens ou exogènes. Dix-huit patients ont été inclus dans une étude multimodale à la phase précoce de leur réveil (hors sédation mais sans réponse aux ordres simples) incluant une polysomnographie de 24h, un film infrarouge de l'ouverture et de la fermeture des yeux, des mesures hormonales urinaires (mélatonine et cortisol) et un enregistrement environnemental de la lumière, du son et des soins.

Plusieurs marqueurs issus de la confrontation entre ces analyses seraient associés au respect des déterminants de l'état global de conscience. Bien que non encore exprimée, l'association à un pronostic favorable indiquerait que les conditions de l'expression ultérieure de la conscience seraient respectées si : i) les fluctuations neurophysiologiques sont amples et présentent une forte prédictibilité de long terme (Alpha et Beta); ii) l'EEG, les hormones et le comportement suivent tous un rythme circadien; iii) les périodes d'ouverture des yeux sont associées à une réactivité paradoxale de l'EEG s'exprimant par une baisse de la fréquence dominante et une augmentation de la variabilité spatiale (Delta et Alpha); iv) les modifications de l'EEG par le son et les soins sont amples et paradoxales; v) ces processus apparaissent précocement, alors que la récupération tardive des rythmes et de la réactivité pourrait n'être que concomitante à une amélioration cognitive partielle; vi) la puissance dans la bande Sigma (fuseaux de sommeil) est haute et la connectivité fonctionnelle dans le Sigma et le Beta présente un riche répertoire au cours de la nuit.

Au total, cette approche permet d'appréhender la récupération du coma comme une dynamique à objectiver et à confronter dans la multiplicité de ses déterminants, plutôt que comme des sauts entre des états correspondant à des niveaux de conscience de définition incertaine. Introduire cette conception oscillatoire de l'histoire naturelle de la perte et du retour à conscience fournirait, dans une optique anatomo-clinique, une mesure non invasive de la fonction des régions sous-corticales régulant les cycles veille-sommeil en intégrant les mécanismes homéostatiques et circadiens. La réactivité de long terme pour l'EEG et le comportement apporte une information complémentaire sur la fonctionnalité du tronc cérébral dans sa fonction afférente pour moduler l'état global de vigilance (mieux évaluée par EEG) – qui détermine les autres états locaux de conscience – ou un reflet externe (indiquée par l'ouverture des yeux) – peu représentatif pour certains patients. Ainsi, mesurer globalement la fonction du cerveau, dans son corps et en relation avec son monde, permettrait une approche écologique pragmatique du concept d'embodiment de la conscience.

Mots-Clés : Coma, vigilance, conscience, pronostic, embodiment, dissociation, circadien, fluctuation

Summary

The coma is the most severe stage of acute brain injury. It is characterized by a global disappearance of consciousness dimensions, including the loss of eyes-opening ability and the absence of reactivity to external stimulus. The relationship between this pathological absence of consciousness – associated to highly heterogeneous aetiologies – and the physiological loss of consciousness during sleep – highly homogeneous in its regulatory mechanisms – has been managed in the current literature in a sleep-like architecture view. However, this analogy seems to perform only for chronic disorders of consciousness that present a behavioural recovery of wakefulness (as chronic coma without any eyes-opening reflex is unusual) classically associated to neurophysiological signs (as the cases of unresponsive wakefulness syndrome without sleep/wake-like alternations are in minority).

Because of a stunned arousal oscillatory system, the residual function of the *Flip-Flop model* assessed during the acute period would not allow attributing a formal stage to each level of fluctuations due to the high variability across patients. A quantitative description of fluctuations should be rather considered. The present thesis has conducted this alternative analysis of wakefulness modulations using neurophysiological markers, related to behavioural clues accessible by eyelid's movements and to endogenous circadian or exogenous determinants. Eighteen patients have been included in a multimodal study at the early phase of awakening (after sedation withdrawal and before any response to simple command). It consisted in a 24h polysomnography associated to an infrared video of eyes opening-closing periods, an assessment of urinary hormones (melatonin and cortisol) and the environmental recording of light, sound and nursing.

Confronting every analysis has delineated several markers proving an overall respect of the “global state of consciousness” determinants. Despite not currently expressed as recovery, the association to a favourable prognosis would indicate that the basal conditions for a future expression of consciousness have been respected after the following observations: i) neurophysiological fluctuations are broad and have a high long-term predictability for the Alpha and Beta bands; ii) EEG, circadian hormones and behaviour follow a circadian rhythm; iii) the eye-opening periods are associated to a paradoxical reactivity of EEG, expressed as a reduced dominant frequency and an increased spatial variability in the Delta and Alpha bands; iv) the EEG changes induced by sound and nursing are broad and paradoxical; v) these processes appear early, while a late recovery of rhythms and reactivity could be concomitant to a partial cognitive recovery; vi) the Spindles-specific Sigma band power is high and the functional connectivity in Sigma and Beta bands have a rich repertory of night-time modulations.

This novel approach apprehends the coma recovery as a dynamic process to be quantified and confronted to the multiplicity of its determinisms rather than between-states leaps associated to poorly defined consciousness levels. Introducing the oscillatory perspective into the natural history of consciousness loss and reappearance may give a non-invasive anatomo-clinical insight into the function of sub-cortical areas regulating sleep-wake cycles by integrating homeostatic and circadian processes. The differential long-term reactivity of EEG and behavioural dimensions provides a complementary information about the afferent brainstem functions modulating the global state of wakefulness (better approximated by EEG measures) – that creates in turn the conditions for local states of consciousness – or an external reflection (assessed by eyes opening) – that could be poorly relevant for some patients. Altogether, assessing the brain function in its bodily determinants alongside its world should offer a pragmatical ecological approach for consciousness embodiment.

Keywords: Coma, vigilance, consciousness, prognosis, embodiment, dissociation, circadian, fluctuation

1. INTRODUCTION GENERALE -----	9
Définition de la problématique	9
Liste des abréviations.....	10
A. JUSTIFICATION DU PROBLEME : LA CONSCIENCE	11
1) <i>Qu'est-ce que la conscience ?</i> -----	12
a. En philosophie.....	13
Revenir aux sources.....	13
... pour améliorer un diagramme trop simple.....	16
Phénoménologie.....	18
Les représentations mentales conscientes	19
b. En neuropsychologie.....	19
Phenomenal-consciousness et Access-consciousness.....	19
Place de l'attention.....	21
Conscience singulière, qualitative contre conscience quantitative.....	22
c. En neurosciences	22
Information integration theory.....	23
Le Global neuronal workspace	27
Modèle d'intégration-causalité immanent et modèle de théâtre intérieur néo-transcendant	29
d. Comment penser les rapports entre corps, esprit et environnement	31
Embodiment et énaction : définitions	31
Corrélat des relations entre chaque dimension	34
e. Existe-il des dimensions de la conscience ? Oui, une seule, et c'est l'éveil qui la détermine !.....	35
f. Quelle est la temporalité historique de l'apparition de la conscience ?	37
Aspect phylogénétique : La conscience est-elle le propre de notre espèce de primate humain contemporaine Homo sapiens sapiens ?.....	38
Aspect ontologique : Comment la conscience émerge-t-elle de la matière dans le développement individuel ?	41
g. Pour conclure	43
Vers une solution temporaire.....	43
Quelles conséquences pratiques de ces choix théoriques pour la classification d'un individu ?	43
2) <i>Quelles sont les hypothèses pour les corrélats neuronaux du contenu de la conscience et de la cognition ?</i> --	46
a. Global neuronal workspace.....	47
b. La mesure du perturbational complexity index comme objectivation de l'information integration theory.....	48
c. Mise en avant des structures profondes.....	50
Nouvelles perspectives	50
Dynamic core et mesocircuit	51
Rôle du thalamus dans les pathologies de la conscience.....	51
Place des ganglions de la base dans la théorie.....	53
3) <i>Genèse et caractéristiques des rythmes EEG</i> -----	54
a. Place d'une théorie générale des rythmes.....	55
b. Principes généraux sur les bandes spectrales de rythmes EEG applicables à notre mesure de 24h	56
Rythmes du sommeil lent.....	56
Oscillations lentes < 1Hz.....	56
Les ondes lentes Delta 1-4 Hz	57
Les fuseaux ou Spindles.....	58
Les rythmes de veille : Beta et Gamma.....	59
Les rythmes modulateurs.....	60
Le rythme Theta : Son rapport avec l'hippocampe et la trace mnésique.....	60
Le rythme Alpha : la fonction attentionnelle et sa relation aux modulations de vigilance	60
Fonction historique passive.....	60
Fonction moderne active.....	61
Alpha et vigilance	62
Alpha et corrélat anatomique de l'attention.....	63
Modèle intégratif et implications pour la question de la conscience	64
Réactivité physiologique de l'EEG.....	65
Réactivité de court et de long terme.....	65
Réactivité différentielle des rythmes en fonction de l'âge	65
Cas particulier de la douleur.....	65
d. Introduction aux mesures non-linéaires.....	66
Définition des analyses non-linéaires.....	66
Exemples d'application.....	67
Pour l'entropie.....	68
Cas de la SVD-entropy.....	68
Pour l'entropie de permutation.....	68

	Pour la géométrie fractale : mesure de la Detrended Fluctuation Analysis (DFA)	68
	Pour la mesure du chaos ou de la prédictibilité : Déterminisme	70
4)	<i>Quelles sont les hypothèses pour les corrélats neuronaux du niveau de vigilance et leur lien avec les rythmes circadiens ?</i>	71
a.	Le sommeil normal : aspect physiologique des fluctuations de vigilance.....	71
	Comportement veille-sommeil.....	71
	Les stades de sommeil	72
	Neurophysiologie.....	72
	Scoring manuel classique	72
	Principe et illustration de reconnaissance automatique des stades	73
	Imagerie fonctionnelle du sommeil.....	74
	Fonction physiologique du sommeil.....	74
	Contenu de la conscience durant le sommeil : Sommeil lent versus Sommeil paradoxal	75
	Inertie de sommeil	77
	Définition.....	77
	Caractéristiques expérimentales.....	77
	Mécanisme.....	78
	Interprétation en lien avec les théories de la conscience.....	78
b.	Anatomie fonctionnelle de la relation entre éveil-arousal et rétículo.....	80
	Historique de la découverte de la substance rétículo activatrice ascendante	81
	Neurochimie de la substance rétículo activatrice ascendante	82
	Théorie actuelle des deux voies rétículo-corticales par le thalamus et l'hypothalamus.....	83
	Implication pathologique dans le coma et l'état UWS/VS	84
	Cible principale de la substance rétículo activatrice ascendante : Le thalamus central	84
	Anatomie	84
	Rôle fonctionnel.....	85
	Neurophysiologie.....	85
	Neurochimie.....	86
c.	Les mécanismes générateurs des changements de cycles veille-sommeil	87
	Place de l'hypothalamus.....	87
	Le cycle endogène : la balance neurochimique du Flip-Flop switch	88
	Régulation du modèle des cycles veille-sommeil	90
	Pression homéostatique.....	91
	Pression circadienne	91
	Facteurs externes.....	93
d.	Définition neuronale de la temporalité biologique : rythmes circadiens et noyau supra-chiasmatique	94
	Place générale des rythmes circadiens dans la physiologie et ses conséquences en santé (hors coma)	94
	Méthodes d'analyse des rythmes circadiens.....	95
	Le noyau supra-chiasmatique comme Zeitgeber pour l'organisme	97
	Les relais anatomiques spécifiques pour des effets circadiens pléiotropes.....	98
	Nouvelles approches méthodologiques pour étudier l'effet propre du NSC.....	99
	Les relais périphériques du système nerveux circadien central	100
	Liens physiologiques entre rythmes EEG et rythmes circadiens	102
	Conséquences comportementales.....	105
e.	Les rythmes ultradiens comme temporalité physiologique complémentaire et/ou alternative	105
	Moyens de caractérisation	106
	En comportement.....	106
	En biologie	106
	En EEG.....	108
	Origine des rythmes ultradiens.....	110
	Apparition des rythmes de vigilance.....	111
	Localisation unique ou hypothèse des multi-oscillateurs ?	112
	Hypothèse dopaminergique.....	114
	Les cas du rythme ultradien du sommeil paradoxal	115
B.	JUSTIFICATION DU PROBLEME : LES TROUBLES DE CONSCIENCE PATHOLOGIQUES	118
1)	<i>Généralités sur les lésions cérébrales provoquant des troubles de conscience</i>	118
a.	Définitions cliniques des troubles de conscience	119
	Étymologie.....	119
	Classification	119
	Historique : anciens concepts et anciennes échelles	119
	Nosologie actuelle depuis l'introduction de l'état « Minimally conscious state »	121
	Une échelle ad hoc : la Coma Recovery Scale-Revised	122
b.	Questionnements éthiques d'une évaluation pronostique en réanimation	123
c.	Contexte épidémiologique	124
d.	Étiologies.....	125

e.	Hétérogénéité des mécanismes lésionnels	126
2)	<i>Outils actuels du pronostic neurologique</i> -----	126
a.	Outils cliniques.....	127
b.	Outils biologiques.....	128
c.	Outils d'imagerie	128
	Scanner.....	128
	IRM morphologique qualitative	129
	Dans le coma anoxique.....	129
	Dans le coma non anoxique.....	129
	Données morphométries quantitatives	130
d.	Outils neurophysiologiques : Vers une évaluation des capacités fonctionnelles résiduelles.....	131
	Exemple des comas post-anoxiques pour la valeur prédictive négative d'éveil	132
	Comas non-anoxiques et limites des usages d'une forte valeur prédictive positive de réveil.....	132
e.	Synthèse : limites actuelles du pronostic neurologique en réanimation	133
3)	<i>Traitement des troubles de conscience</i> -----	134
a.	Traitements pharmacologiques	134
b.	Traitements non-pharmacologiques	135
C.	ÉVALUATION OBJECTIVE DES DIMENSIONS DU TROUBLE DE CONSCIENCE	137
1)	<i>Dimension du contenu de conscience : Caractérisation fonctionnelle statique des troubles de conscience</i> -	137
a.	Neurophysiologie.....	137
	Rythmes et troubles de conscience.....	137
	Interprétation mécanistique.....	138
	Coma aigu péjoratif.....	139
	Delta lésionnel.....	139
	Theta lésionnel.....	140
	Alpha pathologique.....	140
	Définition spectrale de la bonne évolution	140
	Valeur pronostique.....	141
	Différences de composition spectrale entre coma, UWS/Vs et MCS/CMS dans la littérature récente	141
	Études dédiées.....	141
	Études multimodales	142
	Répliques.....	143
	Complexité et les troubles de conscience	145
	Complicité ou connectivité.....	145
	Application aux EEG de courte durée.....	145
	Applications aux EEG de longue durée.....	147
	Implications	147
	Réactivité et troubles de conscience : des réponses induites aux réponses évoquées	148
	Réactivité EEG dans le coma	148
	Autres mesures de la réactivité : EEG et potentiels évoqués.....	149
	Évaluations cognitives lors des troubles de conscience	150
b.	Imagerie fonctionnelle.....	151
	Métabolisme neuronal par étude de la fixation du glucose	151
	Paradigmes d'activation	152
c.	Études connectomiques	153
	Connectivité EEG.....	153
	Modalités de mesure.....	153
	Deux exemples de mesure de connectivité dans le post-coma.....	154
	King, 2013	154
	Chennu, 2014.....	154
	Connectivité en imagerie	155
	Théorie : Comparaison structurelle/fonctionnelle et connectivité effective	155
	Connectivité anatomique	156
	Principes physiques.....	156
	Corrélat de la plasticité	156
	Études chez les patients chroniques.....	157
	Pronostic des patients aigus.....	157
	Paradigme en resting state : Connectivité intrinsèque au Default mode network.....	157
	Toutes étiologies et tous délais confondus.....	157
	Coma anoxique	158
	Tous les comas aigus.....	158
	Paradigme en resting state : Connectivité extrinsèque au Default mode network	158
	Confrontation métabolisme et connectivité fonctionnelle	159
2)	<i>Dimension « Vigilance » : une lecture dynamique par l'hypothèse du sommeil comme interprétation attributive de l'éveil intégrant une dimension liée au contenu de conscience</i> -----	160

a.	Exploration polysomnographique des troubles de conscience.....	160
	Introduction : les parties en présence	160
	Les facteurs confondants	161
	Études historiques.....	161
	Jouvet, 1961	161
	Syndrome de décortication.....	162
	Syndrome de décérébration	162
	Chatrian, 1963.....	163
	Comportement.....	163
	EEG.....	163
	Étude longitudinale.....	164
	Bergamasco, 1968	164
	Différences jour/nuit : pattern normal, biphasique ou monophasique.....	164
	Dynamique longitudinale.....	165
	Rumpl, 1979.....	165
	George, 1981-1986.....	165
	Gordon et Oksenberg, 1993-2000-2001	166
	Étude du nystagmus au cours des cycles veille-sommeil chez les patients végétatifs.....	167
	Phénomènes phasiques et toniques du sommeil paradoxal chez les patients végétatifs.....	167
	D'Aleo, 1994	169
	Giubilei, 1995	169
	Isono, 2002.....	170
	Méthode.....	170
	Résultats.....	171
	Interprétation pour notre étude	172
	Études diagnostiques de l'ère « UWS/VS » versus « MCS/CMS ».....	172
	Landsness, 2011	172
	Méthode originale.....	172
	Résultats par groupe diagnostique	173
	Cologan, 2013.....	174
	Définitions méthodologiques particulières.....	174
	Résultats chronobiologiques.....	175
	Résultats de l'analyse du sommeil	176
	Valeur pronostique tardive	176
	Intérêt : vers une modération nosologique.....	176
	Pavlov, 2017	177
	Bedini, 2016-2017.....	177
	Synthèse	179
b.	Synthèse sur les Spindles et le Spindle-coma	180
	Études historiques.....	180
	Hansotia, 1981.....	180
	Rumpl, 1983.....	180
	Hulihan, 1994.....	181
	Études récentes après la définition du Minimally Conscious State	182
c.	Pattern alternant et microarchitecture polysomnographique dans le coma.....	182
	Introduction du Cyclic Alternating pattern : Evans, 1995.....	182
	Étude récente à la phase subaiguë : Valente, 2002.....	184
	Principes méthodologiques originaux et leurs limites	184
	Résultats	185
d.	Nouvelles approches et comparaisons multimodales.....	186
	Reconnaissance automatique des figures de sommeil	186
	Machine learning pour scoring automatisé.....	187
	Description de la méthode	187
	Application au sujets sains.....	188
	Application aux patients	189
	Mise à l'épreuve des marqueurs sommeil dans une comparaison multimodale.....	189
	De Biase, 2014	189
	Forgacs, 2014	191
	Arico, 2016	192
	Rossi, 2014-2018	193
3)	<i>Dimension « Vigilance » : une lecture dynamique par l'hypothèse cyclique comme interprétation indépendante et descriptive des modifications de l'éveil</i>	195
a.	Étude physiopathologique des rythmes circadiens après une agression cérébrale aiguë.....	195
	Mécanisme d'altération des rythmes circadiens.....	195
	Causes anatomiques possibles de leur abolition après agression cérébrale.....	195

Facteurs étiologiques.....	196
Corrélations anatomo-cliniques.....	196
Médiation physiopathologique entre l'effet des rythmes circadiens et le fonctionnement cérébral	197
b. Données existantes chez les patients comateux ou ayant un trouble de conscience prolongé	197
Pour les patients en état de coma aigu.....	198
Chez les patients UWS/VS.....	198
Comparaison entre patients UWS/VS et MCS/CMS.....	198
Analyse circadienne comportementale.....	198
Analyse circadienne par actigraphie : Cruse, 2013.....	199
Analyse circadienne par température : Blume, 2017	200
Analyse circadienne par EEG : Wislowska, 2017	200
Originalité méthodologique.....	200
Effet du diagnostic	200
Étude pronostique	201
Mesure circadienne du comportement d'ouverture des yeux.....	202
Interaction avec les génotypes définis par analyse génétique	202
Effet clinique du génotype PER3	202
Effet sur la polysomnographie.....	203
Analyse radiologique et métabolique.....	203
Interprétation physiopathologique.....	204
Analyse circadienne multimodale.....	204
Étude longitudinale par actigraphie	205
Description de l'originalité de la méthode	205
Résultats	206
Interprétation pour notre étude.....	206
c. Le cas des rythmes ultradiens après une agression cérébrale aiguë	207
Description de l'originalité de la méthode.....	207
Résultats ultradiens.....	208
Résultats circadiens.....	208
Interprétation	209
2. TRAVAIL EXPERIMENTAL -----	210
A. REMARQUE LIMINAIRE : STRATEGIE DE REPONSE A LA PROBLEMATIQUE	210
1) <i>Hypothèse générale</i>	210
2) <i>Méthodologie mise en œuvre</i>	211
a. Innovations dans l'interprétation des mesures et dans leur comparaison	211
b. Organisation de l'expérimentation.....	212
c. Interprétation anatomo-fonctionnelle	213
d. Faisabilité des acquisitions.....	214
3) <i>Décours temporel de la thèse</i>	215
a. Difficultés pratiques	215
b. Difficultés théoriques.....	217
4) <i>Présentation du travail sous un format d'article</i>	219
B. ARTICLE N°1	220
Synthèse.....	220
Numérotation.....	220
I - XXI: Manuscript	220
XXII - XXIX: Main Figures	220
XXX - XL: Online materials.....	220
XLI-XLVII: Supplementary materials.....	220
C. ARTICLE N°2	221
Synthèse.....	221
Numérotation.....	221
-1- / -27-: Manuscript	221
-28- / -37-: Main Figures.....	221
-38- / -45-: Supplementary materials	221
D. ARTICLE N°3	222
Synthèse.....	222
Numérotation.....	222
Page 1/10 – 10/10.....	222
E. ARTICLE N°4	223
Synthèse.....	223
Numérotation.....	223
i : Abstract	223
ii à viii : Main Figures	223
3. DISCUSSION GENERALE -----	224

A.	SYNTHESE GENERALE	224
1)	<i>Synthèse par dimensions</i>	224
a.	Comment intégrer une approche holistique sans la dénaturer ?	224
b.	La synthèse temporelle	225
	La prise en compte de la durée dans la littérature	225
	Apport de l'étude des 24h	225
	Histoire naturelle du coma	227
c.	La synthèse spatiale	228
	La variabilité inter-électrode	228
	Répartition topographique des puissances	228
	La connectivité fonctionnelle de basse densité	229
d.	La synthèse multimodale	230
e.	La synthèse anatomo-clinique	233
2)	<i>Comparaison aux autres études à valeur pronostique</i>	235
	Représentativité de la population	235
	Les études à valeur pronostique avec sommeil et rythmes circadiens	236
B.	INTERPRETATION GENERALE	238
1)	<i>Quel réveil retenons-nous : nouveauté des dissociations électro-comportementales ?</i>	240
a.	Les dissociations limitent la possibilité d'inférer la vigilance du comportement	240
b.	La faible place de la complexité : des changements de vigilance sans modification du contenu de conscience	240
c.	Vision développementale des dissociations	241
2)	<i>Comment interpréter le réveil du coma : nouveauté d'une nouvelle emphase sur les rythmes ?</i>	243
a.	Utilisation de la lecture « local and global states of consciousness »	243
b.	Alternance d'états ? Hypnogramme	245
c.	Alternance d'états ? Complexité	248
	Congruence entre les métriques de complexité	248
	Effet de la durée d'analyse sur les fluctuations de complexité	249
	Aide de la réactivité pour sélectionner des périodes de complexité particulière	250
d.	Comme continuum temporel décrit par ses cycles	251
	Variabilité	251
	Les cycles circadiens	251
	Période et phase des cycles circadiens	252
	Les cycles ultradiens	253
3)	<i>Interprétation physiopathologique des fluctuations</i>	254
	Modifications endogènes	254
	Modifications exogènes par réactivité	255
4)	<i>Justification théorique d'une analyse par intégrations successives</i>	256
C.	CRITIQUE GENERALE : CE QUE NOUS N'AVONS PAS (ENCORE) FAIT	260
1)	<i>Faire mieux : les limites de cette étude</i>	260
	La limite de l'hétérogénéité	260
	La limite de la puissance	261
	La limite du caractère monocentrique et la question de l'extrapolation	261
	La limite de la véracité ce que nous prédisons	263
	La limite éthique : que vaut ce que nous prédisons ?	265
2)	<i>Tout exploiter : les données non utilisées pour ces analyses</i>	268
	Les données polygraphiques	268
	Les polysomnographies automatisées interprétées sur les données EEG seules	270
	Les données EEG supplémentaires issues de patients chroniques	272
	Les données biologiques à l'échelle de la population : relation avec environnement	273
	Les données morphologiques	273
3)	<i>Aller plus loin : quels projets pour répondre aux questions en suspens ?</i>	274
	Validation	274
	Contenu de conscience par fixation	274
	Histoire naturelle du réveil : étude longitudinale prolongée	275
	Études morphologiques et fonctionnelles en imagerie	276
D.	CONCLUSION : UNE QUESTION SANS REPONSE... "WHAT IS IT LIKE TO BE A COMATOSE PATIENT UP OR DOWN THE STREAM OF AROUSAL?"	277
	4. BIBLIOGRAPHIE	280
	5. LISTE DES ANNEXES	288

1. Introduction générale

Définition de la problématique

La question du changement comportemental et neurophysiologique de l'éveil comme « arousal » chez les patients présentant des troubles aiguës ou chroniques de la conscience dans une perspective dynamique et inclusive du milieu environnemental

« We conjecture that consciousness depends crucially on the manner in which brain dynamics are embedded in the somatic and environmental context of the animal's life, and therefore that there may be no such thing as a minimal internal neural correlate whose intrinsic properties are sufficient to produce conscious experience. »¹

Les patients survivant à un traumatisme crânien, un accident vasculaire cérébral ou une encéphalopathie anoxique peuvent traverser différents états cliniques avant de reprendre conscience. Ces patients en phase aiguë de coma présentent par principe un trouble des systèmes de vigilance mais également un trouble de la représentation consciente de leur environnement et d'eux-mêmes.

La sortie du coma est un processus fluctuant difficile à mesurer précisément. Or, c'est dans cette distinction cliniquement subtile entre un coma et un éveil débutant ou fluctuant que va intervenir le rétablissement du cycle veille-sommeil. On peut alors évoquer un continuum entre la réapparition d'une régulation de la vigilance cyclique et régulière que constitue le sommeil, et la persistance du trouble de vigilance lésionnel en cours de résolution.

Ainsi, ce sont potentiellement moins les générateurs du trouble de vigilance que les modalités d'entrée et de sortie qui pourraient les distinguer²⁻⁴. Cette vision permet de considérer le trouble de vigilance lié au coma comme non spécifique (puisque présent également dans le sommeil et l'anesthésie³) et associé à une réduction de la réactivité à l'environnement, mais sans la réversibilité pharmacologique rapide de l'anesthésie. Cette réversibilité est alors dépendante du caractère *fonctionnel* (endogène pour le sommeil) ou *lésionnel* de l'atteinte des systèmes de vigilance dans leur ensemble. La comparabilité des situations liées au sommeil lent profonds⁵⁻⁷ et à l'anesthésie générales⁸ dans le cadre d'une large déconnection bilatérale du circuit fronto-pariétal a été évoquée récemment comme base d'analyse des états végétatifs⁹.

Quoique la caractérisation de l'état cérébral de ces patients et de leur pronostic de récupération dépende probablement d'une prise en compte de ces deux composantes – vigilance et conscience - l'accès au trouble du contenu de conscience est rendu parfois impossible par le trouble d'éveil dans les comas les plus profonds.

Liste des abréviations

AIC : Akaike information criterion

ANOVA : ANalysis Of VAriance

CMS : Cortically meditated state

CRS-R : Coma Recovery Scale – Revised

DBS : Deep Brain Stimulation ou Stimulation Cérébrale Profonde

DFA : Detrended Fluctuation Analysis

DMN : Default Mode Network

DOC: Disorders of consciousness

dwPLI : debiased weighted Phase Lag Index

ECG : Electrocardiogramme

EEG : Electroencéphalogramme

EMG : Électromyographie

EOG : Electrooculogramme

FDG : Fluor-Desoxy-Glucose

GOS : Glasgow Outcome Scale

GOSE : GOS Extended

GNW : Global Neuronal Workspace

GPi : Globus Pallidus interne

MANOVA : Multivariate ANalysis Of VAriance

MCS : Minimally Conscious State ou état de conscience minimale

MCS+ / MCS- : MCS « plus et moins », avec ou sans réponse aux ordres simples

SVD : Singular Value decomposition

UWS : Unresponsive wakefulness syndrome

REM : Rapide Eye movement

TEP : Tomographie par Émission de Positons

VS : Vegetative State ou état végétatif

wSMI : weighted Symbolic Mutual Information

A. Justification du problème : la conscience

Des centaines de livres, des milliers de pages et plus encore de paroles ont été émises, à travers l'histoire des Hommes et de leurs idées, sur la conscience. Dans la pratique clinique, nous prétendons bientôt les résumer en deux échelles d'évaluation, deux dimensions synthétiques, quatre ordres simples puis trois questions que nous posons à nos patients, pour inférer, dans un jugement souvent arbitraire, qu'ils sont – pour nous – d'un bord ou de l'autre du monde de la conscience : ouvrir les yeux ! serrez-moi la main ! dites oui ! prenez cet objet ! comment l'utilisez-vous ? quel jour sommes-nous ? qui est le président de la République ?

Il est trop tard pour changer une pratique devenue routinière (le faut-il ?) mais pas encore pour revenir aux sources de cette disparité entre la complexité extrême, le maquis terminologique – et, parfois, l'obscurité phénoménologique – et la grande simplicité qu'il y a à dire si autrui est conscient, dès lors qu'il n'a pas de lésions cérébrales dissociant des dimensions de la conscience dont la synchronie est, habituellement, gage d'évidence. Alors que nous savons d'un seul coup d'œil que la personne qui somnole devant nous sur un banc, se redresse à notre approche, nous regarde et nous salue au moins bruit, il nous faut des trésors d'ingéniosité pour définir sur la même personne dans un lit, lorsqu'elle ouvre les yeux péniblement après une forte stimulation puis nous regardera distraitement dans les yeux 2 fois en 10 minutes, est peut-être bien, en fait, « un peu » consciente. Il faut admettre qu'il s'agit, entre ces deux extrêmes, d'un seul processus. Il faut apprendre l'indulgence face à nos évaluations cliniques qui nous semblent si pauvres car ces deux attitudes n'ont qu'une différence de degrés dans leur rapidité du traitement de l'information, et pas toujours de nature dans la qualité de l'information obtenue.

Pour essayer de mieux cerner le problème sans le résoudre, et avant de l'oublier presque tout à fait dans les analyses même de la thèse (qui porteront plus sur les fluctuations des états du corps y compris entre des phases où les sujets ne sont pas conscients), nous allons essayer de donner des éléments de réflexions à propos de 3 questions théoriques :

Qu'appelons-nous « conscience » ?

Est-ce que plusieurs formes de conscience coexistent en s'imbriquant ? La conscience est-elle unique, singulière et indivisible, comme un phénomène de tout ou rien ? Ou bien, s'il n'existe qu'une seule forme de conscience, peut-elle connaître différents degrés ?

Enfin pour revenir à notre questionnement scientifique, quel est le corrélât neuronal de la conscience ? (ce qui est appelé « Neural correlate of consciousness » dans la littérature anglo-saxonne)

1) Qu'est-ce que la conscience ?

Donner une seule définition de la conscience serait déjà prendre parti. Nous proposons donc de faire tout le contraire. Nous allons en donner plusieurs sans les hiérarchiser mais en essayant, très succinctement, de les mettre en perspectives.

Au-delà de cette introduction, dans toute la suite de cette thèse, nous ne parlerons plus – directement – de philosophie. Nous évoquerons les deux dimensions d'un diagramme synthétique qui a été proposé dans les années 2000 par une équipe de recherche clinique liégeoise travaillant sur le réveil pathologique du coma (et décrivant nécessairement la conscience à cette aune¹⁰).

La définition des états de conscience comprend ainsi une dimension d'éveil (« Wakefulness / Arousal / Level of consciousness ») et de contenu de conscience, en restant assez vague sur ce que cela comprend des notions antérieures (« Awareness / Content of consciousness »). Concomitamment à cette description, une nouvelle gradation des états cliniques des patients a été proposée¹¹, depuis un état historiquement décrit comme végétatif vers l'état de conscience minimale puis vers la sortie de cette conscience minimale. Ce dernier serait équivalent à la complète récupération de la conscience, exprimée modestement par la manipulation fonctionnelle d'objets (utilisés comme outils) ou la communication, verbale ou non-verbale. Le cadre empirique de cette définition pose en fait des problèmes théoriques : où se situe le seuil de la conscience dans cette gradation ? La conscience reviendrait-elle par étape, un peu plus à chaque palier mais avec des changements qui demeureraient « discrets » ? Ou bien reviendrait-elle « quelque part dans le continuum des états de conscience minimale-en-chemin-vers-le-maximum » ?

Or, une longue tradition philosophique discute un tel continuum. Elle a par exemple été formulée par Thomas Nagel en 1974 dans sa proposition séminale « What is it like to be a bat? » (In Philos. Rev. 83, 435–450) qui – dans le même mouvement remettant en cause le réductionnisme de la conscience à la matière qui la détermine – pose sa singularité :

« According to the standard conception of consciousness, a creature is conscious if and only if it possesses a subjective point of view. Arguably, the property of having a subjective point of view is not gradable – it cannot come in degrees. » Thomas Nagel

Toutefois, ces définitions cliniques sont peu contestées car les catégories proposées d'après ces traits comportementaux sont fluctueuses en termes de diagnostic et de pronostic^{12, 13}. Aussi, pour éviter d'avoir à résoudre préalablement les questions théoriques, certains auteurs ont proposé de conserver ces dimensions, les scores qui les évalue et les frontières entre les catégories qui en découlent, mais d'en changer l'interprétation pour fournir une sémantique plus adéquate⁴. Il a été en particulier proposé que le terme polémique de MCS (Minimally

Conscious State) soit remplacé par son anagramme CMS (Cortically Mediated State⁴). Cela implique que la conscience soit associée à l'étape suivante, lors d'un point de passage singulier « au-delà des doutes » de ce caractère minimal.

C'est le critère de jugement que nous avons fait le choix d'utiliser pour définir le retour à la conscience de ceux qui l'ont perdu. Ce qui n'interdit pas – voire nous oblige – à voir comment nous en sommes arrivés là.

a. En philosophie

Revenir aux sources...

Sans faire référence au sens commun, mais en nous retournant vers ce qui constitue une culture commune, voici ce à quoi nous avons été formés pour évoquer la conscience. Je prendrais pour exemple les notions simplement posées dans le premier chapitre d'un livre de philosophie de terminal du début du siècle (Philosophie, Terminale S, Ed. Nathan, 1999).

On y a appris que la conscience venait du latin *cum-scientia*, que l'on peut traduire par « savoir ensemble » ou « assembler le savoir » de ce qui se rapporte à la connaissance de l'objet par le sujet. Dans la conscience de soi et de ses états internes, l'objet est la vie intérieure elle-même, qui est la matière même de la réflexivité, une forme de conscience « au carré » : d'une part la conscience de soi, d'autre part la méta-conscience de soi (du soi-pensant). Toutefois, cette étymologie ne dit rien de son usage ancien qui était limité aux concepts de la conscience morale (se prendre soi-même pour témoin de la vertu de ses propres actions, ou de leur faute, forme de conscience que nous n'évoquerons pas ici car elle serait par trop hors sujet).

Ce n'est qu'avec le développement de la philosophie moderne vers les XVI^{ème} et XVII^{ème} siècle qu'un sens moderne se rapportant à la conscience psychologique est advenu, en se rapprochant du sens de la « consciousness » anglo-saxonne.

Revenir à cette base culturelle nous fait surtout (re)découvrir le pêle-mêle des définitions superposées, modifiées par chaque génération dans l'histoire de la pensée voire par chaque auteur, des attributions rétrospectives par les traductions des concepts modernes sur des écrits issus d'époques où le terme n'était pas employé. Le tout crée le sentiment que beaucoup d'attributs philosophiques ont déjà été prêtés à ce concept de « conscience ». Et que, avec un peu de mauvaise foi, il suffit de trouver la bonne référence pour justifier une position, et qu'il convient, au final, d'adopter simplement la définition *ad hoc* (voire de l'amender soi-même) pour forger un nouveau concept acceptable.

La description de la conscience comme réflexivité tient une grande place dans cette prédeutique. Ainsi, pour la conscience de soi, on apprend ainsi aux élèves que :

« Prendre conscience, c'est nous apercevoir de ce qui se passe autour de nous, mais c'est aussi s'apercevoir de ce qui se passe en nous ».

« Être conscient, c'est prendre la mesure de... en faisant retour sur moi-même à propos de mes propres réactions »

« Pour Descartes, la conscience est identifiée à la pensée »

« Savoir, c'est savoir que l'on sait (Alain) »

« La seule façon d'exister pour la conscience, c'est d'avoir conscience qu'elle existe (Sartre) »

Mais la conscience est aussi tendue vers autres chose qu'elle-même, projection vers le monde. Aussi des attributs complémentaires apparaissent, qui sont ceux de l'intentionnalité. C'est ce qui pose les bases de la phénoménologie, en tant qu'étude des phénomènes liée à la perception du monde extérieur par la conscience.

« Toute conscience est conscience de quelque chose (Husserl) »

« Connaître, c'est s'éclater vers, s'arracher à la moite intimité gastrique pour filer, là-bas, par-delà soi, vers ce qui n'est pas soi, là-bas, près de l'arbre... (Sartre) »

« Prendre conscience du monde, c'est poser le monde comme objet, en face du sujet que je suis »

« La conscience nous sépare du monde et de nous-même »

« Connaître un objet, ce n'est pas l'absorber mais s'ouvrir à lui, y prêter attention ».

« Chez Sartre, les choses sans conscience sont en soi car elles ne sont que ce qu'elles sont. L'homme, qui est conscience de ses propres états de conscience, est pour soi, ce qui le conduit à ne jamais coïncider avec lui-même »

« Toute conscience est comédie »

Ainsi, en retournement de la vision cartésienne, une position extrême liée à cette extériorisation de la conscience va jusqu'à nier sa capacité de réflexivité, puisque la conscience ne serait qu'ouverture au monde :

« La conscience de soi subsistant indépendamment d'un état particulier de conscience est une illusion »

« Le moi ne peut jamais porter un regard réflexif sur ses propres états, car il n'a pas de dedans »

Mais définir la conscience peut aussi se faire par la négative : la thématique de l'inconscient ou du non-conscient est alors crucial :

« La conscience claire ne s'attache qu'à un petit nombre de nos attitudes »

« La conscience remplit une fonction de sélection »

« La conscience est au service de l'adaptation biologique pour résoudre un problème qui ne peut pas l'être par l'habitude »

« Si Conscience signifie mémoire et anticipation, c'est que conscience est synonyme de choix (Bergson) »

« Être conscient, c'est chercher la meilleure solution d'un problème »

« La conscience est liberté »

« La conscience est synthèse, unification du réel »

« L'inconscient est ce moment où la conscience échoue à lire en nous comme dans un livre ouvert »

Enfin, on voit – étonnement – déjà poindre des débats qui occuperont la suite de notre exposé :

L'aphorisme « La conscience est liée au présent, au réel, à l'action » fait clairement référence à l'énaction de Varela sans la nommer.

La question de la quantité de conscience est proposée par Bergson :

« Quels sont, d'autre part, les moments où notre conscience atteint le plus de vivacité ? Ne sont-ce pas les moments de crise intérieure, où nous hésitons entre deux ou plusieurs partis à prendre, où nous sentons que notre avenir sera ce que nous l'aurons fait ? Les variations d'intensité de notre conscience semblent donc bien correspondre à la somme plus ou moins considérable de choix ou, si vous voulez, de création, que nous distribuons sur notre conduite. » (In L'Énergie spirituelle, 1919)

Enfin, le glossaire choisit de ne pas se mouiller. Se faisant, il introduit au même niveau les notions de conscience phénoménal et d'accès : « Conscience : connaissance plus ou moins nette qu'a l'esprit de ses rapports au monde et à lui-même. On distingue la conscience spontanée, par laquelle nous considérons simplement ce qui se passe en nous et hors de nous, et la conscience réfléchie, qui désigne le retour (ou ré-flexion) de notre esprit sur lui-même, sa conscience de soi. »

Enfin, dans une optique que l'on reconnaît comme très cartésienne (et très peu scientifique/matérialiste avec le recul du temps et la connaissance la « biologie de la conscience » forgée par Edelman), le rôle du corps est évoqué sans envisager à aucun moment les bases neuronales de la conscience :

« Tout ce qui, en moi, échappe à la conscience appartient donc à cette partie de moi qui n'est point pensée, à savoir mon corps »

« Le mot inconscient renverrait donc au corps, à des mécanismes physiologiques comme le sont la respiration et la digestion »

Prenons acte à ce stade que mesurer les cycles de vigilance et les rythmes circadien comme nous le proposerons, n'est peut-être – modestement – qu'une autre façon de mesurer un mécanisme physiologique tout à fait inconscient. L'enjeu de cette thèse sera de démontrer que tous inconscients qu'ils soient, ces déterminants peuvent être des conditions même de la conscience – et jusqu'à la conscience réflexive. Et qu'il n'y aurait pas d'objet – ni de matière – pour projeter ou causer ces spéculations s'il n'y avait pas d'abord un cerveau co-évoluant dans un corps, adapté à son environnement.

... pour améliorer un diagramme trop simple

« Abondance de biens ne nuit pas »... C'est à voir ! Car cette abondance de définition et d'attributs, fait face à la relative pauvreté des concepts utilisés dans la pratique clinique. Par exemple, quand un médecin indique que le patient est conscient, que sous-entend-t'il ? Que le score de Glasgow est à 15, c'est à dire qu'il indique implicitement qu'être conscient c'est « ouvrir les yeux spontanément, serrer la main et le lever le pouce, donner la date du jour ».

Comme évoqué dans l'incipit, même dans la recherche clinique, les diagrammes en deux dimensions proposé par le groupe de Laureys dans plusieurs versions successives^{10, 14} et présentés ci-dessous de manière plus complète (Figure 1, Figure 2) (<https://web.stanford.edu/group/maciverlab/Conscious.html>) peuvent sembler pauvres par rapport à la conscience philosophique.

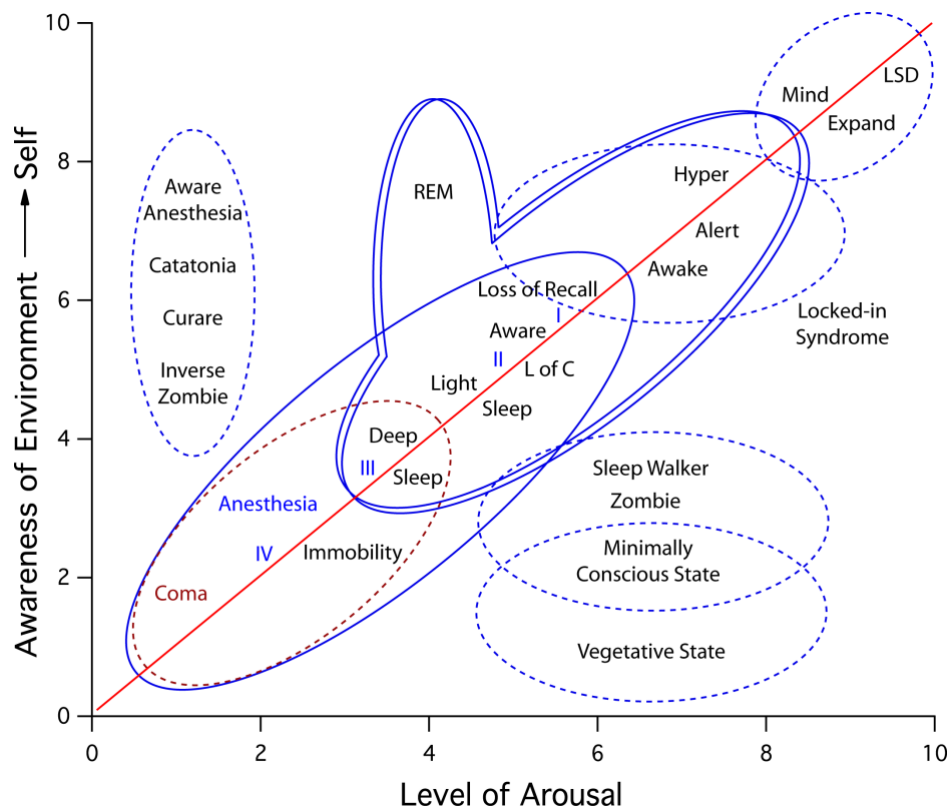


Figure 1 : Illustration des différentes dimensions de la conscience, comprenant le contenu de conscience et le niveau de vigilance (d'après les travaux du groupe de S. Laureys)

Non pas que les deux dimensions, de niveau de vigilance (« Level of Arousal/Wakefulness ») et de contenu de conscience (« Awareness of the environment and of the self ») ne soient pas suffisant pour démembrer efficacement les cas pathologiques ci-dessous, dans les formats les plus complexes ou dans les versions antérieures plus simples, (comme ci-dessous d'après¹⁰, encore repris par¹⁵). Mais elles peinent à couvrir tous les champs d'application de la conscience philosophique.

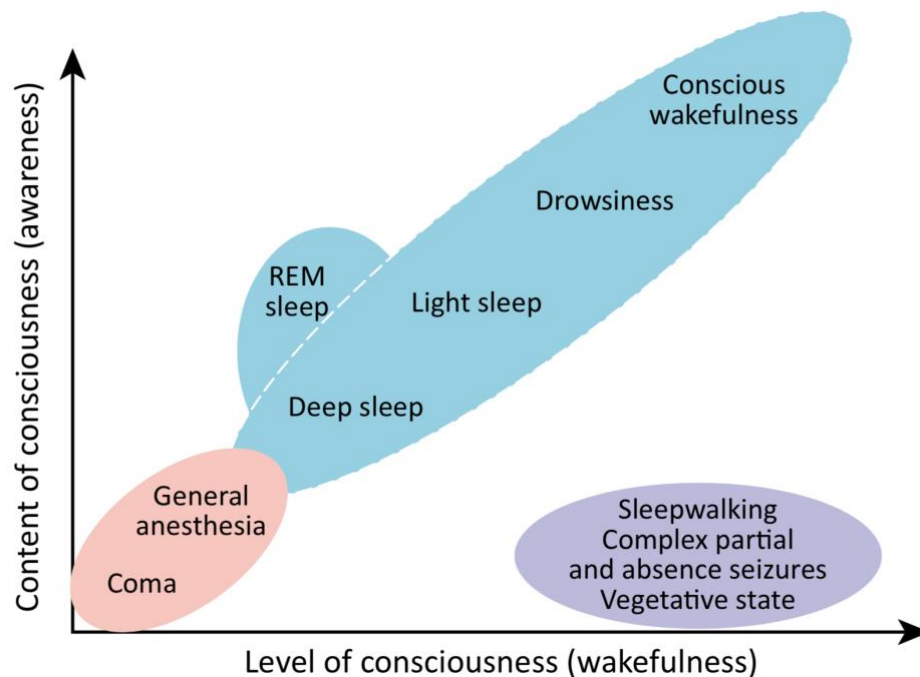


Figure 2 : Représentation simplifiée des dimensions de la conscience, comprenant toujours le contenu de conscience et le niveau de vigilance (d'après les travaux du groupe de S. Laureys)

On peut noter toutefois que l'introduction de deux possibilités de « awareness » laisse la place à quelques distinctions philosophiques. Pour la partie « awareness of the environment », on fait manifestement appel à la conscience perceptive. Ce qui, indirectement suppose des représentations mentales intentionnelles (en rapport avec la conscience « de quelques chose ») dont le contenu a des propriétés qualitatives (en rapport avec la conscience phénoménale). Pour la partie « awareness of the self », on fait au contraire appel au monde interne, personnel. Cette « conscience de soi » représente une certaine forme d'attention portée à soi-même (au niveau physique, mental, émotionnel) dans un degré supérieur de réflexivité et de cognition.

Notamment, il n'est pas évoqué dans cette définition le degré final de réflexivité : le fait d'être conscient de ses propres contenus de conscience immédiats qui sont rassemblés sous le terme de « métaconscience de soi ».

Pour comprendre pourquoi la pratique médicale a – malgré sa simplification utilitariste liée à une praxis du soin qui doit amender le réel pour être opérante – rarement tort, voici comment les choses se passent – inconsciemment. On ne traque pas la conscience d'un sujet

indépendamment du contexte. Le score de Glasgow ne fait que tester les conditions de possibilité d'une conscience que l'examineur va juger être intrinsèquement liée à l'individu qu'il examine parce qu'il a reconnu, par des caractéristiques phénotypiques liées à l'espèce *Homo sapiens sapiens* que, comme lui (par le biais de la théorie de l'esprit), il est capable des mêmes capacités cognitives, dès lors que certains prérequis sont présentes : être éveillé, et assez éveillé pour être attentif, et de là être capable d'une présence au monde suffisante pour communiquer, même de manière non verbale. C'est de là que l'on en infère cliniquement qu'un contenu cognitif de conscience d'encore plus haut niveau est probable. Nous ne vérifions pas les capacités intellectuelles de nos voisins de métro. Pourtant, nous le leur prêtons bien volontiers, parce qu'ils ne sont pas arrivés jusque-là par hasard et parce qu'ils sont « comme nous ».

C'est quand il faut commencer à fournir des preuves de capacités qui ne semblent plus évidentes que les problèmes arrivent. C'est ce qui advient chez les patients qui ne présentent plus de signes immédiats de conscience, mais où le contexte lésionnel nous indique que les preuves de la conscience doivent à nouveau être traquées, puisqu'ils n'apparaissent plus tout à fait « comme nous ». Cette application inconsciente de la théorie de l'esprit, par jugement interpersonnel, a été explorée à l'échelle populationnelle et statistique dans une étude récente : il semble que le « wisdom of the crowds » soit parfois bonne conseillère¹³.

Phénoménologie

Il nous faut introduire ce concept car ce courant philosophique étudie spécifiquement les phénomènes comme étant l'expérience vécue du contenu de conscience. Le philosophe Edmund Husserl en est le fondateur classique.

Les philosophes phénoménologistes proposent que le vécu d'expérience consciente est en lien avec les aspects qualitatifs de notre vie mentale. Pour les exprimer, ils expriment ces aspects qualitatifs sous le terme *ad hoc* devenu classique de *qualia*. Ce terme a été utilisé dès la fin du XIX^{ème} siècle par Charles Peirce avant qu'une définition canonique ne soit formulée en 1929 par Clarence Lewis comme les « caractères reconnaissables du donné qui peuvent être reconnus et sont donc une forme des universaux ».

Les auteurs de philosophie ou de neuropsychologie qui ont ensuite employé ce concept l'ont caractérisé par quatre traits fondamentaux : leur nature qualitative, résumée par l'expression déjà présente de Nagel « what is it like ? » pour l'effet que cela fait ; leur caractère privé qui les rend ineffables puisqu'accessibles seulement au sujet de l'expérience ; leur propriété intrinsèque, qui stipule des activités conscientes existantes indépendamment des potentielles relations avec les réalités extérieures ; leur caractère immédiat enfin, en ce qu'ils sont étroitement liés au présent.

Il faut noter que le deuxième point en fait une matière théoriquement non accessible à la recherche, et sera l'objet du « hard problem of consciousness » de Chalmers.

Les représentations mentales conscientes

Ce concept permet de différencier les représentations conscientes et inconscientes et de poser des définitions qui seront utilisées pour la suite.

Elle comprend la *rapportabilité consciente* : être conscient d'une représentation mentale signifie être en mesure de rapporter, à soi ou à autrui, à l'aide du langage ou de manière non verbale, le contenu de cette représentation.

La *stabilité au fil du temps* des représentations mentales conscientes leur permet de se maintenir durablement contrairement à l'inconscient qui ne peut pas être activement réactivé. Leur *capacité à être intégrée* permet de guider l'action (voire enaction) ou de modifier nos comportements. Enfin, ces représentations mentales conscientes peuvent donner lieu à des *comportements spontanés et intentionnels*, et par là, posent la question de la liberté des actions¹⁶.

b. En neuropsychologie

Phenomenal-consciousness et Access-consciousness

En suite directe avec l'introduction de la phénoménologie, le concept de conscience phénoménale (ou *P-consciousness*) avait été définie par Ned Block dans un article séminal¹⁷. Son utilité et ses limites dans le champ d'application des troubles de conscience a été récemment discutée^{4, 18}.

Il proposait d'introduire la question phénoménologique du traitement des *qualia* comme définition d'un type de « consciousness », s'éloignant de certaines caractéristiques de la conscience philosophique classique, celle de la réflexivité et de la rapportabilité. Nous avons vu que, même dans les lieux communs philosophiques, une telle hétérogénéité pouvait naître de la multiplicité des concepts de conscience forgés avec les temps. Mais, le travail de Ned Block a contribué à simplifier l'alternative. Et peut-être à radicaliser des positions en proposant une dichotomie face à laquelle on peut se situer.

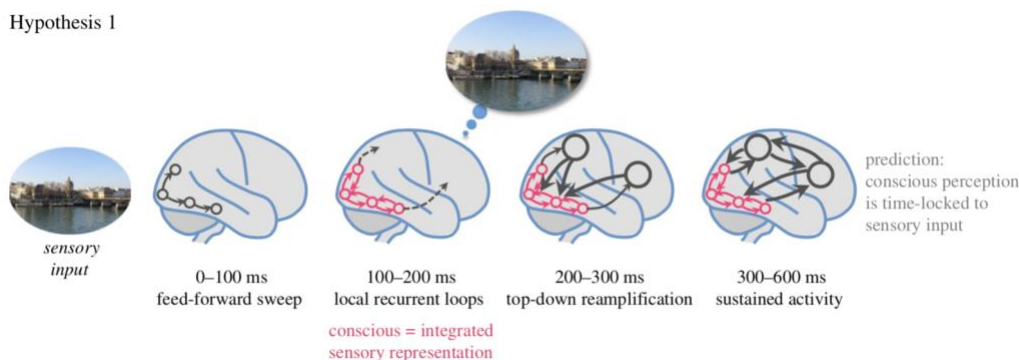
Ainsi, la *P-consciousness* est associée conceptuellement aux *qualia* : en anglais « what is it like » ou « ce que c'est que sentir que c'est une pomme, qu'elle est ronde pleine, brillante, odorante, acidulée et qu'elle désaltère après telle après-midi de chaleur dans tel état mental » (de rédaction de thèse en été, par exemple). En d'autres termes, c'est l'expérience subjective riche, personnelle, unique et indéfinissable qui accompagnerait toute activité mentale consciente. Le contenu de cette expérience est la perception sensorielle (à l'hypothèse de phénoménologie cognitive près, qui propose que les éléments cognitifs et non seulement les

expériences sensorielles sont aussi des qualia). La *P-consciousness* peut être « conscience de » mais pas nécessairement, pour Ned Block.

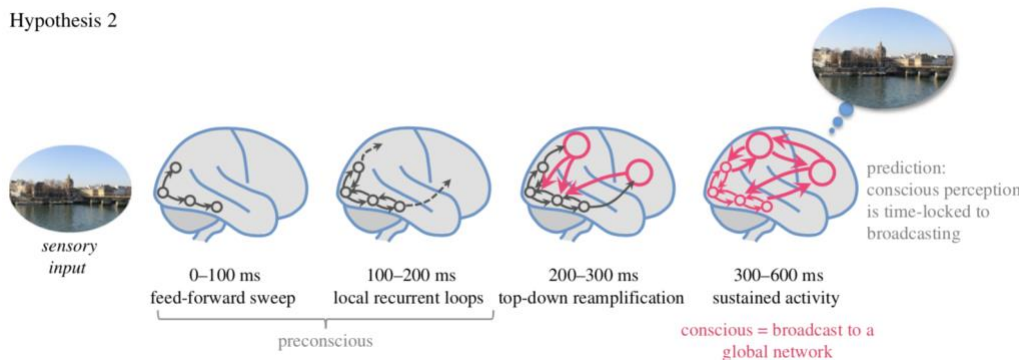
Il faut rappeler que Ned Block faisait débiter son raisonnement dans le champ de l'interprétation de la vision aveugle de patients ayant des lésions postérieures pouvant être responsable de cécité corticale, et non au processus de trouble de la conscience dans le sens du coma, qu'il évoque peu et qui peut rendre difficile nos inférences dans cet autre champ scientifique. Ainsi la question initiale de Ned Block était liée au fait que ces patients pourraient présenter des réponses statistiquement adaptées en cas de présentation d'un stimulus sans avoir la possibilité de rapporter qu'ils avaient vu le stimulus. Ned Block s'oppose à l'idée que ce cas présenterait une dissociation entre une expérience consciente qui ne pourrait être rapporté dans ses qualia mais une disponibilité pour l'action de l'*A-consciousness* qui serait respectée. L'auteur pose donc ses nouvelles définitions pour affirmer que dans le cas de la vision aveugle, les deux formes de conscience sont bien abolies.

Sur le plan neurobiologique, et en particulier neurophysiologique, elle serait en rapport avec le niveau local d'intégration de l'information (comme représenté en Figure 3 dans une illustration issue d'un article de Claire Sergent¹⁹) au sein du substrat physique de conscience

Hypothesis 1



Hypothesis 2



(équivalent au *Neural Correlates of Consciousness* de la littérature anglo-saxonne²⁰).

Figure 3 Illustration issue de Sergent et al. (2018) illustrant les deux principales hypothèses sur le traitement temporel de l'information consciente avec une hypothèse « précoce » dans laquelle la prise de conscience se ferait localement alors que pour l'autre hypothèse elle ne se ferait que tardivement à l'étape de transmission par broadcasting dans l'espace de travail global.

Pour être dichotomique, cette opposition doit avoir une alternative. On peut résumer grossièrement la controverse en disant que la *P-consciousness* s'opposerait conceptuellement à l'*A-consciousness* (pour access-consciousness ou conscience d'accès) qui serait la

« bonne vieille » conscience philosophique du *cogito*, à la fois réflexive, rapportable et tourner vers le monde.

Comportementalement, l'*A-consciousness* serait associée à toute capacité de partage de la subjectivité d'un contenu conscient, qui est bien différente de la capacité à l'exprimer à un tiers. Car la conscience n'est pas juste une capacité de verbalisation de sa propre pensée par le « Je de l'enfant qui se pense », comme l'introduisit Kant (Cf. en page 41).

Dans ce cas, le contenu d'une expérience rapportée par l'*A-consciousness* a les propriétés d'une représentation : elle est nécessairement « conscience de » - transitive. Elle peut donc être tout ce que nous faisons du fait d'être « conscient de » : pour en observer intérieurement la pensée (« c'est un stylo, cela me rappelle l'école, la classe de Mme X, quand j'ai appris à l'utiliser un jour de septembre, il pleuvait dans la cours pleine de feuilles mortes »), pour le rapporter verbalement (« oui c'est un stylo que vous me présentez »), pour le rapporter non verbalement (« regarder le stylo, puis le téléphone, puis à nouveau le stylo, quand on me le demande »), pour agir sur l'environnement sans passer par une étape de rapportabilité au profit de l'action (« ne rien dire sur le stylo, mais le prendre, le mettre en place, sortir la point voire commencer à écrire »).

Cette *A-consciousness* serait associée aux preuves « d'accès » de l'expérience « conscientisée » à d'autres modalités de traitement que la seule intégration sensorielle, multisensorielle, expérientielle (la *P-consciousness*) par une étape de *broadcasting* de ce « signal » au sein du *Global Neuronal Workspace*. Plusieurs synonymes ont été proposés, dont la *self-consciousness* ou encore la *monitoring-consciousness*.

Place de l'attention

On peut synthétiser différemment ces deux formes de conscience en faisant appel à cette notion classique des neurosciences : l'attention. Il est alors possible rapporter ces deux types de conscience aux définitions antérieures proposées par William James : l'*A-consciousness* serait « consciousness with attention » qui permettrait au sujet de devenir « *conscious* », alors que dans la *P-consciousness* serait une « consciousness without attention », dont le sujet ne serait que « *aware* ». Il a toutefois été démontré que l'attention à un stimulus n'est pas nécessaire à la prise de conscience de ce stimulus dans certaines formes de perception²¹.

L'attention a deux aspects distincts¹⁶. L'attention volontaire est initiée par un processus *top-down*, i.e. elle est générée par notre volonté. Ainsi des pensées ou des émotions deviennent disponibles en y portant attention. L'attention détournée est provoquée par des indices sensoriels de manière *bottom-up* depuis des relais de traitement en charge de détecter les stimuli relevant dans le contexte pour réorienter champ attentionnel, le cas échéant. Les corrélats neurophysiologiques et anatomiques de l'attention seront développés dans le chapitre sur la bande Alpha (Cf. en page 60).

Conscience singulière, qualitative contre conscience quantitative

La citation liminaire de Thomas Nagel qui proposait que « la conscience ne vient pas par degré » a été largement interrogée par les autres penseurs : la conscience est-elle un processus de tout ou rien dichotomique : elle est présente ou n'est pas ? Si elle est multiple, comment passe-t-on d'une étape à l'autre ? A quoi correspondent ces degrés de conscience ? Sont-ils quantifiables ?

Pour Ned Block et la tradition phénoménologique dans laquelle s'inscrit Thomas Nagel, il existe bien une différence de nature entre la présence ou l'absence de *qualia*. Quand le *qualia* est présent, le sujet est selon la définition de William James immédiatement « aware ».

A l'opposé, le philosophe Daniel Dennett propose une différence de degrés, permettant une séparation quantitative entre les états conscients se basant sur les notions de richesse de contenu et de degré d'influence. Les conséquences neuroscientifiques de cette hypothèse semblent être actuellement reprise par les quantifications prédites de « structure conceptuelle » dans les travaux de Tononi et de son *information integration theory*²².

C'est sur les modalités dont les expériences deviennent effectivement conscientes que les visions de Ned Block et de Daniel Dennett continuent de s'affronter : soit que les « *qualia* » de la *P-consciousness* deviennent conscients par tout ou rien, soit que les « multiple draft » de Dennett doivent jouer des coudes pour se confronter entre eux et, par sélection du contenu le plus riche et le plus influent, remporter la première place dans la représentation consciente d'un instant du flux de conscience.

Par contre, la possibilité d'inférer depuis ces mesures de quantité d'expérience un degrés de conscience globale est réfutée dans les positions contemporaines¹⁵. En effet, seuls les états locaux à l'intérieur du système seraient mesurables. Mais l'état du système lui-même (comme conscient ou non) resterait un élément singulier, par lui-même non quantifiable.

c. En neurosciences

La recherche des corrélats biologiques permet de poser ici le « hard problem of consciousness » de Chalmers²³. Il a été pensé comme l'incapacité qu'il y aurait à passer, pour la conscience phénoménale, de la phase conceptuelle à la phase biologique, par un obstacle épistémologique lié à :

« an inability to explain in scientific terms the phenomenal "feel" of conscious experience because, unlike the subjects of other scientific accounts, phenomenal experience entails a first-person point of view, and the suggestion is that it cannot be explained by scientific means. Qualia, the felt contents of consciousness, are therefore concluded to be possibly beyond scientific explanation. »²³

On note toutefois que le « *possibly* » assure une voie de retraite en cas de découvert d'un tel substrat.

L'existence de ce « hard problem » est en lien avec la distinction entre *A-consciousness* et *P-consciousness*. Il existerait dans le premier cas des « problèmes faciles » et dans le second un « problème difficile ». Pour Chalmers, le plus difficile est donc de déterminer pourquoi le traitement conscient de l'information parvient à intégrer une expérience subjective et comment l'activité neuronale la construit (l'incarne). L'argument est donc épistémologique : la conscience phénoménale peut exister mais son étude se trouverait en dehors du champ scientifique.

Edelman, tenant d'une recherche systématique des substrats biologiques de toute conscience, en avait déjà fait la critique :

« Once one recognizes that qualia cannot be causal but correspond to internal discriminations that are reliable correlates of underlying causal neural mechanisms, the hard problem as a barrier to scientific explanation disappears. If qualia as discriminations are entailed in behaving agents by the Dynamic Core, in the absence of pathology that entailment is reliable and consistent. »²⁴

Information integration theory

Cette théorie prétend actuellement – et avec le plus de force – donner un cadre théorique à la recherche de ce corrélat et fournir les outils mathématiques pour prédire une validation empirique de la proposition suivante : « Le contenu de conscience est mesurable quantitativement ».

Cette théorie a été proposée une première fois par G. Tononi en 2004²⁵ puis a été complétée plus récemment²². Elle se place dans une optique d'explication des processus physiologiques qui font suite aux activations corticales primaires, mais sont en deçà de la dimension cognitive (telle que le jugement ou les réactions motrices préparant l'action, qui seraient le fait de la conscience d'accès).

Sans parler toutefois ouvertement de *P-consciousness* (peut-être car les auteurs de cette théorie se réfèrent à des aspects quantitatifs de conscience de Daniel Dennett, donc clairement dans une tout autre tradition que celle de Ned Block), la théorie introduit la notion de mesure objective de quantité mais aussi de qualité de conscience.

La compréhension de cette théorie requière un certain nombre de définitions qui lui sont propres. L'architecture de la théorie est construite sur des caractéristiques de la conscience, basées sur des axiomes et d'où découlent des postulats.

Pour la propriété « Intrinsic existence », l'axiome est que chaque expérience consciente existe depuis une propre perspective intrinsèque. Le postulat est que le substrat physique de conscience doit avoir « un pouvoir de cause à effet sur lui-même ».

La propriété « Composition » a pour axiome que la conscience a une « structure » et pour postulat que ses parties doivent avoir « un pouvoir de cause à effet » au sein de l'ensemble.

Les propriétés « Information » et « Intégration » ont pour axiomes que « la conscience est respectivement « spécifique » et « unitaire ». Cela implique les postulats que le pouvoir de cause à effet du substrat physique de la conscience doit être dans le même temps « spécifique » et « irréductible ».

La dernière propriété d'« Exclusion » a pour axiome que la conscience est « précise » et pour postulat que le pouvoir de cause à effet doit aussi être « maximisé » pour assurer cette précision.

La théorie a ensuite ses propres propriétés. La principale est la suivante : il existe une équivalence entre plusieurs facettes de « l'information integration theory » : l'expérience vécue (qui est souvent et de manière indistincte appelée « conscience » par les auteurs) est équivalente à la « structure conceptuelle » de la théorie. Le « substrat physique de la conscience » est le fondement biologique (mécanique) de cette structure.

Le contenu de cette conscience/expérience (ou conscience expérientielle ou conscience phénoménale, car les auteurs se rapportent parfois à ce concept sans faire de manière claire une équivalence entre leur théorie et la notion philosophique) est une mesure qualitative de la conscience. Pour éviter les traductions approximatives, cela correspond à « which particular way the system exists for itself ». En terme phénoménologique, cela rappelle le concept de *qualia* : ce que l'expérience fait ressentir « how the experience feels, or what it is like to be the complex X in its current state Y ».

Au niveau théorique, le *qualia* renvoie à la forme de la structure conceptuelle (le groupe de concepts qui sont reliés entre eux). Chacune des formes que peut prendre la structure correspond à une expérience unique. Au niveau mécanistique, chaque forme a son propre « substrat physique de conscience ».

Dans une forme de syncrétisme entre les approches philosophiques qualitatives et quantitatives de la conscience, ce que les auteurs appellent alternativement la quantité de conscience (« consciousness ») ou d'expérience (« experience ») voire même niveau de conscience (« level of consciousness ») dans leur conclusion correspond à la question « how much the system exists for itself ». Autrement dit : combien de conscience existe-t-il de ce *qualia* ? Pour le mathématiser, ils proposent de faire correspondre à chaque « structure conceptuelle qualitative » une valeur numérique non négative appelée Φ_{\max} dite « intrinsic irreducibility » pour la structure. A l'échelle du concept qualitatif constituant la structure

conceptuelle, une autre valeur numérique dite ϕ_{\max} indique la part de la distinction phénoménale de ce concept au sein de l'expérience globale.

Si chacun des *qualia* dont nous aurions la conscience phénoménale est associé à une valeur, comment expliquer que nous ne sommes pas conscients en même temps de plusieurs *qualia* ? La simple expérience subjective des auteurs leur indiquant le contraire. Dans une analogie possible avec la *Multiple Draft Theory* de Dennett, ils proposent une forme de « course quantitative » entre les structures conceptuelles : chacune étant « notée » par son Φ_{\max} , on peut alors les ordonner. Le substrat physique de conscience associé à la structure conceptuelle classée première est celle qui « remportera » l'accès à la conscience. Notre flux de conscience rapportable (« person's day-to-day stream of consciousness ») est la succession des complexes classés comme majeurs en fonction des fluctuations de leur Φ_{\max} respectifs.

Quand bien même nous ne la critiquerons pas ici d'un point de vue conceptuel, plusieurs éléments peuvent être discutés dans cette théorie. Sa principale limite serait que l'on n'arrive pas être certain d'avoir compris son objet. En effet, nous avons déjà souligné au fil des définitions qu'y étaient employés les termes EXPERIENCE et CONSCIOUSNESS indifféremment dans plusieurs sections...

*« It will then be essential to test the prediction that any manipulation that affects the PSC at the spatio-temporal grain of maximum intrinsic cause-effect power should affect **experience**. »²²*

*« The fundamental identity of IIT states that the quality or content of consciousness is identical to the form of the conceptual structure specified by the PSC, and the quantity or level of **consciousness** corresponds to its irreducibility (integrated information Φ). »²²*

Cette équivalence n'est en particulier pas explicitée dans cette version plus récente de la théorie²², alors même que dans la section « Integration » du papier *princeps*, il était alors bien indiqué « account for the presence of conscious experience »²⁵. En d'autres termes, il est probable que cette théorie remplisse de manière adéquate le « explanatory gap » évoqué par Block pour justifier le concept théorique de *P-consciousness*¹⁷. Il n'avait alors qu'un corrélât putatif de connectivité à haute fréquence intra-corticale dans la bande gamma. Or, il faut admettre qu'avec un recul de 20 ans, la base théorique offerte par l'IIT et le corrélât neuronal qui lui est proposé semble plus assise sur les faits qu'alors pour expliquer « how a three-pound organ with the consistency of tofu exudes the feeling of life »²⁶.

Toutefois, en n'explicitant pas cette différence entre « experience » et « consciousness », la théorie prête le flanc à une critique radicale¹⁵. En effet, sa mesure quantitative qui ne devrait s'appliquer qu'à un « local state of conscience » phénoménal semble glisser vers une mesure fonctionnelle d'états globaux de conscience : elle définirait à la fois la conscience comme « oui/non » et comme « plus ou moins ». Ainsi, la PCI (*perturbational complexity index*)

utilisée comme mesure de la quantité de conscience prédite par cette théorie²⁷ serait à interpréter comme une version quantitative non pas de conscience locale mais de conscience globale.

« Although global states of consciousness clearly exist, there are serious – and perhaps even fatal – problems with treating such states as involving changes in a level of consciousness. If the notion of a level of consciousness has no sound basis, then it is unclear whether even highly sophisticated attempts to measure it or develop theories of it will be successful. »

« One person can be conscious of more objects and properties than another person, but to be conscious of more is not to be more conscious. »¹⁵

Il faut enfin noter que le caractère complet de cette théorie ne néglige pas la question des « conditions de base » du système cérébral qui assure la mise en place des fonctions « expérientielles » de plus haut niveau. Ces conditions comprennent les effets des neuromodulateurs et des stimulations externes qui maintiennent le système (de vigilance ?) dans un état dit « d'excitabilité adéquate ». Cette anticipation théorique clairement explicitée se trouve être un grand renfort pour faire le lien avec notre thèse, qui propose de rapprocher – à défaut d'unifier – dans une description dynamique des changements de vigilance, l'intrication qu'ils peuvent avoir sur la modulation du contenu de conscience.

Nous aborderons plus loin les preuves empiriques apportées par les tenants de cette théorie dans la partie sur les corrélats neuronaux de cette théorie.

Pour conclure, on peut noter qu'elle a fait l'objet d'une critique épistémologique assez semblable à celle que posait Chalmers avec son « hard problem » pour la *P-consciousness* en général. Mais en utilisant un argument spécifique à la construction de la relation cause-effet²⁸. Cet argument de retournement propose que toute théorie posant une équivalence entre une structure causale et la conscience (i.e. l'IIT de Tononi mais aussi la *Recurrent Processing Theory* de Lamme²⁹) peut être sous la menace d'un « unfolding argument » car elle repose sur l'unidirectionnalité de la relation *feedback* dans le système. Or, il est théoriquement possible d'après certains théorèmes de la théorie de la computation, d'inverser la relation causale. Cette fragilité intrinsèque n'invalidé pas définitivement les théories causales mais quand elle ne les invalide pas, elle les rend infalsifiable, ce qui les fait sortir du domaine scientifique

« Therefore, EITHER causal structure theories are falsified (if they accept that unfolded, feedforward networks can be conscious), OR causal structure theories are outside the realm of scientific inquiry (if they maintain that unfolded feedforward networks are not conscious despite being empirically indistinguishable from functionally equivalent recurrent networks). »²⁸

Le Global neuronal workspace

Cette hypothèse que nous appellerons par la suite « GNW » a été proposée par Baars dès les années 1990. Elle a trouvé un certain consensus auprès de la communauté scientifique en étant développée ensuite par cet auteur ainsi que dans le champ des neurosciences par le groupe de Stanislas Dehaene au Collège de France^{30, 31}.

Ce modèle repose sur l'existence de deux subdivisions anatomo-fonctionnelles distinctes, des circuits cérébraux périphériques et spécialisés (à l'origine des représentations mentales inconscientes) et un réseau central étendu et interconnecté, qui est ce fameux « espace de travail global conscient » (Figure 4). Dans la perspective des représentations mentales citées plus haut, elle se place à un niveau supérieur de métacognition : à chaque instant, son contenu serait la représentation mentale dont nous faisons l'expérience consciente¹⁶.

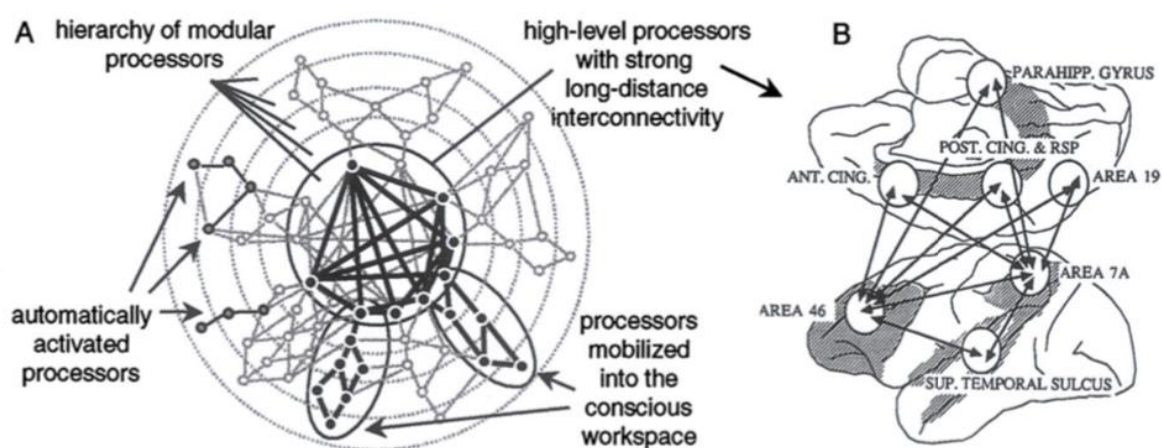


Figure 4 issue de Dehaene, Naccache et al. (2001): « Substrats neuronaux de l'espace de travail conscient (ou « conscious workspace »). A) Représentation symbolique de la hiérarchie des connexions entre des processeurs cérébraux (chacun représenté par un cercle) (d'après Dehaene, Kerzberg & Changeux, 1998). Les hauts niveaux de hiérarchie seraient caractérisés par des interconnexions de longue distance et formant un espace de travail global conscient (le « global neuronal workspace »). Une amplification de l'état d'activité de cet espace de travail, conduisant plusieurs processeurs périphériques vers un pattern d'activation cohérent à l'échelle du cerveau, pourrait coexister avec l'activation automatique de plusieurs chaînes de processeurs locaux à l'extérieur de cet espace de travail (cercles gris sur le schéma). B) Possibles substrats anatomiques pour cet espace de travail conscient : un réseau de connexions de longue distance a été identifié chez le singe, comprenant le cortex préfrontal dorsolatéral, le cortex pariétal, le cortex temporal, les aires cingulaires antérieures et d'autres cibles sous-corticales (d'après Goldman-Rakic, 1988).

Ce réseau central unique serait, par l'intermédiaire de nombreuses connexions bidirectionnelles, en communication permanente avec les multiples processeurs périphériques.

Grâce à ses connexions bidirectionnelles avec les processeurs périphériques, le GNW reçoit en permanence les différentes représentations mentales qui ont été élaborées. Mais une seule va occuper le contenu de l'espace de travail global à un instant donné.

« This framework postulates that, at any given time, many modular cerebral networks are active in parallel and process information in an unconscious manner. (...) The long-distance connectivity of these workspace neurons can, when they are active for

a minimal duration, make the information available to a variety of processes including perceptual categorization, long-term memorization, evaluation, and intentional action.»³¹

La prise de conscience se ferait par l'entrée d'une information extérieure, issue d'un processeur périphérique, au sein de l'espace de travail global. Il faut pour cela que le GNW ne soit pas accaparé par une représentation mentale durable. Les périodes de transition entre état sont propices : elles pourraient, comme on le verra plus loin, être contrôlée par des changements attentionnels liés au rythme Alpha.

« We postulate that this global availability of information through the workspace is what we subjectively experience as a conscious state. »³¹

Comme après le choix final de la structure conceptuelle de l'IIT qui aura le Φ_{max} supérieur, une seule des nombreuses représentations mentales inconscientes est sélectionnée pour devenir consciente en fonction de sa pertinence par rapport à l'état mental en cours au sein du GNW, de la familiarité de l'information, de sa saillance ou encore de l'émotion qui y est rattachée.

Les auteurs proposent que la prise de conscience s'associe à une amplification attentionnelle *top-down* depuis le GNW, pour amplifier la représentation mentale inconsciente sélectionnée. Il peut s'agir de perception (en rapport avec la *P-consciousness* ?) ou pour d'autres contenus mentaux comme des éléments mnésiques au niveau des processus hippocampiques ou émotionnelles dans le système limbique (dont l'amygdale). Ce contrôle *top-down* va aussi coordonner les processeurs périphériques reliés entre eux s'ils appartiennent à une même représentation générale, pour en obtenir une version d'emblée unifiée¹⁶.

« An information becomes conscious, however, if the neural population that represents it is mobilized by top-down attentional amplification into a brain-scale state of coherent activity that involves many neurons distributed throughout the brain. »³¹

La synchronisation générale entre le GNW et les régions périphériques va permettre l'accès à la représentation consciente pour une certaine durée.

La défense du concept a en particulier été renforcée dans les dernières années par des arguments neurophysiologiques issus de cette base théorique et qui ont permis de synthétiser un déroulement plausible du décours continu de la conscience, appelé « Stream of consciousness »¹⁹. Il est également renforcé par la fragilité logique des autres théories par le « unfolding argument » évoqué ci-dessus²⁸ qui ne concerne pas les théories qui ne font pas d'équivalence entre structure causale et conscience, comme le GNW.

En résumé, les processeurs cérébraux élaborent des représentations mentales au fur et à mesure du déroulement du « stream of consciousness » grâce à des processeurs dits « de haut niveau » massivement interconnectés entre eux par une connectivité à longue distance avec les autres processeurs de « bas niveau ». Les processeurs périphériques bénéficient d'un mécanisme d'amplification attentionnelle descendant. Le fait qu'une expérience *P-conscious* devienne *A-conscious* serait lié à l'accès à ce réseau global du GNW alors que des phénomènes inconscients seraient traités parallèlement par des processeurs périphériques sans accès au GNW.

Modèle d'intégration-causalité immanent et modèle de théâtre intérieur néo-transcendant

Le dualisme cartésien tient bien sûr une place de choix dans le fond commun culturel que nous avons invoqué en introduction. La démonstration de Descartes avait la force de l'évidence. La perspective de son *cogito* est vertigineuse. Elle nous indique que, pour le sujet conscient, la perception réflexive de sa propre pensée – con-sciente – est la base même de la possibilité de connaissance, qui permet de faire reculer le doute d'une illusion absolue du monde. Mais les conséquences métaphysiques qu'il en a tiré, que résume le dualisme cartésien a déjà été critiqué de son temps par des métaphysiques alternatives. Le monisme scientifique est la version contemporaine de cette opposition. Et il n'existe plus guère de défenseur du dualisme des substances, entre esprit (support de l'activité mentale) et corps (origine du fonctionnement cérébral (relié au niveau de l'épiphyse, comme Descartes le supposait...)).

Il est difficile de mesurer les conséquences conceptuelles que cette approche dualiste a eu sur le cours de la pensée occidentale contemporaine et comment cette doctrine influence encore nos représentations et notre manière de penser scientifiquement les rapports entre le corps et la conscience, en substitution des rapports entre le corps et l'esprit. En effet, Descartes avait la physique adaptée à sa métaphysique : dans un monde qui admettait un Père transcendant qui est extérieur à nous mais qui intervient dans nos vies, pourquoi n'y aurait-il pas eu une substance extérieure à nous qui jugerait nos actions ? Il n'est plus temps d'invoquer une substance immatérielle dans la métaphysique de l'ère neuronale : la transcendance est à l'intérieure.

C'est pourquoi la « théorie représentationnelle de l'esprit » a explicitement intégré cette relation entre dualisme et monisme dans nouvelle approche fonctionnaliste¹⁶. Elle propose un « dualisme des propriétés » qui a été vidé de toute la conception ontologique du dualisme de cartésien. Ce dualisme moderne s'écrit au sein du matérialisme. Comme il ne requiert aucune autre substance que celle de la réalité physique, il reste ontologiquement compatible avec le matérialisme dans lequel se construit la science neurobiologique.

Le monisme matérialiste (dont l'Homme neuronal de Jean-Pierre Changeux a fait une synthèse majeure) propose que les activités neuronales aient les mêmes propriétés que les

activités mentales. Ainsi, toute fonction cognitive n'est que la traduction d'une activité cérébrale, dont il faut s'efforcer de trouver le corrélat neurobiologique.

Le dualisme des propriétés soutient quant à lui qu'il existe une information cognitive *per se*, qui découle nécessairement du fonctionnement cérébral sans y être réductible, bien qu'il n'y ait pas de différence ontologique avec le substrat cérébral biologique.

La différence entre les deux est liée aux conditions de connaissance du plan cognitif : cognition et neurobiologie seraient bien matérielles mais épistémologiquement distinctes, ce qui peut être résumé dans l'aphorisme suivant : les micropropriétés des processus neuronaux ne peuvent pas rendre compte à eux seuls des macropropriétés des processus mentaux.

Le fond de cette distinction est en particulier la critique qu'en a fait le philosophe Daniel Dennett. Il soutient que certaines théories actuelles de la conscience – de filiation computationnelle – ne sont qu'une version cachée du dualisme. Il s'oppose ainsi à la version du théâtre intérieur cartésien qui sera la version d'un matérialisme cartésien – réminiscence intra-cérébrale du dualisme d'essence. Ce théâtre reste un matérialisme car il s'inscrit bien dans le cadre d'un monisme scientifique admettant la seule réalité d'une substance matérielle. La théorie du GNW ne serait que la version neuroscientifique de ce théâtre : la fonction même d'accéder aux neurones du GNW pour en assurer le broadcasting, bien que non localisée ponctuellement dans le cerveau, jouerait le rôle « d'homoncule interne », qui déciderait ce dont, parmi les expériences conscientes disponibles, on « devrait » prendre conscience.

Notamment, cette critique du théâtre est reprise *in extenso* par Tononi dans sa critique des théories alternatives :

« Global workspace theory was initially developed within a cognitive-psychological framework and inspired by the “theater” metaphor: a message would become conscious if it is made accessible to a large audience. »²²

On peut entendre la critique de Dennett. On en peut d'ailleurs avoir le sentiment légitime de sa véracité. En considérant ces alternatives théoriques, l'*A-consciousness* médiée par le GNW semble bien être dotée d'une forme de transcendance « de l'intérieur-même du sujet qui juge de quoi être conscient » (comme le Père des théistes). Par analogie, il existerait une forme immanente dans la conscience, que l'on ne pourrait que vivre sans la rapporter. Ce point peut être rapproché de la position du vitalisme de Bergson qui admettait cette composante immanente à la conscience :

« Il me paraît donc vraisemblable que la conscience, originellement immanente à tout ce qui vit, s'endort là où il n'y a plus de mouvement spontané, et s'exalte quand la vie appuie vers l'activité libre. » (In L'Énergie spirituelle, 1919)

d. Comment penser les rapports entre corps, esprit et environnement

Embodiment et éaction : définitions

Pour placer cette théorie qui occupera une place importante dans notre interprétation des résultats de nos analyses, il convient de la replacer dans le contexte plus général de la théorie représentationnelle de l'esprit. Au sein de la pensée fonctionnaliste évoquée plus haut, cette théorie postule l'existence d'états mentaux intentionnels (c'est à dire que ces états constituent des faits psychiques et non seulement physiques au sens de Franz Brentano). Les représentations mentales sont des objets mentaux qui tiennent lieu d'autres objets réels ou imaginaires.

Ces représentations mentales peuvent être caractérisées de plusieurs manières¹⁶. La vision cognitiviste classique propose que ces représentations seraient des entités cognitives dotées d'une signification se rapportant à un « objet du monde ». Le connexionnisme défend que ces représentations seraient liées à un état neuronal singulier de configuration de connexions acquises par un réseau. L'éaction suggère que, par ces représentations, co-advient une activité relationnelle entre le sujet et l'objet de l'intentionnalité.

« Despite the philosophical fiction of a 'brain-in-a-vat', it is doubtful (even as a thought experiment) that one can 'peel away' the body and the environment as 'external' to the brain processes crucial for consciousness. »¹

Ces catégories posées, la généalogie de ces hypothèses théoriques de relation entre la conscience et le corps (en fait : plus généralement entre l'esprit dans le sens anglais de « mind » et le corps qui en est le support dans une approche moniste et immanente) a été explicitée dans une revue récente concernant l'histoire des idées en neurosciences³². Elle trouve son origine dans la version **constructiviste**, en connexion avec les sciences biologiques, d'une hypothèse proposée par McCulloch qui est résumée ainsi :

« Mind was an intrinsically dynamic and collective entity, "immanent" in – distributed in or emerging from – the computational activity of a population of neurons. »

« Mind, instead of being a "ghost in the [cerebral] machine" (Ryle, 1949), was the functioning machine itself, that is, a logic machine realized as a network of binary operations of Boolean computation. »

« Embodiments of mind was this: All mental life is immanent in the computational activity of networks of neurons. Consciousness – like other cognitive processes – is computational processing performed by neuronal networks and has to be understood computationally. »³²

La version **computationnaliste** et ses applications en cybernétiques sur la création *ex-nihilo* de capacités cognitives n'est pas à discuter ici, en particulier car cette branche s'est progressivement éloignée des prémisses anti-dualistes de McCulloch pour re-crée un dualisme analogique « corps-esprit » dans la distinction « hardware-software » (que l'on pourrait discuter à nouveau dans une optique de dualisme fonctionnelle avec le critère de Dennett sur le théâtre intérieur néo-cartésien).

Nous nous concentrerons sur les conséquences pour la physiologie cérébrale de cette anti-dualisme revendiqué, en insistant à présent sur la tradition « immanente » et ses penseurs qui mettent l'accent sur les hypothèses d'embodiment ou « d'énaction varelienne ». La cognition n'est pas, dans ce paradigme, une substance différente et séparée du corps, vue comme une réalité indépendante. Au contraire, le constructivisme qualifie la cognition comme un « process » plutôt qu'une substance, défini comme :

« an adaptive function through which living systems actively organize – construct – their world of reference. »³²

Dans une définition du cerveau comme système intégratif, la vision computationnelle « fixée » par une construction extérieure est remplacée dans l'approche constructiviste par une auto-organisation qui débute :

« from networks based on random connections among artificial neurons and attempt to determine what properties and functions the networks were able to develop in interaction with an environment. »³²

Les conséquences sur la méthodologie expérimentale en termes d'exigence de « réalisme synthétique » sont vertigineuses, d'autant plus si on s'intéresse à des concepts cognitifs aussi vastes que la conscience. Un individu pouvant avoir conscience de toute son expérience du monde, faut-il prendre en compte l'ensemble de son monde pour en rendre compte expérimentalement ? C'est pourtant ce qui semble être requis:

*« the brain is not a heteronomous system built and instructed by an external constructor. The brain is an autonomous system that determines itself through a self-organization dynamic taking place within the **twofold ecology of body and environment**. The way to explore the brain in action experimentally, through the synthetic approach, had to entail bringing into the experimental scene the **brain's own activity of self-organization during interaction processes**. »³²*

Historiquement, la première exploration de ce paradigme a été proposée par Heinz von Foerster qui a émis l'idée de concevoir des ordinateurs biologiques selon le principe que les systèmes vivants sont auto-organisés et que leur développement cognitif n'a pas pour but de

résoudre des problèmes abstraits mais d'organiser leur activité biologique dans un environnement évolutif auquel ils doivent s'adapter de manière inhérente pour survivre.

La position radicale de *l'embodiment* retourne même cette perspective : non seulement la source de l'esprit est le corps mais le corps lui-même se retrouve « cognitivisé » en tant que participant à la genèse de l'esprit dans son intégralité comme le suggère la position suivante :

« the body is not simply the organic support for the brain, understood as the only organ where cognitive processes take place. Identification of living systems with computing networks implies that the cognizer's body is a "cognitive body" – a body that, in its integrality, instantiates cognitive processes. From this perspective all mental functions – consciousness included – appear grounded in the self-referential computation of the cognizer's body, and participating both in her self-organization and in the organization of her world. »³²

Les bases neurales de ces hypothèses d'*embodiment* radical ont été développées ensuite par Francisco Varela à travers la notion de « autopoiesis » en tant que « production du soi » qui postule la continuité entre vie et cognition. L'autonomie des systèmes vivants est ainsi entendue en tant que « capacité à produire et maintenir leur identité matérielle par la production de leur composant ». Cette définition est donc plus large que les aspects cognitifs initiaux, qu'elle englobe dans une perspective cette fois aussi métabolique et structurelle. Après être retourné aux sources cellulaires pour concevoir la « minimal form of autopoiesis », leur hypothèse est de l'utiliser pour tester sa capacité à produire la vie en tant qu'expérience cognitive consciente en extrapolant la dichotomie entre l'organisation (stable) et la structure (toujours en renouvellement) de la cellule sur la relation entre le corps et l'esprit.

Dans ce cas-là, qui est véritablement celui qui nous concerne quand nous voulons comprendre l'effet de l'environnement sur la cognition via leur corps des patients non-conscients, l'esprit (« mind ») constitue l'organisation cognitive et le corps la réalisation physique qui ne sont pas indépendantes mais constituent les deux faces inséparables de la « production biologique du soi ».

L'autopoiesis fait alors opérer un renversement de perspectives pour considérer le passage d'un temps linéaire issu de la métaphore computationnelle (input → processing → output) vers un temps cyclique fait de perturbation et d'adaptation compensatoire de la structure interne (comme le sont par exemple les rythmes endogènes) à ces perturbations. Ce point est fondamental pour notre analyse car elle justifie la coregistration des perturbations, de leurs conséquences immédiates et des moyens mis en œuvre pour revenir à une forme d'homéostasie. Cette dialectique entre perturbation et compensation reprend en quelque sorte les concepts historiques de « milieu intérieur » et « milieu extérieur » de Claude Bernard (1865, Introduction à l'étude de la médecine expérimentale) évoqué dans la littérature récente comme

*internal/external world*³³. Elle donne toute sa place à l'inertie des rythmes biologiques qui tendent à perdurer dans leur organisation malgré les changements structurels qui seraient liés à des lésions cérébrales, puis tendent à se restaurer en cas d'abolition ou à se remettre en phase en cas de décalage induit.

« Maturana and Varela structured this view around the notion of "structural coupling," which inter-relates the autopoietic system and its environment in a dynamic of reciprocal perturbations and self-determined regulations. This notion defines the continuance of the system-environment coupling as the condition for maintaining autopoiesis and assigns biological cognition the task of meeting this condition. This relies on self-regulatory activity through which the autopoietic system, as it produces itself interacting with its environment, "brings forth a world". »³²

Les relations avec les théories représentationnelles évoquées auparavant peuvent aussi être discutées dans la perspective de Varela en introduisant la notion le « selfless self » qui n'est pas une substance naissant de l'organisation immatérielle de la matière mais la dynamique issue de leur enchevêtrement organisation/matière. Étonnement, ce « selfless self » n'est pas vu comme une singularité finale mais serait distribué dans le processus continu d'organisation de cette matière.

Le concept de « l'énaction » a été synthétisé dans un dernière proposition de Varela¹. Il s'agit d'une version radicale de la théorie de l'*embodiment* qui propose que, non seulement l'esprit est physiquement « construit dans le crâne » mais que, via l'autopoiesis, il se trouve en fait aussi « en dehors du crâne ». Au lieu de se résumer à des évènements neuronaux liés au cerveau, ils proposent que :

« the processes crucial for consciousness cut across the brain-body-world divisions. »¹

Corrélat des relations entre chaque dimension

Le corrélat neuronal de conscience ainsi postulé est attendu comme bidirectionnel, car basé sur une interaction réciproque entre l'état de conscience « embodied » – i.e. relié au corps et à l'environnement – et des processus locaux d'activité neuronale. Il est associé à la capacité d'intégration de l'information depuis des aires cérébrales distantes mais en interaction constante *via* les processus de synchronisation cérébrale (notamment dans la bande gamma, comme évoqué dans une revue de la même année sur le *Brain Web*³⁴). Le terme de *Brain Web* est utilisé pour évoquer la formation de liens dynamiques médiée par des synchronies concomitantes entre de multiples bandes de fréquence durant quelques secondes. Les synchronies de courtes distances seraient reliées à des connexions liées aux perceptions alors que les synchronies de longue distance seraient en lien avec la prise de conscience (au sens de l'*A-consciousness*).

Cette hypothèse intégrative, qui aurait pu préfigurer l'IIT de Tononi s'en distingue dans son caractère bidirectionnel et dans une intégration extensive, incluant dans sa dynamique des processus extra-cérébraux. Elle s'inscrit également en contradiction avec les aspects de causalité qui associent, de manière strictement unidirectionnelle une représentation neuronale interne évoluant de la perception jusqu'à la « prise de conscience » du contenu de l'expérience.

La notion de « emergent self » est une notion complémentaire à celle « selfless self » exposée dans les travaux précédant. Elle comprend un point de singularité qualitatif puisqu'elle définit la synergie de plusieurs éléments interdépendants qui s'organisent dans un constituant de plus haut niveau que la somme de ses constituants. Cette nouvelle notion est difficile à intégrer car elle rebat les cartes entre quantité/qualité, monisme/dualisme et aussi entre les aspects cognitifs/neurobiologiques.

« It outlines a cognitive system that, as an integrative unit formed by reticular connections among elementary operations, is inherently open to developing higher-level reticular connections, allowing it to participate in higher-level cognitive units. »³²

Cette synergie est mathématiquement expliquée par des processus non-linéaires qui apparaîtraient dans les assemblées de neurones connectés :

« Emergent processes correspond to the collective behaviors of large ensembles, in which positive and negative feedback interactions give rise to non-proportional (or nonlinear) consequences. »¹

La compréhension de la bidirectionnalité de cette émergence synergique est directement impliquée dans notre paradigme expérimental. Les auteurs distinguent ainsi une direction *local-to-global determination* ou *upward causation* pour l'intégration des caractéristiques nouvelles et une *global-to-local determination* ou *downward causation* dans laquelle les caractéristiques globales du système imposent leurs contraintes à l'échelle intégrative locale des interactions. Ces interrelations asymétriques induisent une causalité décrite comme réciproque plutôt que circulaire.

« Neural, somatic and environmental elements are likely to interact to produce (via emergence as upward causation) global organism-environment processes, which in turn affect (via downward causation) their constituent elements. »¹

e. Existe-il des dimensions de la conscience ? Oui, une seule, et c'est l'éveil qui la détermine !

Après avoir, au fil des définitions, extensivement évoqué ce que les philosophes et les scientifiques ont placé dans le contenu de conscience, ce chapitre permet de revenir à un

élément basal « inconscient » : la question du niveau de vigilance comme dimension de la conscience. La distinction en deux dimensions avait été posée comme « cliniquement admise » par son pragmatisme dans l'incipit de cette introduction, pour des raisons de comparaison avec la littérature médicale actuelle.

Mais cette distinction par dimension doit aussi être interrogée en suivant la remise en cause fondamentale proposée par l'équipe de Adrian Owen¹⁵. Après le premier palier d'intégration de l'environnement dans notre démarche grâce à la théorie de « l'énaction » évoquée immédiatement avant, nous nous rapprocherons encore de la cible de cette thèse en indiquant pourquoi il faut aussi s'intéresser à l'éveil, à ses cycles et à ses déterminants anatomo-fonctionnels comme condition préalable à la plus haute expression du contenu de conscience.

Dans cette proposition, Bayne et al. soutiennent qu'une différence quantitative dans les niveaux globaux de conscience a progressivement été introduite dans la littérature scientifique *via* les entités cliniques décrivant le réveil progressif du coma. Mais elle est fortement critiquable d'un point de vue théorique en dehors de cet aspect opérationnel. Elle se baserait indirectement sur différentes mesures quantitatives des « local states of consciousness » qui font référence aux approches quantitatives de Dennett sur la richesse des contenus conscients, ou sur les mesures de taille de structure conceptuelle de l'expérience de Tononi. Mais ces positions justifiables ont été, *volens nolens*, traduites dans la mesure quantitative du « level of consciousness » lui-même, pas de ses contenus. La thèse de ces auteurs constitue donc une réfutation théorique de ces dimensions classiques et de leur faculté à classer les états conscients (et donc à classer les sujets qui s'y trouveraient) dans un ordre hiérarchique unidimensionnel du niveau de l'« awareness ».

Pour rendre compte des processus comportementaux et physiologiques qui y sont associés (l'éveil et les processus cognitifs), ces auteurs proposent de considérer d'une part les « local state of consciousness » comme associé au contenu de conscience et le « global state of consciousness » comme associés à la vigilance.

Les « local states of consciousness » seraient multiples et correspondraient à autant de possibilités de présenter des dimensions de « local states » associées à des contenus spécifiques pour ce qui concerne la dimension expérientielle – phénoménale – de la conscience (un « local state » par vécu expérientiel ?). La notion de « Functional dimensions » permettrait d'évaluer la mise à disposition globale pour le raisonnement du contrôle des pensées et de l'action. Elle a donc à voir avec les propriétés de l'*A-consciousness* voire de l'*embodiment* puisque c'est cette disponibilité pour l'action qui est matrice de l'énaction varelienne sur le monde extérieur.

L'ensemble de ces « local states » constituerait un espace multidimensionnel dont les dimensions seraient définies instant par instant, à la fois par l'expérience et pour l'action. La théorie suppose l'existence de discordances entre certaines de ces interrelations. En effet, si

elles co-variaient toutes systématiquement entre elles, il n'y aurait pas lieu de critiquer la vision unidimensionnelle de la mesure de « l'awareness ». Au final, c'est parce que nous sommes « relativement plus conscient » / « nous avons une expérience plus riche » de certains contenus que la décomposition en « local state » a un sens.

Sur la question de la quantification, les auteurs admettent que ce « local state » pourraient faire l'objet une mesure objective (i.e. par la PCI) mais ils soutiennent qu'une telle mesure ne rendrait pas compte de la position globale du sujet dans un « level of consciousness » : cette mesure ne concerne que l'aspect restreint en local et ne peut être inférée à l'ensemble de l'état cérébral.

Le « global state of consciousness », peut être décrit comme une seule dimension parmi les autres. Sauf qu'il s'agit là d'une dimension déterminant les autres car elle entraîne la covariation de toutes les autres (i.e. toutes les quantités de local states baissent en même temps quand le niveau global baisse).

Par ce mécanisme, on peut rendre compte de certaines co-variations strictes entre des mesures de « local states » de plus haut niveau, sans invoquer différents niveaux dans la « dimension awareness ». Pour prendre un exemple : on joue à la fois moins bien du piano ET on monte moins bien à cheval quand on dort que quand on est réveillé. *Ou encore : les « local state of consciousness » ne changent ensemble qu'homothétiquement aux modifications du « global state ».*

De manière tout à fait fondamental pour notre propre étude, ces auteurs prédisent qu'il faut s'intéresser au découplage potentiel entre les signes comportementaux de vigilance et des mesures plus proches de la « vigilance réelle », autrement dit, le véritable « global state of consciousness », neurophysiologiquement défini. Ainsi la vigilance comportementale ne serait qu'une dimension locale parmi les autres et qui ne suffirait pas, se modifiant, à changer toutes les autres.

« If arousal is conceptualised in behavioural terms then it might function as one dimension along which global states differ. If, however, it is conceptualised in neuroanatomical terms – for example, in terms of activity in the brainstem 'arousal system' – then it might function as a common cause of variation in multiple dimensions of consciousness and in so doing provide a partial explanation of certain aspects of global states of consciousness. »¹⁵

f. Quelle est la temporalité historique de l'apparition de la conscience ?

Ce n'est pas ici le lieu d'une discussion exhaustive sur l'existence d'une conscience animale, que ce soit quant à sa possibilité théorique, sa recherche empirique, ou à propos de l'analogie phylogénétique/ontologique dans l'émergence de la conscience chez l'enfant humain. Notre idée est simplement d'illustrer que ces discussions existent. Qu'elles font même

partie intégrante de la réflexion plus vaste sur les mécanismes et les possibilités offertes par la conscience. Elles nous amènent certes beaucoup trop loin des questions que posent les patients – adultes – que nous avons étudié dans le cadre nosologique des troubles de la conscience. Mais dans le même temps, elles nous y replongent par l'exigence différentielle qui est implicitement requise pour admettre l'existence d'une conscience, même minimale, à un humain cérébro-lésé, par rapport aux précautions sémantiques qu'il faut prendre pour évoquer la simple question de mesurer une conscience animale dans le contexte de paradigmes expérimentaux sous-tendant une relation de communication avec des singes et des tâches cognitives complexes, comme nous en avons fait l'expérience dans une proposition de recherche translationnelle récente (Cf. Annexe N°3 en page 288).

Aspect phylogénétique : La conscience est-elle le propre de notre espèce de primate humain contemporaine Homo sapiens sapiens ?

Dans sa position vitaliste, Bergson propose l'existence d'un ordre qui va du végétal à l'animal. On peut imaginer que cette vision ait surdéterminé par sa portée intellectuelle la définition des fonctions neuro-végétatives et les états végétatifs eux-mêmes (même si ce terme est supposé être abandonnée dans la nosologie moderne, il reste largement employé dans le langage vernaculaire, donc dans les paroles de famille). La synthèse de la pensée de Bergson peut être rapportée ainsi : la conscience est coextensive à la vie, elle n'en est pas une faculté ajoutée. Au fil de l'évolution, la matière végétale aurait vu sa conscience s'assoupir pour rentrer dans le domaine de l'automatisme. L'humanité arrive au contraire au bout du développement de l'animalité dans laquelle la conscience s'affranchit de la matière. La mesure des capacités animales et humaines peut être lue à partir des outils que nous utilisons dans les formes émergentes de conscience après le coma. N. Block reconnaissait, en passant, dans sa longue démonstration sur la *P-consciousness* que :

« the evidence in favor of minimal self-consciousness on the part of chimps is overwhelming. »¹⁷

Une justification théorique de cette « évidence » dans la construction évolutive des conditions cognitives favorables à la création d'un espace conscient réflexif a été synthétisée par Kotchoubey et al. récemment³³. En adoptant un point de vue psychologique, cet auteur propose que la conscience ne soit pas un processus cérébral mais le comportement résultant de l'activité cérébrale. Mais dans notre perspective, c'est surtout dans ses hypothèses sur l'apparition pratique des processus conscients que cet article est intéressant, à la fois pour l'histoire de l'espèce et dans l'histoire de la construction de la conscience individuelle. Sa proposition principale est que :

« Human consciousness emerges on the interface between three components of animal behavior: communication, play, and the use of tools. These three components interact on the basis of anticipatory behavioral control, which is common for all complex forms of animal life. All three do not exclusively distinguish our close relatives, i.e., primates, but are broadly presented among various species of mammals, birds, and even cephalopods. »³³

Partant de cette large distribution de ces capacités dans le règne animal, il n'en reconnaît pas moins que la combinaison chez l'homme est singulière, et qu'elle justifie une forme de conscience particulière : elle passe par l'interaction entre plusieurs de ces comportements « animaux ». Or ces premiers comportements sont également humains, puisqu'ils sont à la base du reste. Mais non spécifiquement, car nous les « partageons » avec le reste du règne animal. Mais on peut noter ici que la communication et l'usage des objets sont les deux critères de la *Coma Recovery Scale – Revised* (CRS-R) qui « suffisent » à classer les patients comme sortant du trouble de conscience. Ces sujets étant bien restés « humains », ils redeviennent, par le sésame de la CRS-R, à la fois conscient et humain. Mais appliquant en contraposé ces mêmes critères de CRS-R à un grand singe, cela n'en fait encore pas un humain, même s'il remplit plusieurs des critères qui semblent suffisants pour un *Sapiens*.

Mais qu'est-ce qui a donc fait ce « propre de l'Homme » que la CRS-R ne capture pas ? Réponse de Kotchoubey : les jeux symboliques (dont le langage), les praxies, l'usage de systèmes symboliques, autorisant la vie intérieure. Et par suite, l'émergence de la conscience réflexive dans ce nouvel espace intérieur du moi, avec ses propres avantages évolutifs et (rares) désavantages.

« The interaction between communication and play yields symbolic games, most importantly language; the interaction between symbols and tools results in human praxis. Taken together, this gives rise to a mechanism that allows a creature, instead of performing controlling actions overtly, to play forward the corresponding behavioral options in a “second reality” of objectively (by means of tools) grounded symbolic systems.»³³

Enfin, cet auteur propose, entre autres caractéristiques de sa théorie (qui serait à la fois antiréductionniste et antiéliminativiste, i.e. elle ne propose par une simplification de la complexité de la conscience humaine à des déterminants de plus bas niveau mais ne renie par une origine biologique des processus mentaux) qu'il explique plusieurs caractéristiques de la conscience telles que :

« objectivity, seriality and limited resources, the relationship between consciousness and explicit memory and the feeling of conscious agency. »³³

Les conditions mécanistiques de création de cet espace, du point de vue génétique, épigénique et biologique, ont été répertoriées par Jean-Pierre Changeux avec des nouvelles données depuis son « Homme neuronal »³⁵. Les marches évolutives les plus primitives y sont évoquées, jusqu'à la constitution du genre *Homo* puis de son évolution interne. Le corrélat d'une évolution qui est en grande partie qualitative (en passant de 70 à 85 millions de neurones entre les rongeurs et l'humain) peut être appréhendée au niveau anatomique notamment.

*« If the increase in size within the human lineage, from Toumai (*Sahelanthropus tchadensis*) to *Homo sapiens*, plausibly reflects that in neuron number, it does not mean that, at the connectivity level, human brain organisation is simply a full homothetic scale-up of the primate brain. Mammalian brain anatomy dramatically evolved from a brain with 10–20 identified cortical areas in primitive mammals to as many as 180 specialised cortical areas per hemisphere. Following successive axonal and dendritic branching throughout the brain, especially in the prefrontal cortex (PFC), pathways and synaptic connections greatly increased in number and diversity. White matter density rose differentially in parallel. »³⁵*

Mais cette diversité phénotypique ne serait expliquée que par une faible hétérogénéité génotypique, ce que l'on nomme « parcimonie évolutionniste » avec 20 à 25000 gènes sur toute la chaîne de l'évolution jusqu'à l'homínisation. Dans une étude plus qualitative, il apparaît que les gènes spécifiquement modifiés par l'évolution concernent les fonctions de croissance cérébrale, de division cellulaire, de maturation des neurones, les transporteurs de glucose et certains récepteurs de la dopamine ou du glutamate, par exemple.

La relation entre évolution par sélection naturelle et mise en place des corrélats biologiques assurant les fonctions animales (proposées par Kotchoubey) puis de leur développement spécifiquement humain serait résumée ainsi :

« Plausibly, the neural structures and mechanisms underlying consciousness were selected during evolution because they allowed animals to plan and prepare for future eventualities. »²⁴

Mais le caractère unique du « stream of consciousness » auquel cette évolution aboutit manifestement n'est pas un obstacle sélectif pour l'animal conscient, sans doute grâce à la grande modularité et la capacité de ce process à s'adapter à la quantité des informations reçues¹⁹. En effet, par hypothèse de pensée, on aurait pu suggérer qu'il puisse être bi-conscient, avec un avantage potentiel puisqu'il aurait pu s'engager de manière identique dans 2 actions avec la même intensité et concomitamment. Mais le temps pris pour ces prises de conscience singulières et répétées, dans différentes théories, par ailleurs complémentaires n'est pas perdu :

« The Global Workspace theory suggests that the limitation on conscious integration has compensatory advantages. For a thirsty giraffe a 300-ms visual percept of a drinking hole may “broadcast” simultaneously to many brain areas, in order to update episodic memory, spatial maps, value systems, prefrontal planning, and motor preparation. In the Dynamic Core at any instant, a single conscious percept may activate numerous brain functions. In a more complex planning task, prefrontal activity involving envisioned goals may similarly prime the Dynamic Core in preparation for a suitable action. »²⁴

Aspect ontologique : Comment la conscience émerge-t-elle de la matière dans le développement individuel ?

Une des premières descriptions philosophiques de ce point de singularité a été faite par Kant, dans un passage de son Anthropologie :

« Posséder le Je dans sa représentation : ce pouvoir élève l’homme infiniment au-dessus de tous les autres êtres vivants sur la Terre. Par-là, il est une personne ; et grâce à l’unité de la conscience dans tous les changements qui peuvent lui survenir, il est une seule et même personne. (...) Il semble que pour l’enfant, une lumière vienne de se lever quand il commence à dire Je ; à partir de ce jour, il ne revient jamais à l’autre manière de parler. Auparavant, il ne faisait que se sentir ; maintenant il se pense ». (Anthropologie du point de vue pragmatique, 1^{ère} partie, livre 1, paragraphe 1, 1798).

Au-delà de la description comportementale de cette étape du « Je » rapportée par Kant, la recherche de contenu de conscience est possible dans la première période de développement mais elle reste encore moins bien connue que l’étude des cycles de vigilance, qui sera évoquée dans le chapitre sur les rythmes ultradiens (Cf. en page 105). Il est par contre possible d’envisager comment les modèles de « base neurale de la conscience » sont également compatibles avec la dynamique d’apparition du processus conscient – et pas seulement dans la description de son état final.

Les bases génétiques de l’apparition du contenu de conscience chez l’enfant ont été explorées grâce au concept d’élitage synaptique issu des études sur l’autisme³⁵. Le corrélat de la prise de conscience dans le développement reste discuté mais il serait lié à un processus général de sélection de synapses. La richesse de la genèse de synapse chez l’enfant humain serait en lien avec la nécessité d’internalisation puis de transmission intergénérationnelle d’un grand nombre de processus culturel acquis par l’espèce (outils, communication, langage, jeu, symboles³³) et qui sont les conditions de développement du théâtre réflexif conscient.

« Among other manifestations of cultural evolution, writing and reading appear as recent inventions (approximately 8000 years ago) that put considerable demands on our cognitive system. »³⁵

Il existerait ainsi un nombre plus important de synapse dans les premières années de vie, ce qui rend compte de la notion de réalisabilité multiple (ou multitude des possibles) avant que n'intervienne une phase physiologique d'élagage synaptique.

« In humans, the total number of synapses in the cortex peaks within the first 3 years of age, then steadily declines to a plateau at around puberty. The decline observed during late childhood plausibly reflects the underlying rich nesting of selection steps in a cascade of critical periods that proceeds far beyond puberty. Detailed investigations of the cellular and molecular mechanisms involved in synapse selection reveal how the activity of the neuronal network may control, in a top-down manner, the genes involved in synapse selection as the TF-gene networks to which they belong. »³⁵

Le concept de *Neural darwinism* ²⁴ utilise les mécanismes d'interrelation du triptyque *Brain/Body/World* de la théorie de l'*embodiment* pour justifier que les modifications dynamiques de la structure cérébrale (avec des boucles *feedback* entre organisme, monde intérieur et extérieur³³) favorise l'adaptation du cerveau dans son environnement. Ainsi, les conditions d'apparition de la dimension consciente se co-développent en même temps que le corps se développe. Et cet effet s'auto-entretient par l'avantage sélectif permis par cette coévolution harmonieuse.

« This behavioral trinity cannot be neglected, particularly when considering the evolution and development of the neural structures underlying the conscious process. According to Neural Darwinism, these forebrain structures were selected for during evolution because they allowed for the planning of adaptive behavior in a complex, changing environment. In responding to any given econiche, the number of possible ways a brain might partition the environment is truly enormous. Furthermore, the complex environment is not a coded piece of tape; it contains dynamic and ambiguous events. As the brain and body respond to diverse sensory inputs and various memory systems, they must remain coordinated with one another. »²⁴

Cette interaction avec l'environnement semble être un prérequis pour la constitution d'une conscience. Toutefois, pour ces auteurs ces interactions ne requièrent pas que toutes les étapes phylogénétiques « nécessaires à l'échelle de l'espèce » soient nécessairement répétées pour le développement ontologique de chaque individu, jusqu'au point de singularité conscient. Ils utilisent pour la démonstration l'argument de la paralysie complète.

« The paralysis argument is also important because it helps to distinguish between phylogenetic, ontogenetic, and actual genetic aspects of consciousness. My main claim that human consciousness emerges in human evolution at an interface between play, tool use, and communication does not imply that the same three components necessarily participate, and in the same constellation, in the individual development of conscious thinking in children. »³³

En effet, dans une hypothèse de pensée extrême, pouvant fournir des arguments à la théorie de l'énaction, il apparaît que le développement de la conscience sans mouvement n'a jamais été testée, faute de cas de *Locked-in syndrome* (LIS) assez précoce dans l'enfance (et qui auraient survécu assez longtemps, pour des raisons statistiques et éthiques évidentes). De plus, certains auteurs font l'hypothèse que les cas de LIS adultes ont déjà des troubles de perception et cognitifs en lien avec leur perte de mouvement bien que la conscience soit connue comme présente avant leur entrée dans le LIS. Par suite, on pourrait soutenir qu'un déficit pan-sensoriel au cours du développement aboutirait à l'absence de développement possible de contenu de conscience (pas d'*A-consciousness* sans avoir eu de *P-consciousness* ?).

g. Pour conclure

Vers une solution temporaire

La question est-elle vraiment « Existe-t-il plusieurs formes de conscience » ? Ou seulement plusieurs définitions de la conscience appliquées à une même notion commune, projetées sur le même substantif ?

N'y a-t-il donc pas de solution œcuménique à ce schisme ? Pas de syncrétisme entre ces panthéons ? N'existe-t-il vraiment qu'une seule forme de conscience qu'il faudrait choisir ? La conscience phénoménale est-elle une première couche de conscience à laquelle s'en surajouteraient d'autres pour retrouver tous les attributs connus de la conscience ?

Ou, simplement, ne faut-il pas utiliser les définitions à bon escient pour simplifier le réel : la conscience phénoménale existe, il faut l'appeler expérience pour garder le terme conscience pour autre chose, la rapportabilité de l'expérience consciente réflexive, par exemple ?

Quelles conséquences pratiques de ces choix théoriques pour la classification d'un individu ?

A la fin de cette description, revenant à la clinique, on peut constater une chose : par rapport à la théorie, aux dimensions cognitives et aux exigences que nous avons avec les autres espèces : nous n'en demandons pas tant aux patients. Le stade de véritable subjectivité de l'expérience consciente n'est pas atteint pas le patient Exit-MCS (sortie de l'état de conscience minimale MCS/CMS, vers l'état de handicap sévère conscient) même quand il a accès à code : si ce code est bien acquis, il peut l'utiliser pour exprimer ce vécu mais c'est plus un pari qu'un constat *hic et nunc*. En effet, savoir dire si un médecin se touche le nez ou non, même avec une réponse très rapide et systématiquement juste n'est pas une véritable expression de la subjectivité du patient. De plus, la certitude du contenu conscient n'est pas obtenue par le patient MCS, qui peut n'avoir que des réflexes corticaux très complexes⁴. Il est certes possible que ces patients soient *P-conscious* mais nous ne faisons ce pari qu'en voyant par des mouvements que nous re-

connaissions comme une forme de capacité « animale » (plutôt que minimale³³, par le truisme de la théorie de l'esprit). C'est cette dernière qui se mobilise en nous pour juger l'état du patient. C'est aussi celle-là qui peut être déterminée par le jugement subjectivement partagé d'une « foule » sur un patient donné¹³. C'est elle qui nous « met à leur place » pour inférer que nous, présentant ce comportement, nous pourrions être dans tel état de conscience. Ce qui est en fait partiellement faux, car il faudrait pour cela avoir la conscience phénoménale de « what is it like to be a MCS patient ? ».

L'attitude clinique semble ici, malgré la mise à distance d'un score, ne pas suivre tout à fait la position des neurosciences qui cherchent une conscience « à la troisième personne » par le biais de mesures objectives. En effet, la conscience de soi est en relation avec la conscience de l'autre : « se percevoir, se décrire » se fait dans nos rapports au monde extérieur, incluant autrui¹⁶. Mais la réciproque est vraie : nous décrivons aussi notre « vécu expérientiel d'autrui » en fonction de nous. Rappporter la « conscience » d'autrui (en tant qu'être doté des mêmes facultés intrinsèques de représentations mentales que soi-même) revient à construire une opinion en inférant depuis ce qui nous est accessible, tel le comportement. Cela nous permet de penser qu'autrui possède une conscience propre.

La théorie de l'esprit, définie en 1978 par Premack et Woodruff rend compte de ce processus d'attribution de conscience à la première personne. Elle représente notre faculté à imputer à autrui des états mentaux complexes tels que des émotions, des intentions ou des connaissances. Or, si les *qualia* sont irréductibles à cette étude à la 3^{ème} personne scientifique (c'est l'objet du « hard problem » de Chalmers), ils ne le sont pas nécessairement à la voix intérieure d'un « autrui humain », qui serait capable de rapportabilité et pourrait utiliser cette capacité pour remplacer l'accès à la subjectivité du sujet non communiquant. On se retrouverait alors avec le récit « à la première personne » – via la théorie de l'esprit – de la subjectivité du patient.

Il faut noter à ce niveau que l'échelle de CRS-R n'est par une échelle objective « dure », qui ne rendrait que des résultats paramétriques interprétables par des seuils, comme la valeur d'une PCI ou la significativité d'une *mismatch negativity* en EEG (MMN). Même si les éléments les plus subjectifs ne sont pas cotables donc non susceptibles de faire changer d'état (les émotions perçues, le critère « attention »...), il n'en reste pas moins que c'est un « sujet humain conscient » qui va attribuer les autres points « cruciaux » et qu'il peut alors être au moins influencé par les concepts de « présence attentionnelle » lors de l'attribution des points de certains mouvements oculaires limites ou du caractère véritablement « fonctionnel » de la manipulation d'un objet réalisée dans un contexte de grand handicap moteur.

Le concept d'instrumentalisme de Dennett fournit une justification plus conceptuelle à l'usage de la théorie de l'esprit dans les questions d'attribution de conscience à des patients sans signes évidents de conscience. Dans ce cas, on attribue *par pragmatisme* une

intentionnalité aux patients MCS. Mais cette position appliquée au choix du terme « conscient » ne peut être défendue que si on défend *in extremis* une possible *P-consciousness* – et non si on reste dans le flou d’une possible *A-consciousness* « minimale ». C’est pourquoi la définition du CMS⁴, qui semble anti-instrumentaliste puisqu’elle ne propose pas ce mécanisme d’attribution pragmatique, évite les problèmes de compréhension avec les familles, qui nous feraient dire que le patient est en même temps « minimally conscient » sur un certain plan (discutable : quantitatif ? phénoménologique ?) mais pas sur une autre (car on lui refuse la caractéristique de rapportabilité).

Faute de pouvoir affirmer (ou infirmer, et sous réserve d’un usage d’une interface cerveau machine) la présence de la conscience, la classification « cortically mediated » permet d’avoir une position plus défendable comportementalement sur la fonction corticale. Ou encore : faute de prouver la conscience, on affirme qu’il y a un substrat neuronal fonctionnel qui pourrait en être le support.

Mais avec l’aide des outils neurophysiologiques, il serait possible d’aller plus loin dans certains cas : un patient CMS mais avec une PCI élevée pourrait être *P-conscious* (en admettant qu’il est équivalent à un signe d’une *qualia* neurophysiologique) alors que la signature neurophysiologique d’un P3b dans une version spontanée (sans stimulus extérieur) serait une preuve d’*A-consciousness*⁴. De même, en cas d’efficacité d’une interface cerveau machine *ad hoc*^{36, 37}, le sujet pourrait être classé Exit-MCS même sans preuve de subjectivité comportementale mais avec un code infraclinique. Toutefois, s’il reste dépendant de l’interface cerveau-machine pour exprimer cette conscience en absence d’une récupération comportementale ultérieure, cela pose un problème éthique insoluble en terme fonctionnel.

Enfin, considérer que la CRS-R répond à plusieurs critères d’évaluation d’une forme de conscience qui pourrait être observée chez l’animal a de grandes conséquences pour notre interprétation des résultats cliniques, pour l’échelle individuelle et pour une vision globale des approches translationnelles. De fait, la plupart des signes de MCS voire de Exit-MCS étant des précurseurs de la subjectivité (jeu, outils, communication présent chez certains animaux³³), un animal capable de ces tests pourrait être classé comme MCS + (voire Exit-MCS s’il est capable de communication par code, par exemple en signant de manière apprise ou spontanée³⁸).

Or, *in fine*, nous ne réalisons pas un score d’humanité mais nous mesurons des signes comportementaux interprétables au niveau syndromique (fonction corticale) ou de conscience par le double truchement du raisonnement inférentiel et de la théorie de l’esprit. Un corpus de connaissance sémantique sur les caractéristiques d’espèce et les données biographiques des adultes humains que nous soignons, nous font postuler qu’en cas d’amélioration significative, l’état retrouvé par le patient serait un haut niveau de ses fonctions supérieures. Il est évident que nous ne « déclassons » pas les humains qui n’en sont pas capables (à voir si cela demeure : une extension des procédures de prélèvement d’organe au-delà du Maastricht 3 n’est pas

impossible, Cf. Annexe N°6 en page 288 pour une discussion complète sur ce point). Mais à ce jour, c'est le principe de dignité et d'inviolabilité de la personne humaine qui prévaut. Il autorise encore des décisions qui mettent le respect de la volonté exprimée du sujet dans son état initial au-dessus de tout considération utilitariste (Cf. Annexe N°7 en page 288, pour une application pratique dans un cas particulier, chez un patient inclus dans cette thèse).

En cas de preuve de fonctionnement cortical chez l'animal, il semble moins évident que chez l'homme et pour un évaluateur humain, de leur prêter par théorie de l'esprit une *P-consciousness*. En effet, notre raisonnement inférentiel ne nous offre pas de savoir « what is like to be an ape ». Toutefois, leur comportement utilitaire semble plus abouti et très clairement guidé par la volonté (se nourrir, se protéger, se reproduire) que la plupart des patients ayant un trouble de conscience. On peut dès lors proposer de filer la métaphore de ces états définis comme « minimally conscious states » et transformés en « cortically mediated states » mais qui pourraient aussi être décrits dans une autre perspective, translationnelle et non clinique, comme des « animal conscious states ».



Scientists are beginning to unravel a mystery that has long vexed philosophers

By Christof Koch

CONSCIOUSNESS IS EVERYTHING YOU experience. It is the tune stuck in your head, the sweetness of chocolate mousse, the throbbing pain of a toothache, the fierce love for your child and the bitter knowledge that eventually all feelings will end.

2) Quelles sont les hypothèses pour les corrélats neuronaux du contenu de la conscience et de la cognition ?

Comme nous l'avons vu, le choix de l'une ou de l'autre des alternatives théoriques entre tenants des positions « conscience d'accès » et « conscience phénoménale » peut avoir des implications jusque dans les neurosciences. Sauf à faire le choix de ne pas choisir et de simplement redéfinir comme nous l'avons évoqué.

Pour certains partisans, ce choix peut aboutir à des oppositions tellement franches qu'on peut en venir à douter que chacun évoque

bien les mêmes notions quand il parle de la conscience. Ainsi, on peut être surpris en lisant un article de vulgarisation d'une grande revue scientifique (Figure 5), quand on a en tête la grille de lecture « philosophique classique » d'une conscience réflexive et que l'on attend au moins *la discussion* du rôle partiel des structures antérieures, « frontales », au moins à un niveau du processus de prise de conscience et que l'on découvre cela²⁶.

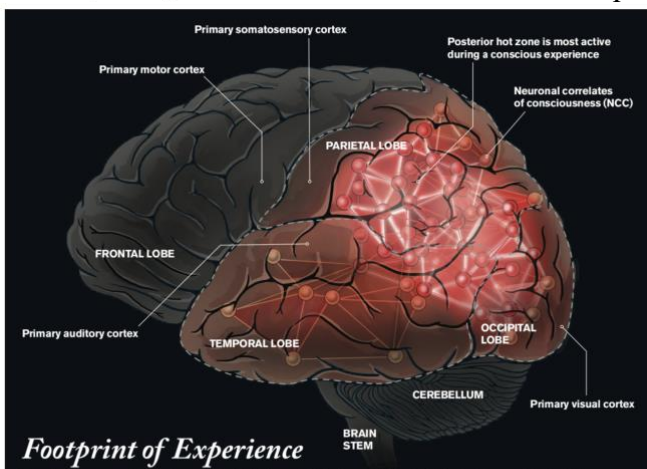


Figure 5 : Illustration issue des travaux de Koch et al. (2018) présentant la différence de conceptualisation de la conscience avec des processus d'intégration postérieure comme corrélat unique formalisant un corpus émergent dans le domaine.

Tout est là : on pensait lire sur la conscience, on y parle d'expérience. On s'attendait à corrélât plus ou moins global pour rendre compte de la multiplicité des aspects et on nous pointe spécifiquement (et exclusivement) les régions à l'arrière du sillon central (par une forme de bravade ?). Dans un esprit d'unification, nous allons reprendre de manière plus impartiale les différents corrélats de la conscience qui ont été décrits.

a. Global neuronal workspace

Une des bases théoriques des études sur la conscience fait appel au concept de *Global Neuronal Workspace* de Bernard Baars³⁹, repris par Dehaene, Changeux et Naccache^{31, 40}. Ces études proposent que les fonctions cérébrales conscientes impliquent un réseau diffus de régions corticales « intégratives » qui collaboreraient avec des régions responsables d'un traitement de « bas niveau ». La perte de conscience (de soi et de son environnement) serait marquée par une disparition de la connectivité réciproque cortico-corticale (notamment fronto-pariétale)⁴¹.

D'un point de vue anatomique, il n'est pas décrit de lignes de démarcations entre des régions supports de consciences ou non. Mais le modèle GNW postule que certaines régions cérébrales seraient plus riches en neurones appartenant au réseau global en particulier, si elles sont composées de neurones à axones longs capables de diffuser l'information. Seraient par exemple candidats le cortex préfrontal et pariétal, mais aussi plus récemment des régions cingulaire antérieures et l'insula (particulière connectées avec la rétículo et comportant des neurones de Von Economo qui seraient eux-mêmes des supports plausibles anatomiques à la connectivité longue distance⁴²). Les noyaux thalamiques ont bien sûr un rôle fondamental mais par leur fonction de relais des boucles cortico-thalamo-corticales sera évoquées dans les chapitres suivants.

Dans le cerveau de sujet conscient, il a été mis en évidence une anti-corrélation fondamentale entre deux composantes du GNW^{41, 43} :

- **sa composante interne** (incluant les aires médianes du precuneus, du cortex cingulaire postérieur, du cortex fronto-mésiale, du cortex cingulaire antérieur ou du cortex temporo-pariétal, responsables de la représentation du soi). Il est souvent identifié comme *Default Mode Network* (DMN)
- **sa composante externe** (comportant les aires latérales des réseaux fronto-pariétaux responsables des fonctions exécutives et perceptives).

L'analyse du sommeil et de la vigilance peut être intégrée dans le cadre du paradigme d'espace de travail global. Ce dernier fait intervenir la perte (d'origine lésionnelle) de la connectivité fonctionnelle dans les communications à longue distance entre les structures percevant le monde extérieur et les structures faisant intervenir la référence au soi du *default mode network*.

Les structures du GNW seraient spécifiquement impliquées dans les changements d'état de vigilance, en particulier par les liens de connectivité entre les structures corticales (cortex médian) et sous-corticales, notamment la formation réticulée, observés en imagerie fonctionnelle⁴⁴. Les structures du tronc cérébral régulant l'éveil comme la substance réticulée ascendante ont une hyperactivité de repos chez les patients UWS/VS. L'absence de prise de conscience des stimuli externes pourrait survenir par défaut de la déconnection indirecte du *default mode network* (au niveau du précuneus).

Ainsi, au-delà des connectivités corticales pouvant rendre compte du contenu de la conscience, la perte des modulations attentionnelles des afférences sous-corticales peut expliquer comment le niveau de vigilance induit l'échec de leur perception consciente. Contrôler ces niveaux de vigilance « en ligne » permettrait de rendre les études et les sujets plus comparables. C'est notamment l'intérêt de connaître les fluctuations des vigilances des patients en post-coma, et de savoir dans quelle mesure les indices comportementaux sont fiables pour évaluer ces états internes.

b. La mesure du perturbational complexity index comme objectivation de l'information integration theory

Nous avons déjà beaucoup parlé de *P-consciousness* dans les chapitres théoriques et de l'*Information integration theory (IIT)* qui pourrait proposer une vision globale intégrant dans un même cadre théorique le concept de *qualia*, dont la « structure conceptuelle » (i.e. le groupe de concepts qui sont reliés entre eux), une prédiction de sa mesure quantitative, une modalité d'accès au « stream of consciousness », mesuré par une valeur maximale Φ_{max} soit l'« intrinsic irreducibility » de chaque structure.

La même équipe américano-italienne, a fourni la mesure paramétrique proposée comme corrélat de la Φ_{max} ²⁷. Cette valeur est calculée de la manière suivante :

« PCI is calculated by (i) perturbing the cortex with transcranial magnetic stimulation to engage distributed interactions in the brain (integration) and (ii) compressing the spatiotemporal pattern of these electrocortical responses to measure their algorithmic complexity (information). »²⁷

Les auteurs ont appliqué ce paradigme chez un groupe de sujets sains dans différents niveaux de vigilance (physiologiques et pharmacologiques) et de patients présentant un trouble de conscience chronique. Ils proposent que cette valeur de PCI puisse discriminer le niveau de conscience depuis un cut-off sur une métrique quantitative unique (fixée à $PCI = 0,44$ comme valeur minimale de complexité observée durant la veille sans somnolence des sujets sains).

Il est à noter que la publication initiale décrivant la PCI ne fait pas mention d'un corrélat différentiel entre *P-* et *A-consciousness*. De même que la publication théorique de Tononi n'y fait que des renvois indirects²².

Mais si les *qualia* sont équivalents à l'« intrinsic irreducibility », le concept de l'IIT et de la PCI fait bien la correspondance entre *qualia* / structure conceptuelle / Φ_{\max} et PCI dans le champ scientifique.

« An empirical measure, the perturbational complexity index (PCI), which can gauge the intrinsic cause-effect power of the cortex, has been introduced as a practical proxy for Φ_{\max} . »²²

Or, la conclusion qui est tirée en 2016 concerne bien les patients ou les espèces qui n'ont pas d'*A-conscious* :

« PCI is validated in participants that can report on whether they were conscious or not, the index can be used to assess the capacity for information integration in patients who are unresponsive (such as those in a vegetative state) or cannot report (such as newborn infants and non-human species). »²²

Alors même que les résultats de 2013 ne sont significatifs que pour les patients UWS/VS contre les MCS/CMS et Exit-MCS, sans les discriminer entre eux.

« Notably, the PCI in patients with MCS and EMCS tended to be lower than that observed in healthy awake subjects but was always above the highest value (0.31) found in conditions in which consciousness was unambiguously lost (NREM sleep, anesthesia, and VS). »²⁷

Ce qui rend difficile la conclusion suivante, posée dans l'abstract et qui laisse entendre que la PCI mesure le retour à un état « normal » de la conscience des sujets sains, qui est l'*A-consciousness*.

« PCI reliably discriminated the level of consciousness in single individuals during wakefulness, sleep, and anesthesia, as well as in patients who had emerged from coma and recovered a minimal level of consciousness. »²⁷

Donc, indépendamment de la critique du concept de niveau de conscience exposé plus haut (Cf. en page 35), plusieurs questions peuvent être posées en conséquence sur les rapports inférés par ces auteurs entre leur théorie de mesure des *qualia* et les conclusions qui en sont tirées sur « la conscience-sans-précision ».

Tout d'abord, est-ce que cela signifie que la PCI, qui est construite comme corrélat de la complexité de la structure conceptuelle, est corrélée à la conscience au sens de l'*A-*

consciousness ? Admettant qu'il n'y pas de conscience sans expérience (en considérant les processus cognitifs non sensoriels comme des expériences, dans une optique de phénoménologie cognitive temporaire). Quand la PCI est haute, l'expérience est riche, mais cela n'assure pas que l'expérience soit consciente. Alors qu'il n'y aurait pas d'*A-consciousness* sans *P-consciousness* en dehors de cas de dissociation très particuliers envisagés par Ned Block, on ne pourrait pas être *A-conscious* avec intentionnalité sans PCI élevée car on doit être « conscient de ce qu'il y dans l'expérience », et qui est corrélée à la PCI.

Par ailleurs, il peut y avoir des cas d'expérience sans conscience (ce que l'on nomme communément l'*unconscious*¹⁸). On pourrait dès lors suggérer que tous les *qualia* ayant une PCI haute ne sont pas *A-consciousness* (ce qui est prévu par la théorie en cas de multiples structures conceptuelles rivales²²).

Dans le cas des sujets sains et éveillés ou des patients Exit-MCS, on connaît comportementalement le caractère rapportable d'au moins une expérience consciente. Ils ont des preuves de *A-consciousness* et ont des PCI élevées. La PCI est alors « corrélée » à cette conscience même si elle n'en est pas le support.

Ce que l'on est autorisé à inférer depuis ces cas de *A-consciousness* comportemental est limité quand on en vient aux patients présentant des troubles de conscience. Que conclure d'une PCI élevée sans indice comportemental (sauf à ce que ce test soit le seul sans faux positifs...) ? Car la PCI n'est pas en soi une preuve que l'expérience consciente, quoique intégrée, est aussi « A-conscient », l'attribution d'un état sur la base de cette mesure semble impossible. Tout au plus pourrions-nous conclure que ce sujet « non A-conscient » n'en fournit pas de preuve comportementale (par la CRS-R) ou infraclinique (par usage d'une interface cerveau-machine) mais a *possiblement* un contenu de *P-consciousness* riche, i.e. telle « expérience » corrélée à une grande complexité de son traitement cérébral. Or, ce *possiblement* n'est rien moins que le « Hard problem » de Chalmers : utiliser le comportement actuel ou l'évolution clinique comme preuve que la PCI est associée à l'*A-consciousness* ne démontre ni que cela en constitue le biomarqueur, ni qu'il s'agit là d'un corrélat de la *P-consciousness*. Raison pour laquelle une *P-consciousness* « isolée » reste le problème scientifique difficile.

c. Mise en avant des structures profondes

Nouvelles perspectives

Plusieurs *corpus* théoriques complémentaires se sont focalisés sur la relation entre les aires corticales et les circuits sous-corticaux passant par les ganglions de la base. Cette démarche s'inscrit dans la suite des nombreux travaux théoriques, anatomiques et fonctionnels qui reconnaissent la place centrale du thalamus dans le déterminisme des troubles de conscience et comme cible thérapeutique potentielle^{45, 46}.

L'hypothèse du « mésocircuit » constitue par exemple une explication alternative à la chute globale du métabolisme observée au niveau cortical dans les troubles de conscience chroniques. Bien que cette chute puisse être liée à des lésions neuronales diffuses, il apparaît comme probable qu'elle soit liée plutôt à un défaut de signal excitateur efférent des noyaux thalamiques⁴⁷. Leur altération morphologique ou fonctionnelle pourrait ainsi, à elle-seule, désafférenter le cortex. Cette activité pathologique du thalamus pourrait être associée à une hyperactivité du Globus Pallidus dont les efférences inhibitrices vers le thalamus seraient désinhibées.

Dynamic core et mesocircuit

L'hypothèse générale proposée et défendue par Edelman²⁴ est que la conscience serait générée par un processus neural dans le système thalamo-cortical, dont la forme par boucle récurrente est appelé « reentry ». Cette dernière permet de relier des aires corticales dispersées et le thalamus pour rendre compte des relations physiologiques entre la perception sensorielle, l'expérience et la mémoire pour permettre la prise de conscience en intégrant dans son réseau les régions supportant le « broadcasting » du GNW.

L'origine essentiellement thalamique de ce *Dynamic core* a été proposée⁴⁸ et elle recoupe les hypothèses de mésocircuit concomitantes⁴⁹, en particulier corroborée par une étude métabolique. En effet, une réflexion physiopathologique centrée sur les boucles sous-corticales et leur dépendance dopaminergique a permis une approche originale permise par les analyses du métabolisme glucidique sous-cortical⁵⁰. Dans cette hypothèse, le rôle du thalamus central serait déterminant du fait d'une innervation dopaminergique spécifique.

Sa place a été par ailleurs synthétisée dans une revue récente⁴⁵. Il y apparaît que les lésions unilatérales peuvent provoquer une perte de conscience « spatiale » (exemple du syndrome de l'hémisphère mineur complet avec héli-asomatognosie). Le corrélat est expliqué par une inactivation métabolique complète hémisphérique lors des lésions focales du thalamus central, par baisse d'activité à distance, via les projections primaires ou secondaires trans-synaptiques, correspondant à l'effet de « diaschisis ».

Rôle du thalamus dans les pathologies de la conscience

Les atteintes bilatérales peuvent provoquer un coma mais qui n'est que transitoire comportementalement. Quand les cycles de vigilance récupèrent (sur la base du comportement) alors que les signes EEG indiquent une absence d'activité d'éveil convaincante, il pourrait s'agir d'un cas dissociation entre comportement et EEG, le premier étant sous commande de la substance réticulée activatrice ascendante *via* des efférences directes du tronc, alors que le second ne recevrait pas assez d'afférences excitatrices corticales.

Ce rôle du thalamus n'est pas totalement spécifique : vue la gravité des conséquences de son atteinte, des mécanismes complémentaires ont été sélectionnés. Ainsi, les cas de récupération de vigilance et de conscience malgré des atteintes anatomiquement sévères des structures d'activation corticale (thalamus intra-laminaire et noyau basal de Meynert d'activation cholinergique) suggèrent des mécanismes redondants qui proviennent directement du tronc cérébral.

La désactivation fonctionnelle de larges territoires par des lésions des relais profonds du mésocircuit peut conduire à des phénomènes de plasticité négative qui pourraient expliquer des modalités de correction aberrante de la connectivité fonctionnelle lors de l'évolution.

« The loss of excitatory drive to neuronal populations in such instances produces a passive form of inhibition (disfacilitation) hyperpolarizing neuronal membrane potentials as a result of withdrawal of excitatory synaptic inputs that then allow remaining leak currents (principally potassium) to dominate. »⁴⁵

C'est par exemple par ce mécanisme que pourrait être expliqué des hypersynchronisations aberrantes inhibées par le Zolpidem (Cf. en page 134)⁵¹.

Le thalamus est aussi le siège de lésions directes ou secondaires non spécifiques, par compression cérébrale (engagement) et des lésions axonales diffuses. Les lésions sont en général impures car elles compromettent d'autres régions mais l'implication thalamique est classiquement associée à une compromission de l'éveil. Dans le cas des troubles chroniques de conscience (UWS/VS voire MCS/CMS) qui en résultent, une mort cellulaire des neurones thalamiques du groupe intralaminaire est un élément propre aux patients non conscients⁵². Selon la gravité clinique, les noyaux exécutifs et cognitifs étaient plus touchés que les sensori-moteurs et que les noyaux limbiques.

L'atteinte thalamique serait aussi la voie finale commune pour expliquer l'absence de réveil malgré un tronc cérébral et des aires corticales intactes dans une étude anatomo-pathologique chez 49 patients végétatifs (avant la définition MCS/CMS). Une atteinte alternative possible était une altération diffuse de la substance blanche sous-corticale. Dans tous les cas, une de ces deux atteintes déconnectant le cortex était observée⁵³.

Au total, on fait donc le double constat d'une part de la fréquence des lésions secondaires du thalamus et de la gravité de lésions directes, et d'autre part des conséquences fonctionnelles sur le thalamus de toutes les autres lésions sous-corticales (avec perte de l'afférence excitatrice de la substance réticulée activatrice ascendante) ou corticales (avec inhibition passive par défaut d'influx excitateur). Par suite, plusieurs auteurs ont proposé qu'une stimulation électrique directe thalamique pourrait restaurer ces entrées cortico-sous-corticales.

Place des ganglions de la base dans la théorie

L'hypothèse mésocircuit n'est pas purement thalamique : elle doit être vue comme la conséquence de l'implication majeure du thalamus dans des boucles incluant les ganglions de la base et le rôle crucial de leurs afférences inhibitrices sur le thalamus.

« an important point of vulnerability within the anterior forebrain is the medium spiny neuron (MSN) of the striatum. These neurons have a high threshold UP state and thus do not fire easily, requiring both a sufficient level of dopaminergic input and background synaptic activity from corticostriatal and thalamostriatal inputs. MSN output is necessary to oppose tonic activity of the globus pallidus interna (GPi), which acts as a strong inhibitory influence on the thalamus. Neurons in the central lateral nucleus of the anterior intralaminar regions that undergo significant neuronal loss following multifocal brain injuries also provide input to the dendritic spines of the MSNs and may specifically contribute to reducing their output following injury. Thus, both dopaminergic agents and direct activation of the central thalamus may act to reverse downregulation across the anterior forebrain systems produced by severe brain injury. Dopaminergic agents strongly modulate both striatal and mesial frontal systems, whereas central thalamic neurons provide direct excitatory (glutamatergic) activation of the supragranular cortical layers and MSNs. Importantly, as noted above, thalamic neurons have a preferential role for generating cortical UP states. Reduced pallidal inhibition with increased MSN output may allow the promotion of cortical UP states via release of strong thalamocortical activation. »⁴⁵

Les mécanismes de dépendance réciproque entre thalamus, ganglions de la base et cortex sont synthétisés dans le schéma suivant (Figure 6) reprenant les effets différentiels des lésions aux différents niveaux des doubles boucles d'inhibition qui peuvent aboutir dans chaque cas à une inhibition thalamique.

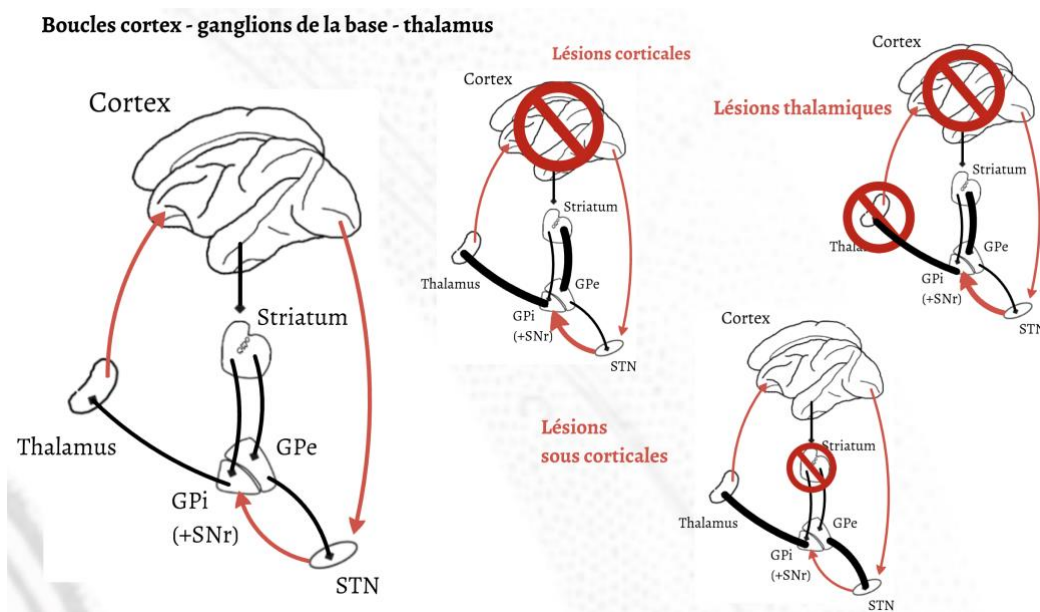


Figure 6 : Représentations schématiques des boucles cortex-ganglions de la base-thalamus chez un sujet sain (à gauche) et chez des patients présentant des lésions corticales, sous-corticales (notamment au sein des ganglions de la base) et thalamiques (illustration issue de l'ANR IMAGINA, Cf. ANNEXE N°3 en page 288, courtoisie de Maude Beaudoin, post-doctorante)

Ce point commun physiopathologique a été démontré comme plausible expérimentalement dans une étude en imagerie fonctionnelle par tomographie par émission de position (PET) au glucose marqué (Fluor-Desoxy-Glucose ou FDG)⁵⁰. Comme prédit par la théorie des doubles inhibitions, dans une population de 32 patients ayant des troubles de conscience (UWS/Vs ou MCS/CMS) ou en étant sortis (Exit-MCS), il existait un profil métabolique commun associant :

- Un hypométabolisme relatif du striatum ventral et associatif
- Un hypermétabolisme relatif du Globus pallidus interne (GPi)
- Un hypométabolisme relatif du thalamus central qui résulte du défaut d'inhibition de son inhibiteur (le GPi) et qui est en lien avec un hypométabolisme relatif cortical fronto-pariétal.

3) *Genèse et caractéristiques des rythmes EEG*

Dans cette thèse, notre regard sur l'activité centrale associée au phénotype « trouble de conscience » passera exclusivement par une évaluation neurophysiologique (pas d'imagerie morphologique ou fonctionnelle) avec une analyse extensive de l'EEG comme reflet de l'activité cérébrale (les potentiels évoqués ne seront utilisés que comme variables associées pour les études cliniques). Il nous faut donc dans cette introduction évoquer les fonctions physiologiques des rythmes que nous allons utiliser ensuite dans nos résultats et notre discussion.

« The living brain, with intact connections between neocortex, thalamus, and various modulatory systems, displays low-frequency and fast rhythms grouped within complex wave-sequences. Some of these oscillations can be generated by interplay between intrinsic neuronal properties, but the coalescence of various rhythms and their synchronization is due to network operations in corticothalamic systems. The tendency to analyze distinct, precise frequency bands of EEG activities, in isolation from others, will hopefully be replaced by the concept of unified brain rhythms based on basic cellular mechanisms that underlie generation of brain waves. »⁵⁴

Dans un protocole idéal, il serait possible d'étudier l'ensemble de la finesse fréquentielle de l'EEG sans en discrétiser les bandes, comme le proposait Mircea Steriade, spécialiste des oscillations thalamo-corticales. Toutefois, la plus grande partie du *corpus* de nos connaissances physiologiques et médicales sur l'EEG, le sommeil et les troubles de conscience, a été définie dans le respect des bandes de l'analyse spectrale. Il semble donc légitime d'inclure cette dimension dans notre perspective et donc d'en définir les corrélats anatomiques et mécanistiques à l'échelle des réseaux et des cellules tout en admettant la continuité fondamentale de certains processus.

a. Place d'une théorie générale des rythmes

Une théorie générale des rythmes permet d'unifier les différentes échelles de l'analyse temporelle, depuis le phénomène oscillatoire membranaire neuronal du potentiel d'action aux rythmes extra-cellulaires liés aux potentiels post-synaptiques, enregistrés localement ou au niveau du scalp. Les changements de ces rythmes dans le temps permettent d'appréhender le temps long des fluctuations, à l'échelle de notre vécu des changements d'état mentaux.

Les boucles thalamo-corticales jouent un rôle majeur pour orchestrer harmonieusement l'échelle cellulaire des rythmes avec l'échelle du système. Elles subissent en particulier les effets de long terme depuis les structures profondes, pour relayer la régulation avec le reste de l'organisme (rythmes circadien) et l'environnement. Ces boucles sont donc un des supports des théories de l'énaction, ce qui les a fait désigner comme la « Pierre de Rosette » de la physiologie cérébrales⁵⁵. En dehors de la physiologie, ce rôle est évoqué dans la pathologie neurologique au sens large, notamment quand le rôle des phénomènes oscillatoires est évident comme les mouvements anormaux et l'épilepsie.

Le rôle ubiquitaire du thalamus serait lié aux caractéristiques neurophysiologiques intrinsèques de ses composants, qui vont lui permettre d'intervenir dans la plupart des mécanismes de genèse de rythme et dans plusieurs mécanismes physiopathologiques : quand leur potentiel de membrane est hyperpolarisé, les neurones déchargent par *burst* rythmique lent ; quand leur potentiel de membrane est dépolarisé, les neurones déchargent par une répétition tonique de *spikes*.

Dans le premier mode, ils sont responsables d'une hypersynchronisation des fréquences lentes avec désynchronisation des fréquences rapides (ondes lentes du sommeil profond). Et réciproquement dans le second mode responsable de la veille ou du sommeil paradoxal, les décharges toniques de *spikes* entrent alors en résonance avec rythme de fond de fonctionnement classique des neurones pyramidaux du cortex (décharge tonique) pour les activer. Dans ce contexte, l'apparition d'ondes lentes (liée à une hyperpolarisation focale des structures thalamiques de relais vers des cibles corticales-clés, dont la nature est dépendante de la pathologie considérée) dans un cerveau éveillé par les systèmes régulateurs de la veille (système monoaminergique poussant de son côté vers une activité rapide) induit une dysrythmie thalamo-corticale qui pourrait être le corrélat de certains troubles cognitifs, dont les troubles de conscience feraient partie à l'extrémité du spectre.

Les mécanismes de changements de rythmes à court terme (de l'ordre de la seconde, à l'échelle de la description oscillatoire de l'EEG) sont mieux connus que les mécanismes des variations à long terme de l'EEG (de l'ordre de l'heure⁵⁶). Nous allons dans cette partie décrire succinctement ces connaissances sur l'EEG de court terme, qui vont nous permettre de décrire les métriques choisies pour synthétiser le signal brut de nos analyses. La description du long

terme a pour l'instant été faite après discrétisation du signal par les techniques polysomnographiques ou plus rarement par l'usage de variables continues dont notre propre exploration est une proposition originale.

Les rythmes EEG ont été extensivement décrits par M. Steriade, dont nous reprendrons ici un des derniers articles de synthèse qui inclut non seule sa contribution dans la découverte de la genèse des ondes lentes mais aussi une vision plus globale de la modulation thalamique des rythmes⁵⁴.

b. Principes généraux sur les bandes spectrales de rythmes EEG applicables à notre mesure de 24h

A la suite de la proposition de Steriade, le terme « cortico-thalamique » sera utilisé dans cette section pour mettre l'emphase sur : i) d'une part l'asymétrie des relations de connectivité anatomique entre les neurones corticaux et thalamiques (les premiers projetant statistiquement plus que les seconds vers leurs aires corticales associées) ; ii) d'autre part, le fait que le générateur des rythmes est plus souvent cortical (pour les ondes lentes et les rythmes rapides), sans rien enlever au poids majeur du thalamus dans la régulation de ces rythmes d'origine corticale et dans la génération des *Spindles*.

De manière schématique, les trois acteurs cellulaires principaux de la genèse des rythmes sont les *neurones pyramidaux glutamatergiques excitateurs* (au niveau du cortex et du thalamus), les *neurones de contrôle du thalamus réticulaire* et les *neurones modulateurs* (qui seront évoqués dans le chapitre sur la substance réticulée activatrice ascendante, Figure 10). Nous allons donc présenter la façon dont des combinaisons d'activation de ces trois populations peuvent constituer la diversité des rythmes existant.

Rythmes du sommeil lent

Oscillations lentes < 1Hz

Elles sont de nature exclusivement corticales car elles persistent malgré l'ablation du thalamus et *in vitro*⁵⁴. Elles sont présentes lors du sommeil lent profond et correspondent à une alternance de phases de dépolarisation prolongée (dite « Up », par l'association de potentiels post-synaptiques excitateurs – PPSE – liés au Glutamate qui génèrent un courant sodique voltage-dépendant et des potentiels post-synaptiques inhibiteurs – PPSI – liés au GABA) puis d'hyperpolarisation prolongée (dite « Down », par disparition passive des afférences excitatrices, sans mécanisme GABA) dans une population de neurones corticaux profonds (*deeply-lyings*⁵⁷). La phase « Up » est en lien avec une série de potentiels d'action dit « Spike-train » à basse fréquence, par opposition aux « Spike-burst » des *Spindles*. Lors de la veille, les

périodes de dépolarisation corticale ne sont plus phasiques (comme dans le « Up » de l'alternance « Up-Down ») mais toniques⁵⁴.

L'existence de ces oscillations est fondamentale en physiologie car elles contribuent aux mécanismes globaux de réverbération des afférences thalamo-corticales pour générer les rythmes non strictement corticaux, comme les ondes Delta et les *Spindles*.

Toutefois, ces oscillations de base fréquence ont été essentiellement décrites lors d'enregistrements électrophysiologiques en intra-cérébral chez l'animal ou dans de très bonnes conditions expérimentales chez l'homme. Mais elles ne seront pas envisagées dans notre étude sur les cas pathologiques car, pour des raisons de sensibilité aux artéfacts des très basses fréquences de nos EEG de scalp en réanimation, un filtre passe-haut à 1 Hz a été appliqué.

Les ondes lentes Delta 1-4 Hz

Les ondes lentes du sommeil lent profond (N3) sont une des conséquences globales sur le rythme cortical des alternances de phases d'hypersynchronisation corticale (« Down ») sur les boucles cortico-thalamiques en modulant la polarisation membranaire des neurones thalamiques.

Le rythme Delta est ainsi constitué de différents générateurs avec une composante lente assimilable à l'observation des oscillations lentes corticales (avec persistance après thalamotomie⁵⁴). Le générateur thalamique est assuré par une hyperpolarisation membranaire suivant deux mécanismes (« hyperpolarization-activated cation current » et « low-threshold transient Ca² current »⁵⁴). La mise en opposition de phase pendulaire (dite « clock-like »⁵⁷) de ces deux mécanismes d'hyperpolarisation permet la formation des ondes lentes selon la dynamique suivante :

- Activation par une volée de potentiels d'action excitateurs corticaux (en phase « Up ») des neurones réticulaires
- Hyperpolarisation des neurones thalamiques à projection thalamo-corticale, par l'effet inhibiteurs des neurones réticulaires
- Inhibition corticale avec mise en phase « Down »
- Lors de la remise en phase « Up », le cycle est ré-entraîné.

La fréquence à laquelle le cycle se poursuit est directement en lien avec le potentiel de membrane des neurones thalamiques, elle-même définie par les neurones réticulaires. Ce groupe de neurone n'est pas en soi le générateur des ondes lentes Delta mais leur activité les place comme « modulateur fréquentiel » au sein de cette bande.

La pression homéostatique de sommeil dont les déterminants biochimiques seront évoqués plus loin (Cf. en page 91) s'exerce au niveau cellulaire par un effet direct sur la durée des phases « Up » et « Down ». L'équipe de Tononi a démontré qu'après une longue période de veille induisant une forte pression homéostatique, les périodes « Up » du sommeil à ondes lentes sont

courtes et associées à des décharges de potentiels d'action synchrones⁵⁸. Les périodes « Down » sont plus longues. A l'inverse, en cas de faible pression homéostatique (après un premier sommeil compensateur par exemple), les « Up » sont plus prolongées mais avec moins de synchronisation, ce qui explique la réduction de la puissance des ondes lentes constatée dans ce contexte.

Le sommeil lent est contrôlé par le noyau pré-optique ventro-latéral⁵⁹ pour environ 50% de la quantité de sommeil à onde lente et par les neurones de la zone para-faciale du bulbe⁶⁰. En termes d'association à d'autres bandes du spectre, ce sommeil est d'autant meilleure qualité que la puissance des ondes lentes est forte et non associée à une puissance Beta (critère de « high-quality electrographic SWS »⁶⁰).

Au niveau chronologique, il a été constaté par enregistrement électrophysiologique intracérébral chez l'homme une anticipation du phénomène de désactivation thalamique par rapport à la désactivation corticale, durant plusieurs minutes parfois⁶¹.

Les fuseaux ou Spindles

Les fuseaux sont des oscillations courtes de forme « waxing and waning » dans la bande Sigma, classiquement définie entre 9 et 15 Hz et apparaissant lors du sommeil lent (N2) voire en sommeil à onde lente (N3). Dans l'interprétation actuelle des *Spindles*, on considère que le générateur est probablement thalamique avec un rôle du cortex frontal et pariétal dans leur propagation et leur synchronisation⁶².

Dans ce cas, contrairement aux oscillations lentes < 1Hz, leur genèse est directement liée à l'effet de synchronisation thalamo-corticales⁵⁴. Le pacemaker proposé pour les *Spindles* serait les neurones réticulaires du thalamus. Ce dernier a la capacité de générer les *Spindles* après une activation corticale : celle-ci intervient lors de la phase « Up » des oscillations lentes corticales. Les neurones réticulaires activés vont générer une oscillation à haute fréquence (Sigma) des neurones thalamo-corticaux, qui vont entraîner la diffusion de ce rythme en dépolarisant des neurones néocorticaux par une volée à haute fréquence en « Spike-burst » depuis les neurones thalamiques. Les *Spindles* sont alors enregistrés sur le scalp, classiquement à la fin de la période « Up » d'une oscillation lente.

L'association d'une onde de surface lentement positive puis négative constituant le K-complexe correspond à une alternance bi-phasique d'excitation puis d'inhibition corticale. Comme tout grapho-élément comportant une période « Up », il peut être suivi d'un *Spindle* par le même mécanisme. Pour rappel, même si le déclenchement peut être spontané (oscillation lente au cours du N2), il est classiquement associé à une réactivité au cours du sommeil. Cela indique qu'une réactivité peut s'exprimer par des rythmes lents (apparaissant dans la bande Delta), ce qui est à noter pour anticiper les effets de réactivité paradoxale des EEG de patients présentant des troubles de conscience (Cf. en page 148).

Certains auteurs ont proposé de différencier les *Spindles* rapides (13-15 Hz) des formes lentes (11-13 Hz) qui pourraient avoir des régulateurs distincts⁶³. Il a été proposé que la topographie des régions corticales impliquées dans ces deux rythmes soit différente. Une étude en IRM fonctionnelle associée à l'EEG a retrouvé un *pattern* commun aux deux groupes de *Spindles* (sans différence aux niveaux de l'activation thalamique de manière notable) et deux *patterns* spécifiques :

« An activation pattern common to both spindle types involved the thalami, paralimbic areas (anterior cingulate and insular cortices), and superior temporal gyri.

Slow spindles were associated with increased activity in the superior frontal gyrus.

Fast spindles recruited a set of cortical regions involved in sensorimotor processing, as well as the mesial frontal cortex and hippocampus. »⁶³

Les rythmes de veille : Beta et Gamma

Ces rythmes sont observés lors des périodes d'activation corticale, i.e. quand les neurones pyramidaux du cortex sont activés de manière tonique lors de la veille et du sommeil paradoxal ou de manière phasique lors des ondes lentes⁵⁴. Leur genèse est permise par une activité de synchronisation à autres fréquences des neurones spécialisés dits « fast-rhythmic-bursting (FRB) neurons » qui projettent depuis les couches corticales II à VI sur le thalamus avec la possibilité de synchroniser la boucle sur cette fréquence. C'est ensuite la dynamique locale qui définit le contenu des échanges d'informations à l'échelle du réseau ainsi que la mise en synchronisation selon la théorie du *Brain Web* de Varela : quelles aires cérébrales oscillent en phase entre elles et avec leurs zones thalamiques dédiées ? A quelle(s) fréquence(s) unique ou plus probablement multiples ?³⁴

Les modulations de fréquence entre Beta et Gamma sont reliées au niveau de dépolarisation des neurones corticaux et ne sont pas spécifiques d'une activité mentale par bande mais peuvent être vues comme une gamme sur laquelle les neurones d'un système peuvent jouer pour communiquer⁵⁴.

De ce fait, les rythmes rapides composent logiquement la majorité du spectre lors de l'activité mentale. Toutefois, leur présence est théoriquement prévue et expérimentalement constatée également lors des phases « Up » de dépolarisation membranaire corticale (par analyses visuelles et spectrales d'EEG intra-cérébraux du sommeil lent normal). Ce point est d'importance car il indique que l'existence d'un rythme à haute fréquence n'est pas suffisante pour qu'une activité cognitive apparaisse car l'existence de Beta-Gamma avec des ondes lentes est comportementalement associée à une absence de conscience.

Les rythmes modulateurs

Le rythme Theta : Son rapport avec l'hippocampe et la trace mnésique

Le rythme Theta provient d'une oscillation spécifique du système hippocampique qui est générée dans cette structure comme en atteste les enregistrements intracérébraux. Il diffuse ensuite sur tout le cortex comme on le voit en EEG de scalp. Il serait impliqué dans l'encodage mnésique, plus particulièrement pour la mémoire épisodique, mais aussi la navigation spatiale, l'apprentissage et la mémoire de travail⁶⁴. En effet, la mise en cohérence de phase Theta dans les aires concernées par les stimuli à encoder favoriserait la potentialisation à long terme des interactions synaptiques.

Le rythme Alpha : la fonction attentionnelle et sa relation aux modulations de vigilance

Fonction historique passive

La genèse de ce rythme reste moins documentée. Son usage est pourtant tout à fait classique dans l'interprétation EEG clinique chez le sujet éveillé puisque les ondes Alpha, leur localisation postérieure et leur blocage par l'ouverture des yeux étaient l'objet de la description initiale de l'EEG par H. Berger en 1929⁶⁵. Elles ont en effet un bon rapport signal/bruit et la fréquence médiane à 10 Hz assure une reconnaissance visuelle facile et une amplitude importante (grâce à la règle de « power law » qui les rend mieux visibles que le Beta, mais moins que le Theta ou Delta en cas de baisse de la vigilance). Elles sont aussi décrites dans les cas pathologiques comme par exemple dans l'Alpha-coma⁶⁶. Sa fréquence est variable mais elle peut être définie par le pic de fréquence de l'Alpha entre 9,5 et 12,5 Hz qui permet de définir une bande plus individualisée.

Le rôle physiologique de l'Alpha serait modulateur de l'activité de veille Beta/Gamma, sans relation directe avec les cycles de sommeil puisqu'il n'est cité à aucun moment comme mettant en jeu les mécanismes de boucles cortico-thalamo-corticales⁵⁴.

Une revue de 2016 a repris les fonctions les plus récemment décrites comme associées à ce rythme mais aussi le mécanisme de sa genèse neurale⁶⁷. Dans l'interprétation classique, l'Alpha est la fréquence de repos en veille (« idling » en anglais) par opposition au Beta qui est associé aux fonctions de veille mentale active. Cela explique à la fois la description historique et toujours utilisée du rythme Alpha occipital quand la fonction visuelle est « mise au repos » par la fermeture des yeux puis réactivée lors de l'ouverture (abolition de l'Alpha au profit d'un Beta « d'activité visuelle »). C'est également en lien avec les observations plus récentes de mise en synchronisation Alpha reliées temporellement à des événements de désactivation de fonction motrice ou sensorielle.

Pour faire le lien avec les réponses évoquées souvent utilisées dans le contexte des troubles de conscience, il a été proposé que la composante induite associée à la réponse N100 des

réponses auditives au propre prénom était liée à une synchronisation « event-related » dans la bande Alpha dans la première partie du traitement (0-500 ms) puis qu'elle diminuerait dans la seconde partie (> 500 ms)⁶⁸. Le N100 serait ainsi indirectement impliqué dans les processus de vigilance et d'attention orientée.

Fonction moderne active

Toutefois, des études plus récentes ont infirmé une interprétation purement passive du rôle de l'Alpha : les changements de puissance et les synchronisations de phase seraient des signes d'excitabilité corticale et seraient associés à des activités cognitives de haut niveau.

« We propose here a model suggesting that three well-established large-scale and distributed intrinsic networks involving prefrontal and parietal areas make use of different features of oscillations as mechanisms for modulating information processing in other regions such as sensory and motor cortices. Based on the cognitive functions associated with each of these networks, and the impact of mechanisms on cognition, we derive from this model a putative neurophysiological definition of psychological concepts as alertness, selective attention, and adaptive control. »⁶⁷

Au niveau mécanistique, lors d'enregistrements intracrâniens, le rythme Alpha peut être observé de manière homogène dans toutes les couches corticales, ce qui indique un rôle à la fois « feed-back » et « feed-forward ». L'interprétation de la relation entre le rythme Alpha et l'excitabilité corticale globale doit se faire au niveau des autres bandes de la veille pour être compréhensible. En effet, il existe une corrélation inverse entre la puissance relative de l'Alpha et l'excitabilité corticale totale, c'est à dire que l'Alpha a bien un effet inhibiteur global. Mais, un peu comme pour les relations de phase entre les rythmes rapides (Beta/Gamma) et les ondes lentes Delta évoquées par les rapports cortico-thalamiques⁵⁴, la composition fréquentielle change au sein du cycle même de l'oscillation Alpha : quand l'Alpha est à sa phase haute (soit environ 10 fois par seconde), l'excitabilité corticale (évaluée par la puissance instantanée du Beta/Gamma et les *spikes* intra-cellulaires) est minimale mais elle augmente quand l'Alpha est dans sa phase basse. L'Alpha module donc, à sa propre fréquence, l'excitabilité neuronale de manière *phasique*. Au contraire, cette excitabilité neuronale est haute de manière *tonique* pour toute période/région dont l'EEG ne comporte pas d'Alpha mais seulement des fréquences élevées Beta/Gamma. Ainsi, en en faisant la moyenne, l'excitabilité globale diminue quand l'Alpha apparaît mais on peut postuler que le couplage de phase entre Beta/Gamma et Alpha constitue une manière de coder l'information complémentaire à la simple baisse de l'intensité des décharges toniques des neurones pyramidaux : la baisse phasique de ces décharges, rythmées à la fréquence Alpha, serait une partie du code neuronal. Cette alternance n'est pas triviale dans notre questionnement sur la conscience car elle est directement reliée à la capacité

de prise de conscience (phénoménale et rapportable) des stimuli présentés lors des phases d'Alpha haut (et de Beta/Gamma relativement « éteints ») ou au contraire d'Alpha bas.

Au niveau fonctionnel, ce codage par la fréquence Alpha surimposée au propre code des rythmes rapides jouerait un rôle dans la sélection attentionnelle de l'information pertinente pour le contexte sensoriel ou le programme moteur le plus saillant à un instant donné (l'équivalent central moteur de l'Alpha étant le rythme mu).

Il s'agit par exemple de tâches pour lesquelles la fonction de vigilance tonique (« sustained attention ») est un prérequis : le sujet en alternance Alpha-Beta/Gamma n'est pas dans un état d'hypersynchronie thalamo-corticale (pas de *Spindle*, pas d'ondes lentes). Au sein de cette vigilance tonique, il doit néanmoins avoir une adaptabilité phasique de ces processus de traitement de l'information restant réactifs à des stimuli exogènes, le cas échéant, tout en poursuivant ses buts endogènes avec efficacité. Pour ne pas être dans le même temps « hypervigilant de tout », l'alternance de périodes très riches et moins riches en rythmes rapides est permise par l'Alpha.

Donc, un des rôles de l'Alpha de cette modulation phasique de l'attention serait de renforcer la saillance de certains éléments (pondérés positivement) au détriment d'autres pondérés négativement, dans le cadre d'un processus actif de sélection. Cet effet a été notamment observé dans des études sur la mémoire de travail, l'attention spatiale sélective (incluant la suppression de distracteur, ce qui sous-entend une fonction active dans la suppression focale et transitoire des conditions de réalisation de la conscience d'accès). Par exemple, le processus d'inhibition de l'activité corticale permise par une augmentation de l'Alpha serait phasiquement et localement réduit (d'où une augmentation secondaire, temporellement et topographiquement définie de l'excitabilité) par la focalisation de l'attention sur une tâche (l'aire corticale concernée en est alors le corrélat anatomique).

Le caractère suffisant de cette synchronisation Alpha pour moduler des processus cognitifs a été confirmée par des paradigmes de mise en cohérence « forcée » par stimulation magnétique transcrânienne répétée. Cela réduit notamment les capacités anticipatoires lors des tâches dans lesquelles l'indicage agit sur la performance ultérieure grâce à une baisse transitoire de la puissance de l'Alpha.

Alpha et vigilance

Dans le même temps, le tonus de l'activité Alpha sur la longue durée est positivement corrélé à la qualité de l'attention soutenue et la disparition de l'Alpha au profit de rythmes plus lent est un marqueur classique de somnolence, d'après les définitions des stades de sommeil (passage en stade N1). Autrement dit, la présence d'Alpha chez le sujet sain semble incompatible avec un autre état que la veille.

« Thus, the proposed criteria for the start of stage N1 in the absence of adequate alpha rhythm are the observation of the earliest of any of the following phenomena: 4-7 Hz activity with slowing of background frequencies by ≥ 1 Hz from those of stage W; vertex sharp waves; and slow eye movements. »⁶⁹

Alpha et corrélat anatomique de l'attention

Cet effet serait permis par une modulation des cortex dits « primaires » par une modulation des aires associatives grâce au phénomène de synchronisation de phase dans l'Alpha. Cela a été observé par la corrélation entre la quantité de mémoire de travail requise pour effectuer une tâche et la qualité de la synchronisation Alpha.

Le thalamus (en particulier le pulvinar) pourrait jouer un rôle non exclusif dans cette modulation de synchronisation longue distance dans l'Alpha, expliquant ainsi sa capacité à moduler les synchronisations Beta/Gamma. Les autres mécanismes de synchronisation seraient supportés par des voies intra-corticales, en particulier par des neurones de Von Economo de l'insula antérieure et du cortex cingulaire antérieur dorsal (dont l'implication dans les processus de conscience avait déjà été pointée par leur large présence dans les régions corticales fonctionnellement associées à la « coma causing lesion » du noyau parabrachial du pont⁴²) mais aussi du cortex dorsolatéral préfrontal qui fait également partie du réseau cingulo-operculo-insulaire.

Le contrôle cognitif associé à l'Alpha est anatomiquement permis par les patterns de connectivité fonctionnelle de repos des 3 réseaux suivants. Ils ne sont pas le générateur physique de ce rythme mais les modulateurs neurophysiologiques.

Le réseau cingulo-operculaire-insulaire (associant cortex cingulaire antérieur dorsal, opercule frontal, insula antérieure, cortex dorso-latéral préfrontale antérieur, lobe pariétal antéro-inférieur et thalamus) serait le support de la caractéristique **tonique** de la vigilance en général, ou de la stabilité de l'engagement attentionnel dans une tâche spécifique. Il aurait de ce fait une place centrale pour juger en continu de la saillance des modulations endogènes et des stimuli exogènes qui méritent un changement du focus attentionnel. Il interviendrait sur les aires corticales cibles en augmentant la puissance des oscillations Alpha. Cette activité tonique est sous-tendue par les activations liées aux centres de la vigilance sous-corticaux et la modulation par des neurotransmetteurs favorables à l'éveil, notamment les terminaisons cholinergiques qui projettent préférentiellement sur les aires corticales de ce réseau (Cf. en page 80).

Le réseau fronto-pariétal dorsal (associant sulcus intra-pariétal, *frontal eye fields* et le gyrus temporal moyen) assure le contrôle **phasique** du traitement *top-down* des informations sensorielles par un renforcement de la saillance *a priori* (par exemple en fonction d'indicage externe pré-stimulus dans les conditions expérimentales de neuropsychologie). Il interviendrait

en binôme avec le réseau *cingulo-operculaire-insulaire* en diminuant la puissance des oscillations Alpha dans les régions qui vont supporter la tâche demandée, pour qu'elles activent leur activité de décharge permettant une synchronisation Beta/Gamma.

Le réseau *fronto-pariétal latéral* (associant cortex dorso-latéral préfrontal, lobe pariétal postéro-inférieur, cortex cingulaire moyen et gyrus paracingulaire) permet un contrôle **phasique** après les stimulations exogènes ou le contrôle exécutif des changements de tâches endogènes. Ce réseau interviendrait sur ses cibles corticales d'une manière différente, en modulant la relation de phase entre les synchronisations Alpha régionales, pour adapter la force de la connectivité fonctionnelle médiée par les oscillations Alpha. Dans la mesure où la modulation de phase n'intervient que pour des puissances Alpha significatives, cela sous-tend une hiérarchie implicite des acteurs, le réseau *fronto-pariétal latéral* n'étant supposé n'intervenir qu'en dernier lieu (si les choses peuvent être envisagée en série, toutefois).

Modèle intégratif et implications pour la question de la conscience

Dans le modèle proposé par Sadaghiani et al., l'Alpha aurait un rôle de régulateur global et spécifique de l'attention qui serait relié à des caractéristiques physiologiques et anatomiques spécifiques de chaque fonction attentionnelle.

L'activité **tonique** constituerait un nettoyage récurrent des processus en cours par « désengagement non sélectif » (avec la métaphore de l'essuie-glace en fonction) pour maintenir un espace de travail attentionnel disponible par période de 100 ms.

L'activité **phasique** de désynchronisation focale modulée de manière *top-down* permet une attention sélective (large augmentation de l'Alpha dans les zones à défavoriser, réduction limitée de l'Alpha dans la zone nécessitant une accumulation d'activité neuronale pour la tâche à forte demande attentionnelle, ce qui correspond à une métaphore de l'essuie-glace à l'arrêt). En d'autres termes, ce pourrait être le mécanisme du contrôle cognitif descendant du GNW. De plus, la présence ces aires fronto-pariétales dans les réseaux générant l'Alpha permet aussi de le mettre en relation avec les mécanismes de la conscience d'accès associés au GNW, pour contrôler la narration du vécu perceptif à la première personne (*stream of consciousness*¹⁹) notamment par la connectivité du cortex dorso-latéral préfrontal avec les cortex sensoriels.

L'activité **phasique** de mise en cohérence de phase permet que des régions à puissance Alpha régulée de manière opposée par les deux systèmes modifiant l'amplitude (ci-dessus) puissent toutefois entrer en connectivité fonctionnelle pour un contrôle adaptatif, autorisant une intégration multisensorielle (reliée à l'expérience phénoménale ?) et la mise en jeu du couple perception-action (qui est donc reliée à la conscience « embodied » ou à l'énaction comme prise de conscience cérébrale permettant la mise en action de l'organisme dans son ensemble).

Réactivité physiologique de l'EEG

Réactivité de court et de long terme

S'intéresser aux changements de rythmes de l'EEG après un stimulus change la problématique en la transposant dans le domaine des réponses induites de synchronisation et de désynchronisation des rythmes⁷⁰. Une synchronisation dans une fréquence donnée implique une augmentation de la puissance de cette bande, parfois associée à une réduction dans une autre, et reflète les modulations des capacités des systèmes de contrôle inhibiteurs intra-corticaux ou thalamo-corticaux. Visuellement sur un EEG, l'aplatissement du tracé attendu dans une réactivité normale correspond à une synchronisation liée au stimulus (« Event-related synchronisation ») dans une haute fréquence. Elle est peu visible car peu ample et s'associe à une désynchronisation dans une bande lente (« Event-related desynchronisation »).

Toutefois, ces réactions induites (EEG) ou évoquées (potentiel évoqué ou PE) par le stimulus sont des réactions de court terme. Il n'y a pas à l'heure actuelle de marqueurs reconnus de la réactivité de plus long terme, qui analyserait la réaction de l'EEG aux tendances de variations des stimulus (co-variation de l'EEG avec une augmentation progressive du bruit, de la lumière ou des stimulations tactiles). Par définition, de telles modulations ne peuvent pas être constatées sur des EEG courts et seulement on parvient à mesurer précisément ces co-variables susceptibles d'induire cette réactivité.

Réactivité différentielle des rythmes en fonction de l'âge

Il a été proposé que les caractéristiques de l'analyse spectrale avant et après ouverture des yeux permettent de ségréguer deux populations de 22 ans vs 67 ans en moyenne⁷¹. Dans la population jeune, les puissances absolues du Delta et de l'Alpha étaient supérieures en postérieur (traduisant la meilleure visualisation du rythme Alpha et la présence d'ondes lentes postérieures physiologiques), celle de l'Alpha diminuant après ouverture des yeux ce qui traduisait une meilleure réactivité des rythmes. Dans la population âgée, le critère d'Omega-complexité, reflet d'une synchronisation de phase quand il est bas, était supérieur en frontal et après ouverture des yeux, indiquant une moindre capacité de communication interneuronale en pré-stimulus et lors de l'intégration centrale du stimulus.

Cas particulier de la douleur

La réactivité à la douleur a été étudiée chez 18 volontaires sains après application d'un stimulus nociceptif suffisamment prolongé pour avoir une expression clinique⁷². Le pic de fréquence de la bande Alpha était la variable la mieux corrélée au score subjectif de douleur.

Les réactions évoquées (oscillation EEG avec relation de phase) et induites (oscillations sans relation de phase) à la douleur ont fait l'objet d'une étude systématique⁷³. Lors des réponses évoquées par les stimuli nociceptifs, une augmentation contralatérale des bandes

Theta à Gamma et une réduction ipsilatérale du Beta étaient observées. Les réponses induites réduisaient l'Alpha ipsilatéral.

Les effets de la douleur sur les désynchronisations et synchronisations liées à l'évènement sont différents de ceux des stimulations lemniscales⁷⁴. En effet, les stimuli sensitifs lemniscaux provoquent une désynchronisation à 10-20 Hz dans les 2 cortex sensoriels qui est suivie d'une synchronisation à 20 Hz dans les aires controlatérales (sensoriels primaire et l'aire motrice supplémentaire). Ces résultats n'étaient pas reproduit en cas de stimulation extra-lemniscalle.

d. Introduction aux mesures non-linéaires

Au-delà de l'analyse spectrale qui suit les bandes canoniques que nous avons décrit en physiologie (Cf. en page 55), le terme de complexité recouvre des réalités mathématiques divergentes selon les auteurs. Plusieurs métriques ont été utilisées pour explorer les informations contenues dans l'EEG, sans le considérer dans sa dimension fréquentielle (et donc sans le découper par bande, selon le vœu de Steriade⁵⁴).

Définition des analyses non-linéaires

En général, les techniques sont regroupées sous le terme d'analyses non-linéaires, pour suivre une distinction hiérarchique qui a notamment été proposée par Cornelis Stam⁷⁵. D'un point de vue théorique, cet auteur propose la classification suivante pour regrouper tous les systèmes dynamiques dans une même perspective. Ils peuvent être sous la dépendance du hasard (stochastique) ou du déterminisme. Dans ce dernier cas, leur relation cause-effet peut être linéaire ou non linéaire, c'est à dire que la poursuite de l'application d'une cause n'aboutira pas à l'augmentation ou à la diminution linéaire de son effet mais que l'effet pourrait avoir un comportement semblant inattendu dans une optique linéaire. Pour le prédire, il faut adopter une perspective non linéaire, qui peut admettre que « de petites causes puissent avoir de grands effets ». Le dernier point de la classification concerne la préservation du système, qui peut être conservatif (s'il est assuré de revenir au même point) ou dissipatif (si le système perd une partie de ses propriétés au cours de sa dynamique).

L'hypothèse serait que le système cérébral rentre dans le cadre des systèmes déterministes, non-linéaires, dissipatifs. Postulant que le système puisse se perpétuer à l'infini, son éternel retour est alors susceptible de décrire le retour non pas vers un point fixe mais vers un ensemble de points successifs dont l'ensemble décrit l'attracteur du système. Cette forme est spécifique à un système donné : elle se définit par l'association de tous les points de convergence itératifs. Les systèmes peuvent alors être caractérisés selon les propriétés de cet attracteur. En neurophysiologie, les formes d'attracteur sont dits « étranges » et définis ainsi :

« *The chaotic or strange attractor is a very complex object with a so-called **fractal geometry**. The dynamics corresponding to a strange attractor is **deterministic chaos**. Deterministic chaos is a kind of dynamics that is on the one hand deterministic (remember we are dealing here with nonlinear, deterministic dissipative systems) but on the other hand seemingly random. Chaotic dynamics can only be **predicted for short time periods**. A chaotic system, although its dynamics is confined to the attractor, **never repeats the same state**. This paradox is made possible by the fractal structure of the attractor.* »

« *What should have become clear from this description is that attractors are very important objects since they give us an image or a 'picture' of the systems dynamics; **the more complex the attractor, the more complex the corresponding dynamics**.* »⁷⁵

De multiples métriques ont été associées à cette théorie. Elles sont de l'ordre de la géométrie fractale, par analogie avec la forme de l'attracteur étrange et font appel à la théorie du chaos déterministe (qui n'est prédictible que sur une courte période mais qui apparaît comme apparemment aléatoire pour une longue période) ou encore de l'entropie, qui est une mesure de l'information perdue avec le temps par le système (mesurée par la convergence de l'attracteur). Cette entropie correspond aussi à la perte d'information qui est liée à la prise en compte d'une partie de la dynamique du système plutôt que l'ensemble. Par exemple, pour les systèmes hautement prédictibles comme un mouvement oscillatoire, une seule période de l'oscillation suffit à résumer le tout, qui ne fait que se répéter à l'identique. Au contraire, le mouvement pseudo-aléatoire d'une mouche décrivant un mouvement chaotique parfait, sans aucune récurrence, bien qu'il puisse répondre un déterminisme interne (d'une autre dimension de complexité) doit être observé dans son intégralité (du point de départ à l'arrivée) pour être décrit : n'en décrire qu'un tiers ne permet pas d'en résumer le tout car rien ne suffit à résumer le tout. Cette perte d'information correspond à la quantité d'information qui est contenue dans la dynamique. Ici, la complexité est maximale, donc l'entropie est haute. Dans le mouvement oscillatoire, la perte d'information est faible (une période résume le tout). La complexité est faible, l'entropie est basse. Dans une droite, la perte d'information est nulle (un seul point et un vecteur résument le tout). La complexité est nulle, l'entropie également.

Exemples d'application

Eu égard à la grande variété des outils mathématiques développés dans le domaine des analyses non-linéaires et de la complexité, en général et pour le signal neurophysiologique en particulier, nous allons nous contenter de détailler ici seulement quelques exemples qui sont représentatifs des métriques obtenues depuis les définitions ci-dessus mais qui sont aussi illustratifs de ce que nous développerons plus loin dans la partie expérimentale.

Pour l'entropie

Cas de la SVD-entropie

Cette mesure a été proposée pour évaluer la complexité suite à une décomposition matricielle du signal. L'état du signal ainsi décomposé dans une matrice permet de réaliser une mesure d'entropie non pas seulement sur les points de ce signal mais aussi sur un ensemble de points du signal ayant un aspect comparable en forme et en amplitude. Cette matrice est alors résumée en trois « valeurs singulières » qui sont interprétées comme la taille des vecteurs du repère résumant la matrice. Les applications de la transformation par Singular Value decomposition (SVD) en sciences computationnelles ont été nombreuses et ont concerné les neurosciences pour des essais d'interface cerveau machine⁷⁶. Le calcul de l'entropie se fait ensuite sur les résultats de cette décomposition.

Pour l'entropie de permutation

C'est une des métriques les plus utilisées en neurophysiologie depuis sa définition en 2002⁷⁷. D'une manière générale, elle est caractérisée par ses concepteurs comme simple à réaliser et robuste aux bruits :

« Permutation entropy is an appropriate complexity measure for chaotic time series, in particular in the presence of dynamical and observational noise. In contrast with all known complexity parameters, a small noise does not essentially change the complexity of a chaotic signal. Permutation entropies can be calculated for arbitrary real-world time series. »⁷⁷

Elle a déjà démontré son intérêt dans le contexte des troubles de conscience⁷⁸. Son calcul fait aussi appel à une transformation matricielle. La transformation du signal pour définir cette matrice consiste dans un découpage du signal en portions chevauchantes puis dans une classification de l'ordre des valeurs du signal par portion (par exemple [1.2, 5.3, 0.1] devient [1^{er}, 3^{ème}, 2^{ème}]). Le nombre de permutation possible est associé à la taille de portions de signal considérée. Sur cette matrice est calculée l'entropie de Shannon. Son interprétation pour l'EEG est résumée ainsi :

« Permutation entropy evaluates the regularity of the probabilistic distributions of temporal patterns in the signal (...) and can be computed in distinct frequency bands. »⁷⁸

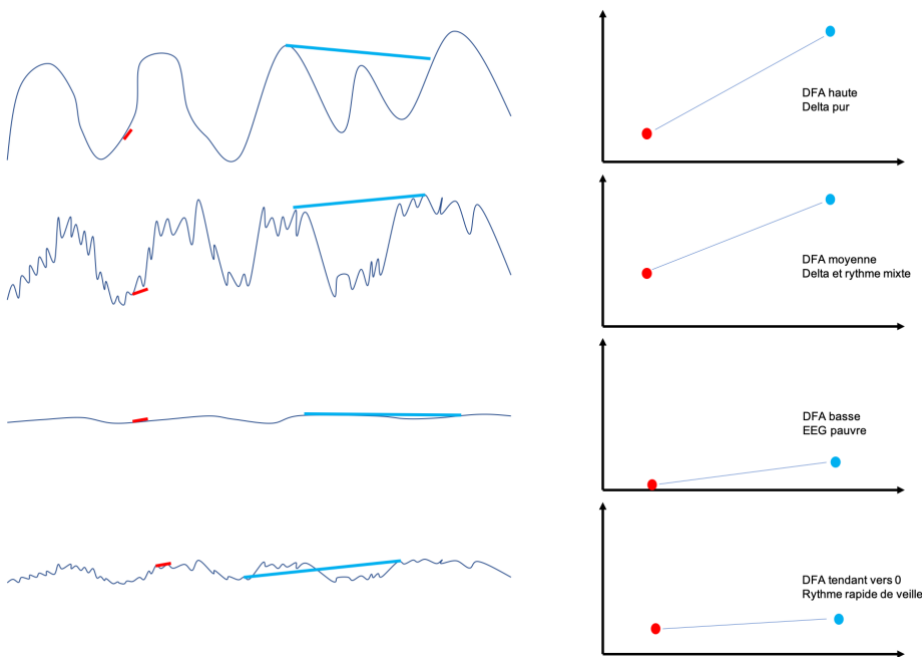
Pour la géométrie fractale : mesure de la Detrended Fluctuation Analysis (DFA)

Le principe de la DFA a été appliqué aux études sur le sommeil⁷⁹ et l'anesthésie^{80, 81}. Cette métrique fournit la valeur de l'exposant d'une fonction exponentielle décrivant la relation entre la taille d'une droite qui serait utilisée pour décrire une forme complexe et l'erreur résiduelle produite respectivement avec toutes les tailles possibles des droites utilisées. L'exemple

classique pour comprendre ce point est le suivant. Imaginons les formes de la côte de l'île de Grande Bretagne. La précision de la description que l'on peut en faire va augmenter quand les droites utilisées pour la décrire seront petites. Mais cette augmentation de précision va entraîner une augmentation de la taille de la frontière elle-même (un tel périmètre de l'île fait avec seulement 3 droites est à la fois plus faux et plus raccourci que le périmètre réel). C'est le principe de la dimension fractale.

En d'autres termes, plus la valeur de la DFA est haute, plus il est complexe de décrire un signal riche, plus il faut de petites droites pour minimiser l'erreur. La DFA varie donc avec la difficulté à décrire une longue partie du signal par l'étude d'une petite partie : plus ce signal est complexe, plus une augmentation modérée de la taille des traits va induire une plus forte erreur. La DFA changeant avec la « complexité fractale », on pourrait s'attendre à ce qu'elle varie avec l'entropie. Or, la DFA augmente avec les phases d'anesthésie et avec la profondeur du sommeil (sommeil paradoxal < Stade N2 < Stade N3) alors qu'on pourrait s'attendre à une plus forte prédictibilité des oscillations caractérisant les ondes lentes.

Ce paradoxe s'explique par une interaction entre la stationnarité à très courte distance (caractère « rugueux » de l'EEG qui n'est pas stable à l'échelle de la seconde) et à plus longue distance (caractère « ample » des oscillations lentes qui ne sont pas stables à l'échelle d'une page de 30 secondes). Comme illustré en Figure 7, l'erreur sur la longue distance est indiquée par le trait bleu : elle est haute pour le signal ample, dans les deux premiers cas. L'erreur de courte distance est indiquée par le trait rouge : elle est haute pour le signal « rugueux », dans



les cas 2 et 4. La DFA est reliée au coefficient Alpha (pente de la droite bleu clair qui relie les deux points de couleur).

La DFA est d'autant plus haute que la différence entre les erreurs produites pour les deux types de distance est forte. L'effet « DFA haute » d'une abolition des rythmes rapides au profit exclusif des rythmes lents au cours du sommeil de stade N3 et

Figure 7 : Illustration des erreurs de courte (trait rouge) et de longue (trait bleu) distance dans le cas d'un tracé d'EEG de scalp dont la recherche en onde lente, en rythme rapide et en amplitude varie selon les cas pour illustrer les effets respectifs sur la DFA (de bas en haut, cas 1 à 4)

des stades profonds d'anesthésie peut être expliqué ainsi.

Pour la mesure du chaos ou de la prédictibilité : Déterminisme

Cette métrique est un des descripteurs de « recurrent plot » que nous allons détailler. Il a été utilisé dans le contexte de la description de la régularité des crises épileptiques⁸² ou dans la description par une valeur numérique unique des patterns de burst suppression lors de l'anesthésie générale profonde⁸³. Le principe des « recurrent plot » permet de quantifier les propriétés de récurrences des dynamiques chaotiques. Ces diagrammes sont construits sur une matrice carrée. La même série temporelle est décrite en abscisse et en ordonnée.

Grâce à une illustration (Figure 8), on constate que le signal original de cette série temporelle est sur la diagonale. Les points de même valeur sur cette diagonale représentent les phases de stabilité complète du signal (1=2=3=4). Dans ce cas, il apparaît un trait au-dessus du premier point de cette diagonale.

En effet, imaginons à présent une colonne de la matrice au temps t, tous les points de la colonne correspondent à une période avant le point de la diagonale qui est à l'intersection de la colonne (t+1, t+2, t+3 en allant vers le haut ; t-1, t-2, t-3 en allant vers le bas). Les formes diagonales, parallèles à la diagonale centrale, correspondent à la récurrence de certaines parties du signal, comparable à un moins une période au signal enregistré (de la diagonale centrale).

En rapport avec cette illustration, la laminarité (une autre métrique associée à la théorie du chaos que nous n'avons pas sélectionné par la suite) est définie par le pourcentage des traits verticaux récurrents par rapport à l'ensemble des points récurrents. Elle correspond aux moments où la valeur du signal sur une partie de la série temporelle est strictement identique à

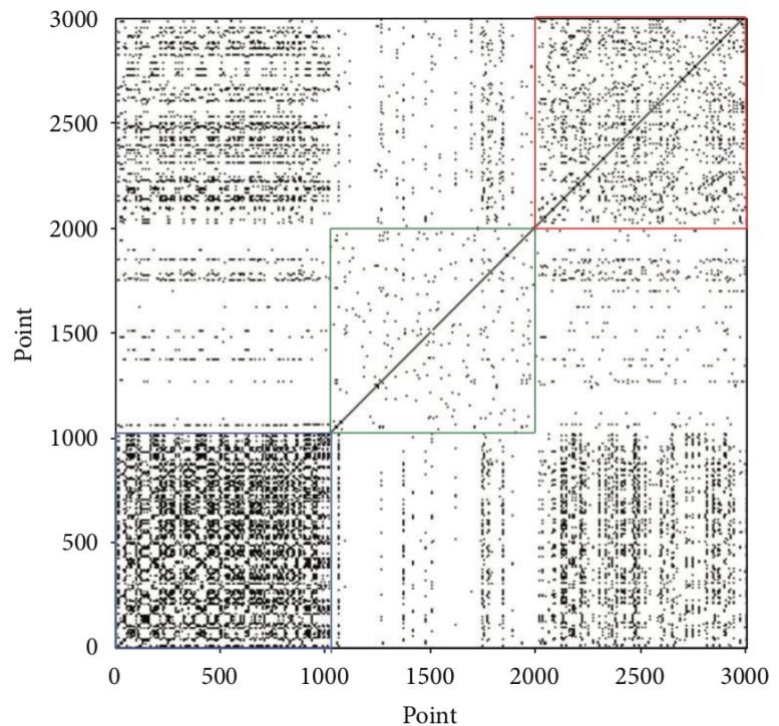
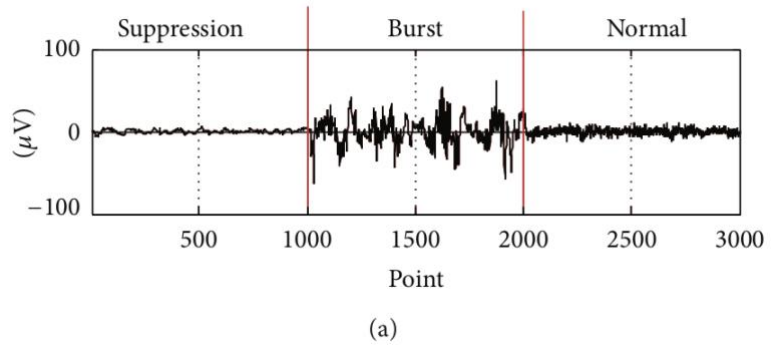


Figure 8 issue de Liang et al. (2014) montrant un cadre théorique du calcul du déterminisme sur la base de la similarité observée par les lignes diagonales du recurrent plot.

une autre zone adjacente du signal. Le déterminisme correspond au pourcentage des traits obliques, indiquant qu'il s'agit de signal d'une partie précédente qui est – à une marge d'erreur près – répétée (après une période d'interruption et non pas immédiatement). On peut définir une périodicité si un pattern de traits diagonaux identiques et avec un espacement identique se dessine.

Sans faire référence au « recurrent plot », on peut définir le déterminisme comme le ratio entre le nombre de structures identiques (avec une taille prédéfinie) sur le nombre total de motif possible, ayant une même taille dans une période de temps choisie. Indirectement, cette valeur indique le caractère répétitif du signal, qui « semble déterminé » à revenir s'exprimer par le même motif. Autrement dit, plus ces périodes identiques sont nombreuses et/ou de grande taille, plus le déterminisme (ou la prédictibilité) du signal est grand, moins il est complexe. La taille des motifs peut ne pas être imposée (i.e. même un motif de deux points est comptabilisé, mais il sera alors pondéré négativement par sa faible taille, comme ce sera le cas dans notre étude).

4) Quelles sont les hypothèses pour les corrélats neuronaux du niveau de vigilance et leur lien avec les rythmes circadiens ?

a. Le sommeil normal : aspect physiologique des fluctuations de vigilance

Comportement veille-sommeil

Le sommeil est caractérisé par plusieurs critères : 1) une activité motrice réduite, 2) une réponse atténuée aux stimuli extérieurs, 3) une posture stéréotypée (en étant couché et les yeux fermés chez l'humain) et 4) un retour à l'état d'éveil réactionnel facile pour des stimuli faibles. Cet état s'oppose à l'éveil, qui est défini dans le cadre physiologique par des yeux ouverts et une forte activité motrice reliée au contexte comportemental adapté aux stimulations extérieures auxquelles le sujet éveillé est réactif.

L'éveil est « dans la pratique » assimilé à la conscience par rapport aux états de sommeil où les dimensions de conscience sont réduites (sauf dans le sommeil paradoxal, mais le critère de rapportabilité n'est pas présent, sauf si le rêve est mémorisé, ou dans les cas limites de rêve lucide). Le haut niveau de conscience de l'éveil autorise – en tant que base minimale – les perceptions et les activités cognitives, dont la prise de conscience de soi et de l'environnement. Un des objectifs de la thèse sera, dans le cadre pathologique où les signes d'éveil et de conscience sont manifestement dissociés, de montrer que les signes comportementaux qui persistent de l'éveil ne sont plus nécessairement concomitants à l'émergence des plus hauts contenus de conscience.

Les stades de sommeil

L'architecture du sommeil en différentes phases est étudiée par polysomnographie (i.e. l'acquisition simultanée de l'électroencéphalogramme (EEG), l'électrooculogramme (EOG) et l'électromyogramme (EMG), la respiration et le rythme cardiaque électrocardiogramme (ECG).

Des critères polysomnographiques standards de Rechtschaffen et Kales (1968) permettent de différencier les stades de sommeil de manière canonique selon trois variables physiologiques : l'activité corticale objectivée, les mouvements des yeux et le tonus musculaire. Ils servent de base aux consensus les plus récents⁶⁹ et aux études scientifiques, qui définissent les corrélats de ces stades par d'autres outils que des scoreurs humains^{84, 85}.

Le sommeil lent est caractérisé par un ralentissement de toutes les fonctions physiologiques. Il se subdivise en deux phases dites légère (et regroupant les stades N1 et N2) et profonde (pour le stade N3 du « Slow Wave Sleep – SWS » dans la terminologie anglo-saxonne). Le stade N1 correspond à la période de transition au début de la période du sommeil, avant ou après des micro-éveils ou lors de changement de stade. Le stade N2 correspond à un sommeil plus profond qui s'enrichit progressivement jusqu'à obtenir les critères du stade N3 (la distinction avec le stade 4 selon la richesse en onde lente ayant disparu⁶⁹). Au cours du stade N3, la fréquence cardiaque et la fréquence respiratoire sont lentes et régulières, l'activité motrice est minimale mais sans critère d'atonie. Les mouvements oculaires sont absents par opposition au sommeil paradoxal (d'où le terme de « Non-Rapid Eye Movement – NREM sleep »).

En plus des stades de sommeil lent (ou NREM), a été défini dans les années 1950 le sommeil paradoxal (car l'activité cérébrale s'apparente alors plus à l'éveil qu'au sommeil lent) ou « Rapid Eye Movement – REM » dans la littérature anglo-saxonne. Dans la première partie du sommeil normal, il succède classiquement au sommeil lent.

Neurophysiologie

Scoring manuel classique

Pour le sommeil lent, les définitions sont construites de telle sorte que la fréquence dominante de l'EEG baisse progressivement depuis le stade N1 jusqu'au stade N3, avec une réduction concomitante des hautes fréquences et une augmentation de l'amplitude selon la « power law ». Le stade N1 est marqué par un EEG composé de fréquences mixtes (dans la bande Theta, entre 3 et 8 Hz). Le Theta s'amplifie et devient dominant lorsque le stade N2 est atteint. Au cours du stade N2, le rythme de fond est entrecoupé de *Spindles* spontanés (Cf. en page 58). On décrit aussi lors du stade N2 les K-complexes, comme une onde rapide de grande amplitude. On code enfin en stade N3 lors qu'il existe des ondes lentes et amples, d'activité Delta avec une amplitude supérieure à 75 μ V (Cf. en page 57).

Lors du sommeil paradoxal, l'activité corticale est intense et l'éveil cérébral associé s'accompagne des formes de rêves comportant les plus fortes activités oniriques (Cf. Figure 1 où l'on voit le REM au même niveau que la veille). Des arguments polygraphiques fondamentaux sont associés à ce stade : i) des mouvements oculaires rapides (assez spécifique du sommeil paradoxal pour justifier l'appellation anglo-saxonne de REM) ; ii) une atonie musculaire globale, plus profonde que l'absence d'activité motrice constatée lors du sommeil lent. Enfin, l'activité autonome (cardiaque et respiratoire) est irrégulière.

Lors de la veille, on observe au niveau de l'EEG une activité cérébrale rapide, peu ample et désynchronisée. Cet éveil actif est caractérisé par un rythme Beta/Gamma (Cf. en page 59) et Alpha selon l'état attentionnel (Cf. en page 60).

Principe et illustration de reconnaissance automatique des stades

Plusieurs méthodes automatisées ont été proposées pour classer les stades de sommeil. Nous pourrions prendre comme exemple ici un travail de 2007, donc déjà ancien mais assez simple pour être compris sans connaissance informatique surtout sans qu'il ne manque des données constructeurs comme certains outils commerciaux⁸⁶. Pour ces auteurs, les matrices de comparaison indiquent que le Stade N1 est difficile à séparer du sommeil paradoxal en n'ayant recours qu'à l'EEG. Dans ce cas, il faut utiliser des indices polygraphiques comme nous le verrons après. Cette confusion s'étend aussi par contagion entre le Stade N1, l'éveil et le sommeil paradoxal. Une autre confusion existe entre sommeil léger (Stades N1 et N2) et profond du fait des chevauchements des ondes lentes, qui sont présentes en moindre quantité dans le Stade N2.

L'usage de la polygraphie a été optimisée par une analyse « data-driven » par comparaison avec la lecture visuelle de 2 experts associée à l'analyse spectrale de la seule dérivation C3. Sur la base de l'EEG seul, le taux de correspondance était de 71% et l'analyse spectrale était suffisante pour discriminer l'éveil et le sommeil des stades N2 et N3.

Par contre, il fallait l'adjonction de l'EMG et de l'EOG pour obtenir une bonne adéquation également sur la distinction du stade N1 de sommeil et du sommeil paradoxal (amélioration de la prédiction de 9%, passant de 71 à 80%). Pour obtenir ce résultat, les critères supplémentaires les plus pertinents étaient l'entropie de l'EMG et de l'EOG, le kurtosis d'EOG et le 75ème percentile de l'EEG.

En dehors de ce cas particulier, les corrélations sont fortes entre les 3 autres stades d'après les deux techniques, entre 85% (pour la veille et le Stade 2) et 93% pour le Stade 3. Il reste alors des erreurs de transition puisque les incohérences étaient constatées pour les stades adjacents.

Par ailleurs, ces données objectivaient les caractéristiques attendues entre les stades de sommeil d'après la classification de Rechtschaffen et Kales (1968). Le Stade N1 serait un état actif de processus d'endormissement qui garde une activité assez rapide, proche du sommeil

paradoxal. Mais l'entropie de l'EMG est haute dans le Stade N1 du fait des mouvements spontanés persistants et elle est faible dans le sommeil paradoxal par l'atonie musculaire physiologique, sans lésion dans les générateurs des rythmes. Pour l'EOG, l'entropie est haute dans le sommeil paradoxal à cause des REM et elle est faible dans le Stade N1.

L'utilisation de paramètres non linéaires a été proposée dans la littérature pour réaliser ces classifications automatiques, soit dans des études spécifiques aux troubles de conscience⁸⁷ (Cf. en page 187) soit dans le sommeil normal pour proposer une analyse automatisée des aspects micro-architecturaux⁸⁸. Il apparaissait dans ce cas que la non-linéarité de l'EEG était une caractéristique des stades N2 et N3 de sommeil quand la microarchitecture était celle de *cyclic alternating pattern* en particulier dans les phases A1, définie comme :

« A phases with synchronized EEG patterns intermittent alpha rhythm in stage 1; sequences of K-complexes or delta bursts in the other NREM stages., associated with mild or trivial polygraphic variations. »⁸⁸

Imagerie fonctionnelle du sommeil

Les études en imagerie fonctionnelle des activations métaboliques différentielles entre les phases de sommeil ont été conduites depuis les années 1990. Une synthèse en a été faite en 2000 par Pierre Maquet⁵. Il constatait des *patterns* déjà reproductibles avec les données de l'époque, associant :

« In slow-wave sleep, most deactivated areas are located in the dorsal pons and mesencephalon, cerebellum, thalami, basal ganglia, basal forebrain/ hypothalamus, prefrontal cortex, anterior cingulate cortex, precuneus and in the mesial aspect of the temporal lobe.

During rapid-eye movement sleep, significant activations were found in the pontine tegmentum, thalamic nuclei, limbic areas (amygdaloid complexes, hippocampal formation, anterior cingulate cortex) and in the posterior cortices (temporo-occipital areas). In contrast, the dorso-lateral prefrontal cortex, parietal cortex, as well as the posterior cingulate cortex and precuneus, were the least active brain regions. »⁵

Fonction physiologique du sommeil

Elles sont nombreuses et ont été répertoriées dans une étude sur la récupération concomitante entre rythmes de sommeil et récupération cognitive, par actigraphie. Pour justifier de l'effet bénéfique qu'avait pu avoir la récupération du sommeil chez des patients en réveil de coma, les auteurs évoquaient les effets cognitifs délétères de la restriction de sommeil sur la mémoire, la synaptogénèse et la neurogénèse hippocampique⁸⁹. L'effet du sommeil sur la mémoire serait spécifique des phases, avec un effet d'encodage mnésique lors du sommeil

paradoxal alors que les stades N2 et N3 du sommeil lent auraient un effet de consolidation mnésiques⁵⁴.

En condition physiologique, des mécanismes s'adaptent à l'environnement pour protéger au mieux le sommeil. Ainsi, la réactivité est diminuée durant le sommeil par des mécanismes d'hyperpolarisation thalamique prolongée (K-complexe et *Spindles*) qui permettent une désafférentation transitoire et réversible du système thalamo-cortical tout en autorisant le maintien d'une connectivité intra-corticale favorable à la création, l'entretien ou le renforcement d'une plasticité synaptique spécifique qui aurait un rôle fonctionnel dans les acquisitions ou la mémorisation et qui serait complémentaire des activations conjointes qui ont lieu par les activités rapides en périodes de veille⁵⁴. Cette plasticité passe par l'activation massive des neurones pyramidaux excitateurs corticaux, soit transitoirement lors des *Spindles*, soit cycliquement lors des phases « Up » des ondes lentes. Cette activation induit une entrée de calcium dans les neurones, qui peut alors activer les voies métaboliques favorables à la plasticité synaptique (par exemple, la voie calmoduline protein kinase II). La fréquence « lente » de l'activation de neurones (entre le Delta et le Sigma, excluant les hautes fréquences de travail cognitif) semble être le corrélat de la capacité de consolidation synaptique, en jeu dans la mémorisation en particulier.

L'effet sur la plasticité synaptique – qui pourrait avoir un rôle majeur dans la récupération après une agression cérébrale – est également largement documenté⁹⁰. Toutefois, la séparation des effets entre l'effet bénéfique circadien et l'effet propre aux états du sommeil (autrement dit, un bénéfice attribuable aux stades de sommeil et à leur dynamique neurophysiologique propre) est débattue. Une synthèse a été proposée de cette interdépendance : le modèle « State-Clock » de la plasticité synaptique (Figure 9).

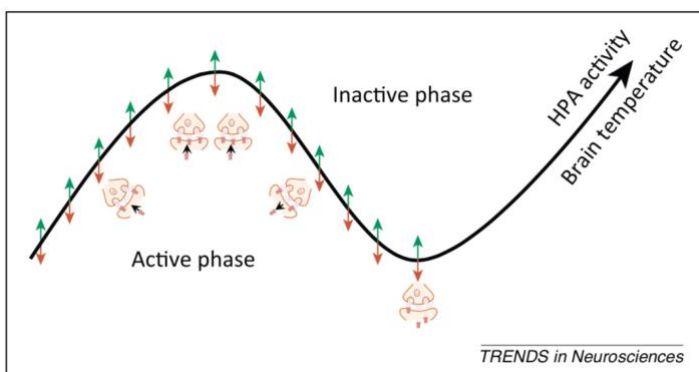


Figure 9 issue de Frank et al. (2014) : Illustration du modèle "State-clock"

« According to the State-Clock model, biological clocks drive 24-h rhythms in synaptic plasticity. These form a canvas against which experience-dependent changes can be induced in wakefulness and further consolidated during sleep. »⁹⁰

Contenu de la conscience durant le sommeil : Sommeil lent versus Sommeil paradoxal

Le contenu de conscience au cours du sommeil et de ses phases de transition est un sujet en soi, que nous ne ferons qu'évoquer, dans la mesure où l'état des patients dans le coma, quand il fluctue, comporte également de telles phases de transition. Les états « consolidés » dans

lesquels ils se stabilisent entre deux transitions pourraient alors être comparés avec des états de transition physiologiques, plutôt qu'avec les états canoniques de « veille ou sommeil lent ou sommeil paradoxal ».

La question du rêve est le meilleur exemple de contenu de conscience durant le sommeil. Bien que classiquement associé au sommeil paradoxal, il existe des preuves pour que le sommeil lent profond, puisqu'il comporte des phases d'activité corticale en « Up », soit aussi associé à des expériences rationnelles et répétitives (sur le modèle des alternances « clock-like » de phase EEG). Ce processus est toutefois moins fréquemment décrit lors des réveils forcés en sommeil lent par rapport au sommeil paradoxal. Cette situation reste donc différente du rêve classique qui est beaucoup plus fréquemment observé spontanément et lors de réveils imposés. Il s'agit alors d'une expérience riche émotionnellement, phénoménologiquement complète et décrite comme « vivide », mais pouvant être irrationnelles⁵⁴. Dans le premier cas, les sujets peuvent décrire une expérience de pensée engagée dans des actions, dans une planification. Dans ce second cas, la pensée est constituée de formes hallucinatoires dont le corrélât seraient les ondes cérébrales ponto-géniculo-occipitales (PGO) qui débutent à la fin de la période de sommeil lent, avant même le début de l'atonie. Ces ondes PGO (dont la coïncidence transitoire avec les ondes lentes expliquerait un contenu hallucinatoire plus riche lors de la dépolarisation corticale phasique) persistent durant toute la période d'activation corticale du sommeil paradoxal, en phase de dépolarisation tonique.

Les différences de contenus de conscience observées entre ces deux formes de rêve ont été résumées dans une revue récente⁹¹.

« Such is the typical, though by no means consensus, view of the content differences in dreams associated with REM and NREM sleep states:

***REM sleep:** generally report a “dream”— a narrative involving the dreamer who interacts with others in ordinary or extraordinary ways in both familiar and strange settings. The emotions in the dream are often unpleasant and the events recounted occasionally involve bizarre and improbable elements*

***Stage N2:** reporting bizarre and improbable elements and unpleasant emotions is less likely and the settings are more often familiar. »⁹¹*

Les auteurs reconnaissent toutefois qu'il n'y a pas encore de consensus clair sur le sujet, qui autoriserait à faire une règle de cette séparation en 2 types de contenu (en dehors de la présence de relation sociale dans le contenu de conscience, qui semble plus spécifiquement associé au rêve du sommeil paradoxal). Il s'agirait seulement d'une différence de degré dans une oscillation du contenu de conscience qui se « colorerait » différemment selon le substrat neurophysiologique en cours. Cette oscillation entre deux états de contenu de conscience

plaiderait pour deux substrats distincts à la genèse de ces deux formes de rêves, pour le sommeil paradoxal et les sommeil lent (en Stade N2).

« As sleep cycles into a REM sleep episode, mentation reports (what people report they were thinking or imagining or “dreaming” while asleep) become more dream-like and bizarre, and as sleep cycles into an NREM sleep episode, mentation reports become more thought-like and less bizarre. In short, there is a continuum of mental activity that varies along several dimensions and in tandem with brain activation patterns that fluctuate in a relatively predictable manner across the entire sleep episode. »⁹¹

Pour le corrélat du rêve, la composition spectrale locale semble devoir être prise en compte. Elle pourrait être mesurée par la simple étude de différence entre les dérivations bipolaires. Suivant une tradition de conscience associée aux régions postérieures intégratives de l'expérience²⁰, il a été proposé que des activations focales soient associées au vécu onirique de la fin du sommeil, quand la fréquence sur le reste du scalp reste dominée par les ondes lentes⁶¹.

Inertie de sommeil

Définition

L'inertie de sommeil est une forme de réactivité physiologique à l'éveil au cours de laquelle les rythmes de sommeil sont en transition de manière hétérogène vers un nouvel état de stabilité de vigilance. Ce changement de rythme est associé à des modifications de performance des tâches cognitives en termes de temps de réponse et de taux d'erreur. Bien que le sujet ait des signes de réveil comportemental, les valeurs de débit sanguin cérébral sont inférieures à ceux de la veille durant plusieurs minutes. Cet effet n'est pas homogène puisqu'il concerne en particulier le tronc cérébral, le thalamus et le cortex préfrontal. Au niveau neurophysiologique, la caractérisation de cet état dissocié entre une vigilance en cours de récupération et un contenu de conscience présent mais avec des facultés cognitives altérées est d'un grand intérêt théorique pour notre étude. En effet, cet état de transition pourrait être proche de ce vers quoi les patients tendent dans leur meilleur état de vigilance, à la restriction qu'ils ne seraient jamais capables d'en sortir pour accéder à un niveau de contenu de conscience de plus haut niveau.

Caractéristiques expérimentales

Chez le sujet sain, le corrélat en a été étudié sur 18 sujets par des EEG de 5 minutes avec les yeux fermés et 5 minutes avec les yeux ouverts⁹² avant le sommeil et après le réveil. Une mesure complémentaire de contrôle des facteurs confondants homéostatiques et circadiens a été réalisée avec 10 minutes d'EEG réalisés à 10h du matin qui ont confirmé les résultats.

Ce protocole a permis de constater une baisse diffuse de la puissance du Beta. Les modifications de la puissance du Delta étaient hétérogènes avec une augmentation dans les régions postérieures et une baisse dans les régions frontales. Cette dernière était d'autant plus

marquée que le sujet avait été réveillé dans une phase de sommeil paradoxal. On peut donc constater que ce sont les régions antérieures qui se « réveillent » neurophysiologiquement en premier alors qu'elles sont les premières à présenter des ondes lentes immédiatement avant le début du sommeil (fréquence < 7 Hz). Puis, peu de temps après le début du sommeil, le *pattern* est plutôt marqué par des ondes lentes fronto-centrales et du Sigma centro-pariétal⁹³.

Le délai de la réactivité du système d'éveil est de 2 minutes environ en cas de réveil en Stade N2 pour réduire les synchronisations lentes et permettre un fonctionnement cortical à haute fréquence⁹². Il faut 5 minutes pour atteindre le même niveau d'efficacité fonctionnelle après un réveil en sommeil paradoxal. Le Theta est diminué en post-réveil du fait d'une disparition de la pression homéostatique accumulée au cours de la phase de veille pré-sommeil. La différence entre les réveils depuis un sommeil de Stade N2 par rapport aux réveils depuis le sommeil paradoxal était une plus grande puissance du Beta en général et en particulier dans les dérivations antérieures gauches. En d'autres termes, l'inertie pourrait être moindre lors des réveils depuis le Stade N2. De ce fait, on pourrait faire l'hypothèse que les changements de *pattern* de certains patients dans le coma pourraient être plus francs dans les suites d'une période riche en *Spindles* (ou en fréquence Sigma).

Mécanisme

Ce délai serait lié au temps de changement du fonctionnement thalamo-cortical global. Il ne pourrait pas travailler sur deux modalités oscillatoires concomitantes. Ce principe entre néanmoins en conflit avec le constat que la transition décrite par le modèle du flip-flop⁵⁹ ne se fait pas instantanément et pas de la même manière entre les sujets (variabilité phénotypique PER3 per exemple⁹⁴) ou chez le même sujet (variabilité contextuelle de pression homéostatique⁸⁵).

Interprétation en lien avec les théories de la conscience

Au total, on constate que le corrélat de cet état d'éveil incomplet et dissocié de l'efficacité cognitive est plutôt en lien avec une plus grande efficacité neurophysiologique (si les rythmes plus rapides en sont bien le marqueur, comme le proposait Varela³⁴) des régions support de l'*A-consciousness* qui font partie du GNW¹⁸ et d'une inertie neurophysiologique prédominante dans les régions postérieures d'intégration des informations perceptives dans le vécu expérientiel^{22, 26}. Ce *pattern* dissocié ferait en particulier baisser les performances sensori-motrices mais peu les processus associatifs préfrontaux⁹². Par analogie avec l'hypothèse de pensée de Ned Block, ces expériences d'inertie avec *A-consciousness* préservée et *P-consciousness* en cours de reconstitution rappelle l'image du « phenomenal zombie », ce que le langage courant a intégré dans les expressions populaires : « le matin c'est un vrai zombie » dès lors que le sujet à dépasser le stade où il « comate ».

Cette littérature sur les états transitionnels physiologiques permet également de noter la confusion qui existe entre des marqueurs associés aux capacités attentionnelles et au contenu de conscience des sujets mais souvent interprétés comme une mesure de leur niveau de vigilance, du fait du contexte.

« Accordingly, there were observations indicating that enhanced beta activity accompanied certain intellectual tasks, suggesting that this enhancement may be used as an arousal index. »⁹²

Ce paradoxe peut être expliqué par la critique qui a été faite du concept de « level of consciousness » par T. Bayne¹⁵. D'après sa théorie, évoquer des niveaux du contenu de conscience n'a pas de sens : l'état de conscience global d'un sujet doit être apprécié dans une perspective multidimensionnelle de ses états locaux (qui peuvent être dissociés, comme le cas de l'inertie de sommeil semble le confirmer) plutôt que quantitative mais unidimensionnelle (comme la PCI le postule). Seuls les changements de vigilance en lien avec les modifications fonctionnelles des structures profondes peuvent rendre compte de changements véritablement globaux, dans le sens où ils auraient le même effet sur toutes les dimensions du contenu de conscience. Le changement global des rythmes rapides au profit de la persistance de synchronisation lente lors de l'inertie de sommeil est un exemple d'une augmentation homothétique du « global state of consciousness » sur les rythmes rapides et le comportement mais restant avec des « local states of consciousness » dissociés pour les fonctions cognitives.

b. Anatomie fonctionnelle de la relation entre éveil-arousal et réticulée

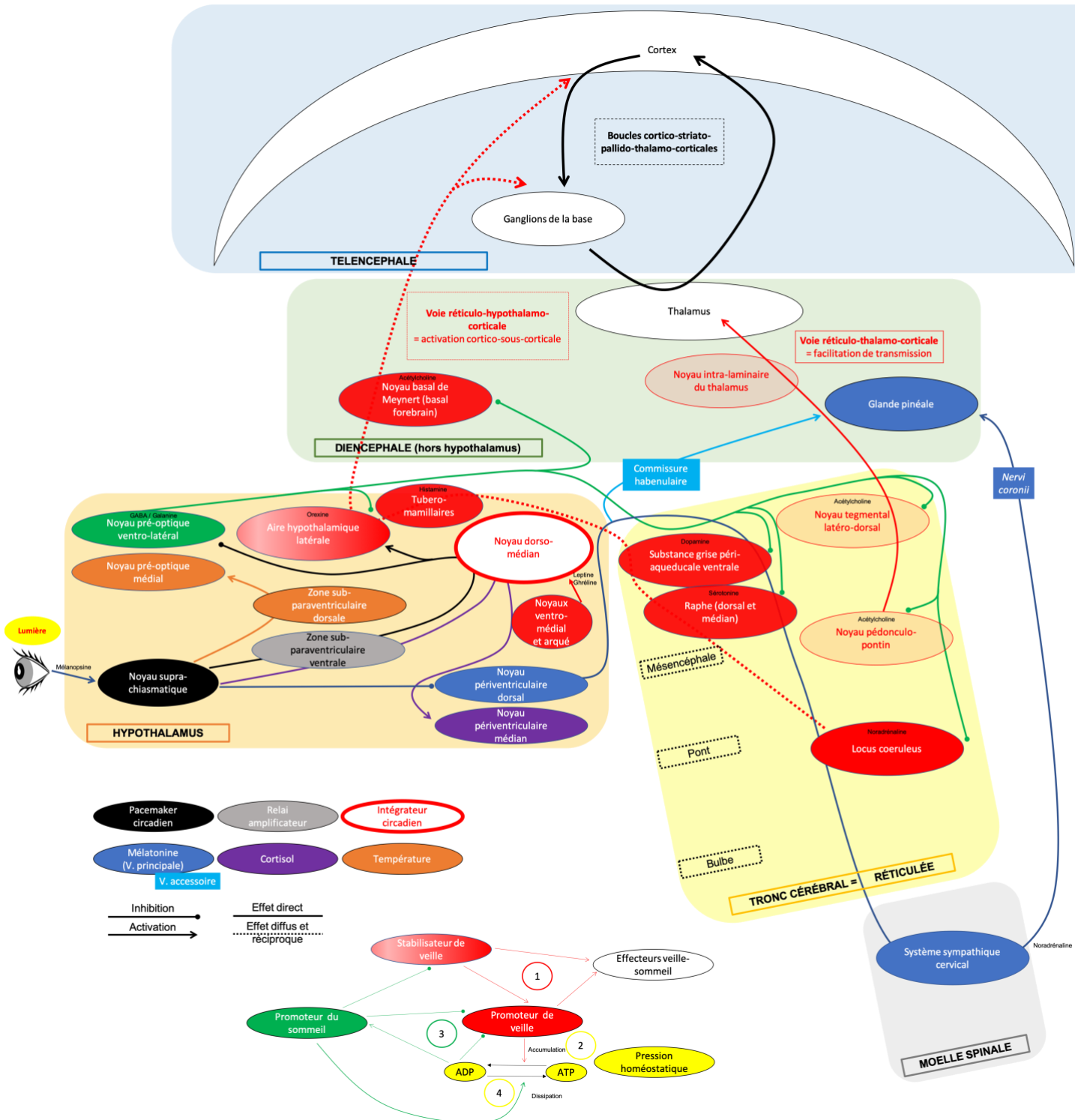


Figure 10 : Schéma récapitulatif des structures et réseaux qui pourraient être impliqués dans l'expression du contenu de la conscience en fonction de la modulation du niveau de vigilance par l'action sur les boucles thalamo-corticales et les cortex via les voies réticulo-thalamo-corticale et réticulo-hypothalamo-corticale.

Dans la conception classique de la conscience philosophique (qui ignore la thématique de l'éveil et de son absence, la renvoyant à l'inconscient physiologique), dans la conception neuropsychologique (qui considère ces trous dans le *continuum* du contenu de conscience comme une nécessité biologique à laquelle il faut bien sacrifier pour maintenir, en toute hypothèse, la structure de ce qui assure la formation des représentations mentales), dans la conception médicale de la physiologie de la conscience en deux dimensions (qui considère que la vigilance n'est pas un problème puisque, sauf extraordinaire, elle revient toujours car les sujets ouvrent un jour les yeux), l'atteinte de la vigilance a bien souvent été négligée, voire niée. Un patient qui n'ouvre pas les yeux tardivement est-il un *locked-in syndrome* complet plutôt qu'un authentique échec de la restauration de la vigilance ? Elle est surtout un problème clinique, au sens trivial, associé à une mort rapide avant l'ère de la réanimation, au coma initial depuis l'émergence de cette spécialité, au pronostic qui fera accepter – ou non – de laisser survivre le patient, puis à une phase d'attente laborieuse durant laquelle il faut éviter les complications avant que les choses sérieuses des analyses du contenu de conscience puissent débiter.

Il faut réhabiliter nos connaissances sur les mécanismes intimes qui régissent la régulation physiologique de la vigilance car c'est ici que peuvent venir s'immiscer, tels des coins dans l'harmonie primordiale, les lésions qui dissocièrent assez les paramètres que nous mesurons, pour nous faire croire que les dimensions de la conscience sont dissociées, alors que sont peut-être les moyens d'expression extérieure de la vigilance qui le sont.

Nous avons résumé dans la Figure 10 les différentes hypothèses actuelles de projection et les mécanismes de contrôle des boucles thalamo-corticales. Ce graphique propose donc une vision des causes physiques de la modulation à long-terme (à l'échelle de l'heure) de la genèse des rythmes EEG de court-terme (échelle de la seconde, Cf. en page 54), qui sont les bases neurales – en dernière analyse – des conditions de possibilité de l'expression du contenu de conscience, quel que soit la théorie considérée pour en expliquer l'émergence.

Historique de la découverte de la substance réticulée activatrice ascendante

La place centrale de la substance réticulée activatrice ascendante dans l'éveil physiologique avait été proposée par le profil de lésion mésencéphalo-diencéphalique de *l'encephalitis lethargica* avec une position assez rostrale au sein du diencéphale et la partie très haute du mésencéphale⁵⁹. Puis elle a été corrigée depuis les années 1940 par les travaux de H. Magoun, G. Morruzi et J. French⁹⁵ chez l'animal. Elle était décrite comme plus caudale dans le mésencéphale et le pont, dans des études lésionnelles peu spécifiques, usant d'électrocoagulation voire de neurophysiologie par stimulation.

Des données discordantes ont été obtenues avec des lésions plus spécifiques chez l'animal, dès lors qu'étaient épargnées les fibres passant dans la zone délimitée comme la substance

réticulée activatrice ascendante et qui étaient non spécifiquement touchées par les premières expérimentations⁵⁹. Chez le chat, il n'y avait pas de coma spécifiquement induit par une lésion des corps cellulaires dans la substance réticulée activatrice ascendante, sauf en cas d'association avec des lésions de l'hypothalamus postérieur⁹⁶. De même en cas de lésion thalamique large chez le rat, le comportement était moins modifié qu'en cas d'atteinte des noyaux du *basal forebrain* (noyau basal de Meynert) dans une région où projettent les neurones du noyau parabrachial et pre-coeruleus. L'inactivation sélective de ces neurones du tronc cérébral était par contre responsable de modification de l'éveil chez les animaux.

Toutefois, l'implication de la substance réticulée activatrice ascendante et de ses relais dans le thalamus central (avec une projection anatomique en particulier vers le noyau dorsomédian et la partie antérieure des noyaux intra-laminaires, dont les noyaux « central latéral » et « paracentral »⁴⁵) a été confirmée par des données fonctionnelles *in vivo* chez l'homme dès les années 1990⁹⁷ mais dans une optique d'optimisation attentionnelle de l'éveil plutôt que dans sa résolution par le coma ou le sommeil. Dans ce cas, les 10 sujets réalisant une tâche attentionnelle (temps de réaction après stimulus visuel ou somesthésique) avaient un débit sanguin cérébral en Tomographie par Émission de Positons (TEP) augmentée dans le tegmentum (significativement à droite) qui comprend la substance réticulée activatrice ascendante et dans les noyaux centro-médian et centro-latéral du groupe intralaminaire (significativement à gauche). Ces différences étaient spécifiques de la condition attentionnelle et non de la tâche sensorielle et de la réponse motrice ou encore de l'ouverture des yeux (à vigilance égale).

Neurochimie de la substance réticulée activatrice ascendante

Plusieurs candidats ont été historiquement proposés comme des régulateurs de l'éveil, de manière plus ou moins spécifique de leur région d'expression. Nous citerons par exemple le rôle de l'histamine dans noyau pré-optique⁹⁸. Plus récemment, il a été démontré en optogénétique que les neurones glutaminergiques du noyau supra-mamillaire de l'hypothalamus avaient une capacité de promotion de l'éveil, qui n'est observée que pour les neurones exprimant la NO synthétase⁹⁹.

Toutefois, il est peu probable qu'une seule molécule ait un rôle prédominant du fait de la complexité neurochimique du système de régulation des cycles veille-sommeil que nous allons aborder et du fait du grand avantage sélectif qui existe à avoir un système redondant à neurotransmetteurs multiples pour assurer une fonction aussi vitale à la survie assurée par un éveil de bonne qualité. Cette redondance explique à la fois les possibilités importantes de récupération de la veille (au moins au niveau comportemental), ce qui s'exprime épidémiologiquement par la grande proportion de patients UWS/VS au stade chronique

comparé à la rareté extrême du coma chronique² et par la multiplicité des mécanismes d'adaptation possible, qui rend l'art du pronostic aussi risqué.

Théorie actuelle des deux voies réticulo-corticales par le thalamus et l'hypothalamus

Cette théorie a été reprise par Saper dans un synthèse de 2005 sur l'intrication du système circadien avec les régions régulant la veille et le sommeil⁵⁹, la voie réticulo-thalamo-corticale étant médiée par des neurones cholinergiques du noyau pédonculo-pontin et du noyau tegmental latéro-dorsal qui se trouvent dans la partie haute et postérieure du pont. Cet effet d'éveil cortical est permis par des projections relais sur les noyaux intra-laminaires du thalamus qui vont faciliter la transmission thalamo-corticale.

La voie réticulo-hypothalamo-corticale est quant à elle médiée par des neurones monoaminergiques. Il s'agit du *Locus coeruleus* pour la noradrénaline, du *Raphe dorsal* et médian pour la sérotonine, de la *substance grise périaqueducule ventrale* pour la dopamine, des *neurones tubéro-mamillaires* pour l'histamine. Ces structures du pont, du mésencéphale et du diencephale sont donc en partie assimilables aux structures du substance réticulée activatrice ascendante (la réticulée elle-même étant strictement mésencéphalique et pontique). Elles projettent sur des structures qui ont un effet éveillant propre sur le cortex, i.e. le noyau du *basal forebrain* (ou noyau basal de Meynert) à acétylcholine et l'aire hypothalamique latérale qui assure la stabilisation du système de l'éveil par la sécrétion d'orexine (ou hypocretine, dont la carence est responsable de la narcolepsie).

Par ces relais diencephaliques, cette voie active le cortex cérébral pour rendre efficaces les afférences thalamiques de « reentry » conformément à la théorie du *Dynamic core*²⁴. Par ailleurs, ces structures monoaminergiques ont aussi un effet direct sur les relais sous-corticaux des ganglions de la base qui font partie des boucles cortico-striato-pallido-thalamo-corticales^{100, 101} et elles projettent aussi sur le thalamus intra-laminaire⁴⁵. Pour rappel, certains auteurs préfèrent utiliser le terme « cortico-thalamique » car les fibres descendantes sont plus nombreuses que les fibres ascendantes⁵⁴. L'effectivité fonctionnelle de ces boucles est notamment observée lors du sommeil avec des rythmes d'oscillations lentes imposées sur les neurones du *Globus pallidus*, en phase avec les oscillations lentes corticales de moins de 1Hz⁵⁴.

Sur le plan neurophysiologique, alors que les neurones à acétylcholine de la voie réticulo-thalamo-corticale déchargent au cours des périodes d'activation de veille et du sommeil paradoxal, c'est niveau des groupes cellulaires de la voie réticulo-hypothalamo-corticale que se différencient ces deux états. Tous ces groupes de neurones déchargent de concert au cours de la veille et baissent leur activité de manière non spécifique lors des stades N2 ou N3. Par contre, au cours du sommeil paradoxal, les neurones mono-aminergiques et à orexine s'éteignent totalement alors que les neurones cholinergiques du noyau du *basal forebrain* (noyau basal de Meynert) déchargent de la même manière lors du sommeil paradoxal et durant la veille⁵⁹.

Au total, la substance réticulée activatrice ascendante et ses relais joueraient de fait un rôle de thermostat global et de maintenance des capacités d'éveil (au moins comportemental) depuis sa résolution – transitoire dans le sommeil ou prolongée dans le coma – jusqu'aux capacités attentionnelles les plus élevées⁹⁷. Toutefois cette fonction n'est pas unique mais redondante ce qui explique des phénomènes de reprise en charge par des voies accessoires hypothalamiques⁹⁶ ou qui ne seraient pas dépendantes de la voie réticulo-thalamo-corticale¹⁰².

Implication pathologique dans le coma et l'état UWS/VS

L'implication nécessaire ou suffisante de la substance réticulée activatrice ascendante dans les cas pathologiques de coma a été plus difficile à affirmer jusqu'à la visualisation des lésions en imagerie morphologique. Un exemple en a été apporté par l'imagerie des comas basée sur les lésions spécifiques du tronc cérébral⁴². Les patients avec des lésions du tronc provoquant un coma avaient plus probablement une localisation dans la partie rostrale gauche du tegmentum pontique qui se trouve être localisée dans la zone la plus caudale de la réticulée classique. Cette région est fonctionnellement connectée avec le cortex insulaire antérieur gauche et le cortex cingulaire antérieur pré-génual. La connectivité entre ces régions est elle-même diminuée chez les patients présentant un trouble de conscience.

Chez les patients en état végétatif, il a été démontré de manière plus subtile que c'était en fait la connectivité fonctionnelle entre la substance réticulée activatrice ascendante et le cortex sensori-moteur (au cours d'une tâche de stimulation proprioceptive) qui était perdue⁴⁴. Dans le même temps, le débit sanguin basal de la substance réticulée activatrice ascendante était supérieur au repos chez les patients UWS/VS, en lien avec leur aptitude à l'éveil, mesuré par leur capacité à ouvrir les yeux.

Cible principale de la substance réticulée activatrice ascendante : Le thalamus central

Anatomie

Cette région diencephalique a été extensivement décrite d'un point de vue anatomique⁴⁵ par le groupe qui a réalisé les premiers essais de stimulation cérébrale profonde dans les troubles de conscience^{103, 104}. Son rôle est en particulier crucial dans la théorie du mésocircuit déjà exposée plus haut, dont découlent leurs hypothèses physiopathologiques et thérapeutiques⁴⁹ (Cf. en page 51).

Le thalamus central regroupe les noyaux thalamiques suivants : les noyaux intra-laminaires antérieurs (central latéral et para-central) et postérieurs (complexe centro-médian-parafascicularis) associés aux portions paralaminaires des noyaux thalamiques associatifs adjacents⁴⁵ (i.e. le noyau dorso-médian, ventral antérieur, ventral latéral et le pulvinar inférieur). Leur regroupement a été proposé sur des bases de proximité et de centralité anatomique mais surtout au niveau fonctionnel par leurs afférences du système d'éveil (substance réticulée

activatrice ascendante) décrit ci-dessus et qui contrôle globalement l'activité corticale des régions frontales responsable du contrôle attentionnel et l'activité thalamique qui assure les ajustements de la vigilance.

Rôle fonctionnel

En d'autres termes, Schiff conclue de cette spécialisation anatomo-fonctionnelle que les neurones du thalamus central orchestrent depuis leur position profonde la distribution des organisations dynamiques de longue distance associées aux comportements volontaires et plus généralement à la conscience (sans préciser à quel type de conscience il fait référence). Ainsi donc, dans cette hypothèse, le thalamus central interviendrait dans les deux dimensions de la conscience. En ce qui concerne les dimensions de la vigilance et du contenu de conscience, il est respectivement indiqué que :

« central thalamus contained collections of cells that are recruited as part of broad gain control systems that shift and hold levels of activation across large transiently established networks. »

« central thalamus contained collections of cells that are recruited by transient activation of these central thalamic neurons that may be used to bias activity within and across the hemispheres as required during ongoing behavior. »⁴⁵

L'effet sur le changement d'attention (alerte phasique) a été corrélé à une activation en TEP des noyaux intra-laminaires antérieur et postérieur. La réduction progressive d'attention est aussi corrélée à une baisse d'activation de ces neurones et du cortex cingulaire antérieur qui semble lui être fonctionnellement associé, ce qui activerait ainsi le préfrontal. Le thalamus central est aussi connecté à l'aire motrice supplémentaire.

Neurophysiologie

La caractéristique neurophysiologique générale des neurones thalamiques centraux est de provoquer un « recrutement cortical » en EEG par une stimulation à haute fréquence directe dans le thalamus (mimant ainsi la réponse obtenue par une même stimulation dans la rétículo). Ce serait le corrélat d'un état « d'éveil cortical » requis pour les fonctions de haut niveau (attentionnelles, cognitives). C'est en ce sens que le thalamus serait partie intégrante – en tant qu'effecteur final – de la substance rétículo activatrice ascendante¹⁰⁵.

L'activité extracellulaire des neurones du groupe intralaminaire antérieur chez l'animal est marquée par une décharge caractéristique commune à la veille et au sommeil paradoxal à 1000 Hz dans la bande 20-40 Hz. Ce résultat est cohérent avec le constat d'oscillations à hautes fréquences dans l'EEG de veille chez l'homme : les oscillations à haute fréquence provoquées par le thalamus central dans des aires corticales distribuées permettraient de les mettre en cohérence de phase sur cette fréquence d'oscillation et donc d'assurer une connectivité cortico-

corticale effective codée sur cette bande. En physiologie, elle serait générée par le système thalamo-cortical sous l'influence de la stimulation cholinergique du tronc cérébral (noyau pédonculo-pontin) et du noyau basal de Meynert ou encore de l'hypothalamus, qui sont activés immédiatement auparavant. Ainsi, le rôle du thalamus apparaîtrait bien comme celui de relais et non de générateur des changements de stade de vigilance :

« These central thalamic nuclei may play an essential role in supporting the state changes of corticothalamic systems that underlie sleep-wake cycles but are no longer considered to have a primary role in driving the onset of wakefulness – a role now assigned to collections of nuclei in the brainstem and basal forebrain. »⁴⁵

Ainsi, la mise en cohérence de phase des aires corticales est commandée par le thalamus central mais sous le contrôle *bottom-up* des structures de la substance réticulée activatrice ascendante, de concert avec un contrôle frontal *top-down* pour adapter les ressources disponibles au flux des capacités attentionnelles et cognitives dans une stratégie de modulation globale.

Les efférences des noyaux intra-laminaires se font aussi vers le striatum, de manière diffuse pour le groupe antérieur et focale pour groupe postérieur. Elles supporteraient, au sein des boucles cortico-striato-pallido-thalamo-corticales, une boucle rétrograde thalamo-striatale intégrant un réseau plus large pour éviter une trop grande ségrégation des boucles spécialisées (associativo-motrice par exemple¹⁰¹) à chaque étape.

Enfin, le thalamus central aurait un rôle critique dans la mesure de la réactivité neurophysiologique aux stimulations auditives ou nociceptives. Il serait responsable de la réaction d'éveil comportemental et de la synchronisation à haute fréquence observée dans ces cas.

Neurochimique

Les influx cholinergiques de la substance réticulée activatrice ascendante (noyau basal de Meynert et voie réticulo-thalamique) vont hyperpolariser les neurones du noyau réticulaire (récepteur muscarinique) qui sont eux-mêmes inhibiteurs GABAergiques sur les neurones de relais des noyaux intra-laminaires^{45, 54}. Ces mêmes influx cholinergiques de la substance réticulée activatrice ascendante ont aussi un effet direct dépolarisant (*via* des récepteurs nicotiques) sur les neurones des noyaux intra-laminaires. Ainsi, la substance réticulée activatrice ascendante activée favorise les connexions thalamo-corticales par une double inhibition et par une activation directe qui conduit, d'une manière générale au blocage de la genèse des ondes lentes (par une dépolarisation prolongée des neurones thalamiques) permettant l'activation corticale. La mécanique neurochimique de genèse des rythmes EEG au

niveau des interactions cortico-thalamique a été discutée dans une partie dédiée (Cf.en page 56).

c. Les mécanismes générateurs des changements de cycles veille-sommeil

Place de l'hypothalamus

Son rôle a été synthétisé chez l'animal et l'homme dans plusieurs articles de l'équipe de Harvard non seulement pour la « fonction linéaire » de l'éveil qui est en lien avec la substance réticulée activatrice ascendante mais surtout dans les fonctions régulatrices complexes de « bascule non-linéaire » de cycle veille-sommeil et entre les phases de sommeil, tout en intégrant les aspects homéostatiques et circadiens.

De manière synthétique, les régions de l'hypothalamus antérieur sont en lien avec la propension à générer le sommeil⁵⁹ alors que l'hypothalamus postérieur est en lien avec la capacité à maintenir l'éveil^{59, 96}, de manière complémentaire avec la substance réticulée activatrice ascendante⁹⁵. Les effets opposés de ces deux lésions avaient déjà été identifiés par Von Economo dans ses observations anatomiques *d'encephalitis lethargica* dès le début du XXème siècle. Des lésions bilatérales induites dans l'hypothalamus latéral ont été rapportées comme responsables d'une somnolence sévère voire de coma dans des modèles anciens de singes¹⁰⁶ mais avec une assez faible spécificité anatomique. Dans le même contexte épidémique, un grand nombre de cas de narcolepsie (se définissant par un changement abrupt d'état de vigilance avec endormissement immédiat en sommeil paradoxal sans phase de transition) avait été identifié. L'implication de l'hypothalamus latéral avait été évoquée dès les travaux de Von Economo mais les lésions étaient alors impures car elles impliquaient aussi les ganglions de la base.

Il a été récemment proposé que ces deux régions soient fonctionnellement anti-corrélées dans leur connectivité fonctionnelle intra-hypothalamique¹⁰⁷. Les régions corticales positivement ou négativement corrélées avec ces deux zones hypothalamiques lors de la veille sont connues pour être actives de manière opposée lors du changement du cycle vers le sommeil, marqué par les inactivations concomitantes du tronc cérébral, du thalamus, et des noyaux du *basal forebrain* (noyau basal de Meynert) concomitairement aux aires limbiques et paralimbiques⁷. En particulier, l'activité de l'hypothalamus postérieur était positivement corrélée avec les structures mésencéphaliques et du binôme « insula ventrale antérieure – cortex cingulaire antérieure pré-génual » comme cela avait été proposé par cette même équipe en lien avec les lésions du tronc cérébral provoquant des comas⁴².

Le cycle endogène : la balance neurochimique du Flip-Flop switch

Le système de « balance physiologique du modèle Flip-Flop » est décrite ainsi : des afférences multiples promouvant l'éveil proviennent de la substance réticulée activatrice ascendante (Cf. en page 82) et contrebalancent l'effet des deux structures promouvant le sommeil⁵⁹. En effet, il est apparu que toutes les structures promouvant l'éveil au niveau de la substance réticulée activatrice ascendante et de ses relais diencephaliques étaient inhibées (soit directement pour les noyaux monoaminergiques et à orexine, soit *via* des interneurons pour les noyaux à acétylcholine) par des neurones GABAergiques ou à Galanine⁵⁹ provenant d'une même région antérieure, le noyau pré-optique ventro-latéral¹⁰⁸. Au contraire des neurones reliés à la substance réticulée activatrice ascendante, les neurones du noyau pré-optique ventro-latéral sont actifs au cours du sommeil. Leur lésion spécifique réduit la quantité de sommeil total (N2, N3 et sommeil paradoxal) de 50%, reproduisant les premières observations humaines de Von Economo d'un sommeil qui existe encore mais en moins grande quantité.

La distinction entre les phases de sommeil passe par une distinction entre la portion du noyau pré-optique ventro-latéral où les cellules sont étendues ou en *cluster*. Dans le premier cas (étendues), elles projettent sur le *Locus coeruleus* et le *Raphe* dorsal qui s'opposent au sommeil paradoxal, donc l'inactivation spécifique de cette afférence excitatrice empêche le sommeil paradoxal dans la théorie classique⁵⁶. Dans le second cas (en *cluster*), elles projettent sur les noyaux histaminergiques dont l'inactivation spécifique empêche le sommeil lent car cette molécule permet la transition entre éveil et sommeil. La sortie des phases de sommeil est assurée par une innervation de rétrocontrôle inhibiteur du système monoaminergique.

La promotion du sommeil est également assurée par une structure de la partie basse du bulbe, dont l'implication a été plus récemment proposée avant d'être confirmée par des techniques d'optogénétique chez la souris⁶⁰. Les neurones GABAergiques de la zone parafaciale promeuvent le sommeil en inhibant le noyau parabrachial du pont (autour du pédoncule cérébelleux supérieur, qui avaient été identifié dans la *coma causing lesion* décrite par Fischer et al.⁴²). Il s'agit du départ d'une voie alternative de l'éveil, qui agit par activation glutaminergique des neurones cholinergiques du noyau basal de Meynert. Les neurones de la zone parafaciale permettent dès lors une désynchronisation de l'EEG de veille au profit d'une hypersynchronisation corticale générant les ondes lentes. Ainsi, ce système pourrait rendre compte de la genèse de 50% de temps de sommeil à ondes lentes qui ne sont pas supprimées par les lésions du noyau pré-optique ventro-latéral. Dans cette forme de sommeil, des ondes lentes d'origine « parafacial » sont plus intenses et plus proches des caractéristiques du rebond de sommeil après privation⁶⁰. La complémentarité des deux systèmes apparaît par la différence des types de sommeil à ondes lentes qui sont altérés par leurs lésions respectives : les lésions du noyau pré-optique ventro-latéral réduisent la durée des épisodes de sommeil lent (baisse de

la consolidation) alors que les lésions de la zone parafaciale n'en réduisent que le nombre (baisse de l'initiation). Le mécanisme de contrôle de ce second système promoteur du sommeil n'est pas encore connu dans le cadre du *Flip-Flop switch*.

Toute la question est alors dans le poids respectif de ces deux systèmes, et dans la manière dont les phases alternent entre elles sans élément exogène et comment elles peuvent répondre à des éléments exogènes. Le modèle du *Flip-Flop* a été introduit pour rendre compte de la faible durée des phases transitionnelles. Cela se comprend dans une optique phylogénétique de sélection darwinienne des organismes incapables de réduire ces phases, notamment par sélection négative de ceux qui auraient une trop grande latence au réveil en cas de réactivité nécessaire.

« A circuit containing mutually inhibitory elements sets up a self-reinforcing loop, where activity in one of the competing sides shuts down inhibitory inputs from the other side, and therefore disinhibits its own action. Such a circuit is called a 'flip-flop switch' by electrical engineers, who design them to produce discrete states with sharp transitions. Flip-flop circuits tend to avoid transitional states, because when either side begins to overcome the other, the switch 'flips' into the alternative state. This flip-flop circuit model might explain why wake-sleep transitions are often relatively abrupt (one 'falls' asleep and suddenly awakens), and both humans and animals spend only a small part of each day (typically <1-2%) in transitional states. »

« There are obvious adaptive advantages to a wake-sleep system that makes rapid and complete transitions, as it would be dangerous for animals to have impaired alertness while engaging in waking behaviours, and inefficient for them to spend their sleep periods half-awake. » 59

La découverte des neurones à orexine permet d'apporter une explication sur la stabilisation du système, pour s'opposer aux changements d'état trop brutaux (sans empêcher des changements rapides) et pour stabiliser la durée de chaque phase de vigilance. Elle a été faite dans le territoire prédit par Von Economo (la partie postérieure de l'aire hypothalamique latérale) dans les cas de narcolepsie épidémique : leur défaillance rend alors compte de la perte de cet effet stabilisateur avec la survenue brutale en quelques secondes du sommeil paradoxal (qui se complète aussi d'une instabilité du sommeil une fois lancé). En effet, les neurones à orexine sont actifs durant la veille et projettent diffusément sur le cortex de même que sur les autres structures de la substance réticulée activatrice ascendante promotrices de l'éveil, pour en assurer le maintien de manière procyclique. Ce système est orienté vers la favorisation du maintien de l'éveil (au détriment d'un autre mécanisme hypothétique, en miroir, qui aurait favorisé le maintien du sommeil en empêchant le réveil). Cela peut s'expliquer par des causes phylogénétiques : chaque organisme a pour intérêt de pouvoir suspendre facilement son sommeil qui est une période de grande vulnérabilité aux agressions. Au contraire, avoir un éveil très stable, qui empêche de « tomber de sommeil » (comme dans la narcolepsie) aurait été un

grand désavantage sélectif face aux prédateurs. La seule circonstance où les conditions d'une absence d'éveil sont réunies est le coma, par des mécanismes pathologiques de carence des structures d'éveil et non, jusqu'à preuve du contraire, de suractivation des systèmes de propension au sommeil.

D'un point de vue théorique, l'existence de ce modèle à des conséquences importantes pour les études sur le coma et plus généralement, sur le trouble de conscience. En effet, la fragilisation d'une des composantes aboutit à une déstabilisation globale rendant moins efficace les mécanismes de maintien. Les patients ayant un trouble de conscience sont typiquement dans ce cas de figure puisqu'ils ont un déficit d'éveil, qui est d'autant plus franc qu'ils sont dans le coma mais qui persiste même dans les phases où l'éveil est certes présent mais décrit comme instables (comme dans le stade MCS/CMS).

Leur changement d'état est donc d'autant plus un enjeu d'étude car il pourrait amener à confirmer dans un autre contexte les prédictions du modèle *Flip-Flop switch* et de tester d'une autre manière la fonctionnalité (quoique possiblement perturbée dans son rythme de base et dans son intégration des régulateurs classiques) des structures de la réticulée et de l'hypothalamus qui en assurent le délicat équilibre.

Régulation du modèle des cycles veille-sommeil

La régulation de ces deux phases (promotion de veille *versus* promotion du sommeil) peut être faite par la **pression homéostatique** (*Process S* pour Sleep), par le **rythme circadien** (*Process C*) indiqué par un pacemaker hypothalamique et par les **facteurs exogènes**. Un régulateur ultradien intervient ensuite au sein de la période de sommeil pour rendre compte des alternances entre les stades de sommeil paradoxal et à ondes lentes¹⁰⁹. Cette association de processus permet une modulation des rythmes des organismes pour favoriser les conditions de leur survie, en adaptant la mise en phase des cycles comportementaux avec les changements de l'environnement (apport de nourriture, stress⁵⁹) mais sans perdre l'information du décours temporel (rôle circadien) et sans mettre en danger le fonctionnement cérébral par une surexploitation métabolique (rôle homéostatique). Le noyau supra-chiasmatique doit, sauf lésion directe mimant les suppressions lésionnelles chez l'animal, rester en phase avec l'environnement : il sera donc disponible pour fournir l'heure biologique exacte, comme quand on appelait naguère « l'horloge parlante » pour régler sa montre. Ses relais dans l'hypothalamus conduisent le comportement sur les horloges périphériques *via* les cycles hormonaux et de température.

C'est toutefois parce que ces processus sont plastiques qu'ils peuvent se dissocier lors de périodes de récupération de lésions chez les patients en modulant différenciellement certains effecteurs hypothalamiques.

Pression homéostatique

Le concept de pression homéostatique de sommeil vient du constat classique que l'accumulation d'un déficit en sommeil produit un effet rebond avec une augmentation de la durée de sommeil proportionnelle (mais non nécessairement égale) à la durée de la carence⁵⁹ avec une priorité apportée à la compensation en sommeil lent au détriment du sommeil paradoxal. La localisation cérébrale du thermostat de la pression de sommeil n'est pas connue et il est prouvé que le noyau pré-optique ventro-latéral n'en est pas le siège car l'activité de ses neurones n'est pas modulée par la durée de la période de veille. Toutefois, la pression homéostatique contrôle l'action du promoteur du sommeil en augmentant la décharge du noyau pré-optique ventro-latéral quand l'activité du système a basculé vers le sommeil. A défaut d'un candidat pour une hypothèse localisationniste pour la pression homéostatique, une hypothèse neurochimique a été proposée. Elle est en lien avec l'accumulation d'adénosine sous la forme d'ADP, produite suite à la consommation augmentée d'ATP par l'activité métabolique de veille. Pour protéger le système de la carence en ATP tout en ne déclenchant le système d'arrêt de veille que s'il est immédiatement nécessaire, il ne semble pas exister de « chronomètre de la veille » indépendant du métabolisme mais un senseur chimique à l'accumulation de reliquat biochimique de la veille. Deux populations y seraient en particulier sensibles : les neurones GABAergique du noyau pré-optique ventro-latéral pour activer le promoteur du sommeil et des neurones cholinergiques du noyau du noyau basal de Meynert pour inhiber un promoteur final de l'éveil.

Cette caractéristique fondamentale de sommeil peut être mesurée par la corrélation entre la quantité d'ondes lentes antérieures⁵⁴ et les zones hypométaboliques frontales (des cortex associatifs plutôt que primaires) observées en TEP et associée à une désactivation mésencéphalique et thalamiques. L'origine corticale (avec déplacement antéro-postérieur des vagues d'ondes lentes mis en évidence en EEG haute résolution¹¹⁰) serait associée à la pression de sommeil (plus rapide et plus intense) des régions antérieures, avec un rebond d'autant plus intense qu'il y a eu déprivation de sommeil.

Pression circadienne

La régulation circadienne associée semble à première vue difficile à intégrer dans une balance entre veille et sommeil déterminée par un processus métabolique aussi puissant que l'activité cérébrale elle-même mais elle a bien été confirmée par la synchronisation des cycles veille-sommeil avec les autres cycles biologiques lors des expériences de libre-cours ou de désynchronisation forcées⁵⁹. Cette combinaison de processus rend compte de la tendance maximale au sommeil lors de la nuit, qui est aussi le moment du nyctémère où la pression homéostatique risque d'être la plus forte. Or, cet *optimum* homéostatique intervient aussi au moment où le rythme circadien est propice. Cette relative synchronie permet – d'un point de

vue évolutif – de forcer le système à l’arrêt y compris si la pression homéostatique de veille a été faible (peu d’activité métabolique). Le but en serait soit structurel (même si cette nécessité pour le cerveau n’est pas documentée), soit fonctionnel pour éviter que le pic de pression homéostatique ne surgisse dans la période d’activité locomotrice de la journée suivante, donc en déphasage avec le rythme circadien endogène et avec le rythme environnemental, ce qui rendrait l’organisme vulnérable à ses prédateurs lors du jour. La régulation circadienne elle-même est abordée ci-dessous (Cf. en page 94) : il y apparaît que le noyau pré-optique ventrolatéral reçoit une afférence indirecte du noyau supra-chiasmatique pour intégrer le rythme circadien au même titre que la pression homéostatique de l’ADP. Les relais du noyau supra-chiasmatique sont la zone sub-paraventriculaire ventrale (qui a un rôle amplificateur) puis le noyau dorso-médial de l’hypothalamus. Ces efférences hypothalamiques étant inhibitrices, leur extinction par la fragilisation de la veille circadienne (baisse de luminosité par exemple) va aboutir à une augmentation de la promotion du sommeil.

La dernière structure citée (noyau dorso-médial de l’hypothalamus) est une structure clé des liens entre rythmes circadiens et cycle veille-sommeil. En effet, bien qu’il ne fasse pas partie des structures de la substance réticulée activatrice ascendante, ce noyau semble naturellement promoteur de la veille car sa lésion peut induire une augmentation modérée de la durée totale de sommeil par une baisse de ses efférences inhibitrices GABAergiques sur le noyau pré-optique ventrolatéral. Dans le même temps, ses efférences excitatrices glutamatergiques vers les neurones à orexine de l’aire hypothalamique latérale assurent que le rythme circadien stabilise l’état de veille à la partie favorable de son cycle, y compris en luttant contre les mécanismes homéostatiques qui pourraient venir la contrecarrer.

L’interaction entre ces deux facteurs (*Process S + Process C*) a été étudiée chez l’humain dans le cadre des chronotypes extrêmes, dont les performances cognitives sont plus élevées le matin ou durant la soirée⁸⁵. Dans le premier cas (« *morning type* »), la pression homéostatique s’accumule plus rapidement en journée (d’où la difficulté de réalisation des activités cognitives en soirée) mais elle se dissipe aussi plus rapidement au cours de la nuit. Dans le second cas (« *evening type* »), l’accumulation est plus lente mais la dissipation l’est également. Elle reste donc incomplètement dissipée au matin, ce qui expliquerait une faiblesse cognitive à la fin de la nuit (Cf. en page 77). L’interaction avec le processus circadien intervient pour expliquer que la veille soit maintenue en journée chez les *morning types* même lorsque la pression s’accumule suffisamment pour produire un signal de sommeil. Il explique aussi qu’il existe un maximum de pression circadienne de promotion du sommeil au cours de la nuit (lors de la synthèse maximale de mélatonine) pour les *evening types*, alors que l’absence de pression homéostatique suffisante pourrait permettre de poursuivre la veille à contre-cycle. Chez l’homme sain, ces différences interindividuelles extrêmes peuvent être de 4h (sur le pic d’activité et sur le pic de sécrétion de mélatonine).

Dans des conditions strictes de contrôle de luminosité, de durée de veille et de période circadienne (bien que les *evening types* aient classiquement une période plus longue que les *morning types*), le temps de réaction à une tâche de vigilance psychomotrice était identique pour les sessions du matin entre les 2 groupes de chronotype mais il était significativement meilleur pour la session du soir chez les *evening types*⁸⁵. Le corrélat neuronal de cette différence était une plus forte activation thalamique lors de essais ayant un temps de réaction moyen (correspondant au niveau d'activité globale d'éveil) chez les sujets en *morning type* et malgré une performance comportementale moindre. Ils présentent alors un *pattern* fonctionnel de privation de sommeil même s'ils n'ont pas encore atteint leur horaire de couché naturel. Lors des essais avec le meilleur temps de réponse, témoin de l'activité optimale d'éveil, les performances des *evening types* étaient identiques à celles des *morning types*. Cela peut être expliqué par une suractivation du *Locus coeruleus* et du noyau supra-chiasmatique qui viennent compenser la pression homéostatique non encore dissipée du matin pour permettre des réponses de même qualité chez les sujets en *evening type*.

La pression homéostatique au début de la nuit suivante était supérieure chez les *morning types* qui n'avaient pas cette suractivation comme en attestait le signal BOLD du noyau supra-chiasmatique, qui baissait d'autant plus son activité que la pression s'accumulait. Si « plus la pression homéostatique s'accumule, moins les neurones du noyau supra-chiasmatique s'activent », il suffit alors d'une faible baisse de la luminosité pour faire basculer le système vers le sommeil (faute d'activité inhibitrice du noyau supra-chiasmatique sur le pré-optique ventro-latéral via le noyau dorso-médian). En cas de lésion du noyau supra-chiasmatique propre, il y a à la fois perte d'un des sites sensibles à la pression homéostatique dans le système circadien (faute de percevoir son accumulation, les autres structures sont moins capables de tomber dans le sommeil puis d'en sortir) et la perte des neurones qui inhibaient le sommeil circadien et qui activaient les structures de l'éveil (comme le *Locus coeruleus*).

Facteurs externes

La régulation exogène du sommeil semble évidente dans la vie quotidienne, où les régulateurs temporels externes d'origine sociale (autrement dit : le réveil du matin et la fin du film du soir...) semblent de manière intuitive des synchroniseurs plus forts que les efférences du noyau supra-chiasmatique. La biologie nous apprend qu'ils ne sont placés à ces moments de la journée que parce que notre système y est préparé comme on le constate en observant les performances cognitives au nadir circadien pour les travailleurs de nuit ou la difficulté bien connue à se réveiller à ce point de singularité du cycle en fin de nuit, vers 4 ou 5h du matin¹¹¹. Enfin, les évènements extérieurs exceptionnelles peuvent repousser de manière très prolongée le sommeil quand un état de stress psychologique ou physique stimule assez le système d'éveil pour empêcher l'effet du système promoteur de sommeil⁵⁹. L'origine d'un éveil pathologique

peut être la faim, qui est indiquée par une absence de tension sur les parois de l'estomac (perception viscéroceptive *via* le *nucleus solitarius* du bulbe puis *via* le noyau arqué et enfin l'intégrateur du noyau dorso-médian). Au contraire, une prise alimentaire intense peut activer la promotion du sommeil par les afférences vagales du *nucleus solitarius* qui activerait le zone parafaciale pour réduire d'activité de certains centres promoteurs de l'éveil⁶⁰. Un éveil pathologique peut aussi être relié aux fonctions supérieures comme un stress cognitif ou psychologique (par les connexions entre les aires corticales limbiques et certains noyaux hypothalamiques clés comme le noyau supra-chiasmatique, le noyau pré-optique ventro-latéral ou l'aire hypothalamique latérale).

« This multistage processor provides the animal with flexibility so that environmental cues, such as food availability, ambient temperature and social interactions, can be integrated with the clock signal to sculpt an adaptive pattern of rhythmic daily activities that maximize the chances of survival and reproduction. » 112

Dans le contexte pathologique, le sujet est encore plus sensible car il recoupe la difficulté à mesurer la réactivité cérébrale globale des patients. Les mesures de réactivité « induite par un stimulus » sont supposées changer le rythme « toutes choses égales par ailleurs » donc en pratique, dans une période de vigilance identique. Mais quid de la possibilité que la stimulation change la vigilance ? Dans ce cas : de quel état partons-nous ? et vers quel état allons-nous ? Par ailleurs, les patients sont dans un état proche d'une « constant routine » qui tend à réduire les synchroniseurs sociaux et donc échoue à renforcer des rythmes déjà réduits par des lésions des générateurs endogènes. En particulier, le fait qu'ils reçoivent leur alimentation en continue, sans phase de vide puis de distension gastrique contribue à l'absence de stimulus favorisant la veille par des mesures de sauvegarde métabolique.

d. Définition neuronale de la temporalité biologique : rythmes circadiens et noyau supra-chiasmatique

Place générale des rythmes circadiens dans la physiologie et ses conséquences en santé (hors coma)

L'étude des rythmes circadiens a fait l'objet de nombreuses études d'un point de vue théorique dans les dernières décennies, sur la base de modèles animaux permettant d'en étudier les déterminants génétiques, moléculaires et cellulaires mais aussi ses implications physiologiques au sein du fonctionnement intégré de l'organisme. Dans le même temps, des travaux épidémiologiques ont été à même de mettre en évidence les effets de la fonction de l'horloge circadienne chez l'Homme ainsi que les conséquences de ses perturbations, à la fois par les pathologies neurologiques ou extra-neurologiques mais aussi par diverses

perturbations environnementales. Ces dernières, si elles ne sont pas – prises indépendamment – pathologiques, pourraient induire un dérèglement subtil perturbant dans certains cas d'autres fonctions comme l'immunité anti-tumorale ou le système cardio-vasculaire.

En effet, un des exemples le plus documenté est celui de l'augmentation du risque cardiovasculaire chez les individus qui travaillent dans des conditions de « shift work »¹¹³ ou travail de nuit. Ce point a récemment fait l'objet d'un rapport de l'ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail, voir <https://www.anses.fr/fr/content/l'anses-confirme-les-risques-pour-la-santé-liés-au-travail-de-nuit>, accès du 14/12/17). Ainsi, indépendamment des « facteurs de pénibilité physique et des contraintes de travail », il était rapporté des « troubles du sommeil, métaboliques, cardiovasculaires et psychiques » chez les travailleurs concernés, ainsi que des « risques probables cancérogènes ».

Toutefois, il ne faudrait pas penser que ces perturbations restent limitées aux seuls changements d'horaire de travail. En effet, si le concept de « shift work » semble être à la fois un modèle épidémiologique pertinent et permettant de cibler une population pour une meilleure prévention en santé publique, il existe d'autres circonstances pathologiques pouvant aboutir à une « circadian disruption » comme l'appelle la littérature anglo-saxonne, c'est à dire une dérégulation totale de l'horlogerie interne, susceptible d'aggraver les conséquences de la pathologie causale. L'identifier dans les cas opportuns pourrait être un moyen pour agir indirectement sur le processus pathologique global *via* un des mécanismes (au sein d'une physiopathologie toujours complexe et multifactorielle) empêchant le retour à l'homéostasie du patient. Certains cas de coma aigu en réanimation ou de troubles chroniques de la conscience pourraient être susceptibles de connaître ce type de dérèglement.

Méthodes d'analyse des rythmes circadiens

Le système circadien est une horloge interne génétiquement déterminée et en permanence remise à l'heure par la perception du temps extérieur par le noyau supra-chiasmatic. La discordance entre ces deux temps – interne et environnemental – peut être illustrée par l'expérience du « jet lag ». La période de perturbation de vigilance qui s'en suit est une des conséquences de la remise en cohérence de phase de l'horaire perçu par l'horaire réel dans le fuseau horaire considéré, auquel s'associe bien souvent un effet direct sur la pression homéostatique de sommeil. Cette intrication entre facteurs propres aux rythmes circadiens et facteurs associés via la modulation du sommeil est un des principaux biais méthodologiques dans ce domaine. De fait, ces deux paramètres fondamentaux (homéostasie du sommeil et cyclicité des rythmes biologiques encodée au niveau moléculaire) font partie des principaux obstacles pour une exploration univoque de la composante circadienne des phénomènes biologiques. La distinction entre rythme circadien et homéostasie ne peut être envisagée qu'au

prix d'un protocole bien mené, dans certaines conditions expérimentales de laboratoire, que ce soit sur les modèles animaux (comme la mouche du vinaigre, *Drosophila*^{114, 115}) ou chez les volontaires sains acceptant de se prêter aux conditions expérimentales des protocoles de « constant routine » (historiquement marqué par l'expérience de Michel Siffre en 1962 dans le gouffre de Scarasson). Le principe réside dans la suppression de toute cyclicité d'alimentation, d'alternance lumière/obscurité, de posture ou d'activité psychomotrice imposée par des indices externes¹¹⁶.

Mais lors des explorations cliniques, cette distinction est hautement improbable, voire impossible pour des raisons éthiques. En effet, bien que les patients présentant un coma aigu ou un trouble chronique de la vigilance soient dans une situation assez proche de la « constant routine » (ce qui fait aussi, d'un point théorique, l'intérêt d'étudier cette population pour une meilleure approche des rythmes circadiens *in vivo*), il n'est en aucun cas possible de les placer en déprivation de variation nycthémérale de tous les paramètres car cela reviendrait par exemple à interdire les visites (dont les horaires fixés sont une information de resynchronisation par eux-mêmes) ou *a fortiori* de lumière de jour. En effet, bien que l'enrichissement sensoriel n'ait pas fait la preuve de sa supériorité par rapport à une stimulation classique¹¹⁷, la déprivation sensorielle pourrait être à risque d'aggraver l'état cognitif des patients et ne peut pas être justifiée. Ces 3 limites sont donc à garder à l'esprit : 1) absence de stabilité de tous les paramètres lors des mesures, 2) absence de distinction formelle systématique des processus homéostatiques, 3) interdépendance entre rythme circadien et sommeil pour expliquer les effets observés chez les patients ayant des troubles de vigilance.

Les méthodes de choix pour l'analyse des rythmes circadiens ne sont donc pas les mêmes que celles qui sont classiquement utilisées pour l'évaluation des patients ayant un trouble de conscience. En effet, les techniques électrophysiologiques ne sont pas les mieux calibrées pour la mesure des rythmes circadiens car elles sont particulièrement sensibles aux phénomènes homéostatiques et au sommeil⁶², et leur cyclicité peut être parfois déconnectée de celle du pacemaker central. Dans la mesure où ce pacemaker central (i.e. le noyau supra-chiasmatique) ne peut pas être enregistré directement, il faut choisir un paramètre facilement mesurable chez les patients et directement sensible aux inputs du noyau supra-chiasmatique. Les variations de température, les profils hormonaux combinés des dosages de mélatonine et de cortisol (plasmatique, salivaire ou encore de leurs métabolites urinaires¹¹⁸) en sont les principaux moyens^{119, 120}. Dans les situations pathologiques, la température est en effet souvent soumise à des variations tendancielle non cycliques comme la fièvre, ce qui en fait un mauvais reflet de la rythmicité circadienne. Bien que les rythmes hormonaux ne soient pas eux-mêmes totalement indemnes de facteur confondant (par exemple, chez les patients ayant une lésion médullaire haute en plus de la lésion cérébrale¹²¹ ou sous propranolol¹²²), la possibilité de doubler l'information en enregistrant la mélatonine et le cortisol de manière combinée permet d'obtenir

une information plus complète et plus proche de la fonction du noyau supra-chiasmatique, bien qu'elle ne lui soit pas strictement superposable¹²³. La voie urinaire semble particulièrement appropriée aux patients grabataires, à condition qu'ils soient encore sondés, ce qui permet d'éviter les prises de sang et d'obtenir à un échantillonnage régulier (par 4h ou idéalement par 2h pour ne pas sous-estimer l'amplitude du pic de mélatonine), ce que ne permettent pas les mictions spontanées. Par ailleurs, plusieurs études chez les patients ayant un trouble de conscience ont utilisé des données d'actimétrie comme marqueur circadien¹²⁴, ce qui est plus critiquable car l'activité motrice peut elle-même être perturbée par la sévérité des lésions sur les voies motrices et en particulier sur le tonus basal. De même des marqueurs sympathiques comme la variabilité de l'intervalle RR sur l'ECG ou de la pression artérielle entre jour et nuit ont été étudiés (en particulier chez les patients en état végétatif¹²⁵) sans démontrer de fluctuations significatives mais avec là aussi, il existe d'importants facteurs confondants en cas d'orages neurovégétatifs.

Pour avoir la meilleure qualité méthodologique possible, les mesures doivent être conduites pendant au moins 24h pour évaluer un cycle complet et ne pas méconnaître des retards ou des avances de phase majeurs, pouvant certes être pathologiques en eux-mêmes mais qui ne permettent pas d'affirmer l'absence de toute rythmicité. En absence de contrôle de la luminosité, il convient aussi de s'assurer au minimum que l'on peut mesurer l'amplitude de la variation entre jour et nuit et, si possible, vérifier qu'il n'y a pas de pic nocturne de lumière.

Le noyau supra-chiasmatique comme Zeitgeber pour l'organisme

Les rythmes circadiens sont déterminés par la fonction hypothalamique^{59, 126} et en particulier des cellules du noyau supra-chiasmatique comme cela a été démontrée par des transplantations cellulaires^{127, 128} reproduisant un rythme *de novo* après une destruction préalable du système générateur des rythmes endogènes. Les mécanismes génétiques qui assurent cette fonction « horloge » du noyau supra-chiasmatique sont connus depuis plusieurs dizaines d'années. Ils reposent sur une boucle de rétrocontrôle transcriptionnel¹²⁹ entre les gènes de groupe *mammalian circadian clock* : « *Bmal1, Period, Cryptochrome and Clock* » que nous ne décrivons pas ici et qui a été extensivement étudié chez les mammifères, en particulier les rongeurs. La mesure du temps à l'échelle moléculaire, avec temporisation par les délais incompressibles de mécanisme de transcription et de synthèse protéique est très conservée dans l'ordre phylogénétique, puisqu'elle peut déjà être mise en évidence chez les levures¹³⁰. Cela indique un rôle physiologique plus vaste, lié à l'organisation cellulaire qui se doit d'être harmonieuse dans chaque organisme :

« Metabolic cycles would thus constitute the origins of biological timekeeping, which has been proposed to be a basic universal necessity for fitness by coordinating intracellular metabolism. »¹³⁰

L'enjeu des études plus récentes réside dans l'organisation harmonieuse de cet oscillateur central et sa communication avec des oscillateurs circadiens périphériques dont l'activité persiste (en particulier dans les tissus hypophysaires, pulmonaires, hépatiques et du bulbe olfactif¹²⁶). En effet, ces horloges périphériques sont en libre cours en cas de déconnexion des informations perceptives lumineuses d'origine visuelle que seul le noyau supra-chiasmatique peut intégrer. Dans le même temps, le noyau supra-chiasmatique reste indépendant de la température qui n'influence que les oscillateurs périphériques¹³¹. Le noyau supra-chiasmatique est en effet le seul intégrateur entre le caractère endogène et génétique des rythmes et les informations environnementales qui parviennent des cellules rétiennes non visuelles (spécialisées à mélanopsine, via le tractus rétino-hypothalamique¹²⁰). Le noyau supra-chiasmatique reçoit une information quantitative d'irradiance, proportionnelle à la quantité de luminosité¹¹².

Cette organisation fonctionnelle décrit un modèle hiérarchique où le noyau supra-chiasmatique joue un rôle de « pacemaker circadian » à l'échelle systémique qui relie le milieu intérieur – gradient du temps biologique endogène – au milieu extérieur¹³². En effet, la mélatonine est l'effecteur humoral privilégié de l'effet du noyau supra-chiasmatique comme relais en dehors du système nerveux central car elle est très directement reliée avec la glande pinéale (avec une seule synapse intra-hypothalamique). De plus, l'hormone mélatonine elle-même peut aussi avoir un rôle direct sur les cycles veille-sommeil puisqu'elle inhibe l'activité nocturne du noyau supra-chiasmatique¹³² et augmente la propension au sommeil de manière rétroactive¹³³.

Les relais anatomiques spécifiques pour des effets circadiens pléiotropes

Plusieurs projections du noyau supra-chiasmatique ont des rapports avec les déterminants de la vigilance et indirectement avec la conscience^{59, 134}. Les efférences directes sont peu nombreuses donc la plupart des effets doivent être amplifiés par le passage dans des structures-relais et d'intégration¹¹².

L'effet des rythmes circadiens peut influencer les cycles veille-sommeil de manière directe dans la mesure où les efférences du noyau supra-chiasmatique ont un effet sur de nombreuses aires cérébrales¹³⁴ via la zone sub-paraventriculaire. Sa partie ventrale reçoit des projections destinées au noyau hypothalamique dorso-médial pour le contrôle des rythmes circadiens du cycle veille-sommeil (promotion et contrôle de l'éveil). L'efférence vers le noyau pré-optique

ventro-latéral permet au contraire de promouvoir le sommeil, sauf en cas de réactivité d'urgence du système d'éveil¹³⁵.

La partie dorsale de la zone sub-paraventriculaire est dédiée au contrôle de la température (sans qu'on ait connaissance tous les autres relais pour ce marqueur^{126, 136} en dehors du noyau pré-optique médial¹¹²). Toutefois, l'implication de la zone sub-paraventriculaire est nulle pour la transmission de l'information vers la glande pinéale car les études lésionnels ne montrent pas de changement dans sa sécrétion¹¹².

L'efférence avec les neurones à orexine de l'aire hypothalamique latérale contribue à la stabilisation de l'éveil dans le cadre du modèle de changement d'état par *Flip-Flop*⁵⁹ mais cette zone en elle-même n'a pas de rôle circadien propre car sa lésion n'impacte pas le rythme veille-sommeil de 24h¹¹².

Enfin, c'est par une efférence vers la partie dorsale du noyau péri-ventriculaire (Figure 10) que se fait le contrôle hormonal de la sécrétion de mélatonine¹²⁶ : les neurones du noyau supra-chiasmatique GABAergiques sont plus actifs au cours de la journée en présence de lumière et ils inhibent les neurones péri-ventriculaires. Quand cette activité inhibitrice est levée au cours de la nuit, les neurones péri-ventriculaires peuvent exercer leur activité stimulatrice sur la sécrétion de mélatonine par la glande pinéale. De ce fait, cette sécrétion est moins soumise aux paramètres intégrés dans les relais hypothalamiques du noyau supra-chiasmatique¹¹². L'activité du noyau supra-chiasmatique est donc reflétée le plus fidèlement par la sécrétion de mélatonine qui est donc la moins soumise aux variations du contexte : elle représente le « vrai horaire endogène » dans un système construit pour être hautement modulable. Son rythme peut dès lors être absent ou présent mais en cas de présence, il pourrait être dissocié des autres rythmes contrôlés par les noyaux plus intégrateurs.

La sécrétion de cortisol se fait aussi dans la partie médiane du noyau péri-ventriculaire mais par un contrôle indirect passant là encore par le régulateur des activités de veille, le noyau hypothalamique dorso-médial¹²⁶ ce qui est cohérent avec l'implication de cette hormone dans le début de la veille avec un pic au début de la journée circadienne. En cas de lésion de ce noyau, la sécrétion de cortisol chez l'animal reste à son plus bas niveau tout au long du nyctémère tandis que la température reste circadienne mais inférieure en valeur absolue⁵⁹.

Nouvelles approches méthodologiques pour étudier l'effet propre du NSC

Il faut noter que les discussions les plus récentes réinterrogent partiellement ce *corpus* en discutant par exemple du caractère proprement « nécessaire et/ou suffisant » du noyau supra-chiasmatique pour la genèse des rythmes¹²⁶. En effet, les études lésionnelles par voies électrolytiques (les plus sévères mais aussi les seuls qui fonctionnent) n'ont jamais une sélectivité anatomique suffisante pour être totalement spécifiques de ce noyau, notamment au détriment des afférences directes du tractus rétino-hypothalamique et des efférences inhibitrices

GABAergiques vers la zone-relais sub-paraventriculaire, fonctionnant en opposition de phase¹²⁶.

Les approches génétiques par *knock-out* spécifique des types cellulaires du noyau supra-chiasmatique ont montré des effets sur la régulation circadienne d'activité mais sans que l'implication de neurones sécrétant les mêmes neurotransmetteurs en dehors du noyau supra-chiasmatique puisse être exclue et sans que l'effet de tous les neurones du noyau supra-chiasmatique ait été supprimé. Toutefois, l'origine cérébrale de l'horloge-maitresse a été confirmée par l'abolition de tout rythme circadien en cas d'inactivation cérébrale du gène *Bmal1* : il n'y a pas de reprise en charge du rythme central par une synchronisation d'origine périphérique. Une activation de ce gène *Bmal1* exclusivement dans les neurones du noyau supra-chiasmatique chez des souris qui n'ont plus d'horloge circadienne fonctionnelle, y compris en systémique, confirment que l'activité circadienne du noyau supra-chiasmatique est au moins suffisante pour l'entraînement de leur activité locomotrice et de leur température.

Des rythmes circadiens générés indépendamment de l'action du noyau supra-chiasmatique ont été enregistrés chez les rongeurs mais dans un cas très particulier : dans le cas d'un apport de nourriture en opposition de phase, le nouveau rythme pouvait prendre la main sur l'horloge centrale même avec un noyau supra-chiasmatique fonctionnel grâce à une activation du noyau hypothalamique dorso-médial¹²⁶ stimulé par les noyaux ventro-médial et arqué. Comme nous l'avons déjà vu ce noyau intègre les informations exogènes pour rendre efficace – dans un contexte donné – les informations strictement circadiennes portées par le noyau supra-chiasmatique, au sens de la cohérence biologique entre le rythme endogène génétique et la synchronisation lumineuse, avec des informations exogènes.

« So, the DMH seems to integrate clock information from the supra-chiasmatic nucleus and sub-paraventricular zone with feeding, temperature, social and other cues, providing animals with the flexibility to adapt their behavioural and physiological cycles to the environment, thereby maximizing their chances of survival. »⁵⁹

Les relais périphériques du système nerveux circadien central

Ainsi, la plupart des effets circadiens sur l'organisme sont déterminés par les connexions directes intra-hypothalamiques mais le *Zeitgeber* environnemental doit ensuite bénéficier d'un porte-voix systémique qui ne peut pas être que neuronal, afin de toucher toutes les cellules de tous les tissus ou organes. La sécrétion de mélatonine est le principal déterminant que nous allons détailler. Toutefois, il a été décrit que les horloges périphériques sont aussi sensibles à la régulation de la température corporelle par le noyau supra-chiasmatique (*via* la région dorsale de la zone sub-paraventriculaire) voire à l'activité locomotrice et à l'alimentation comme seconds messagers systémiques¹²⁶.

La sécrétion de mélatonine est supprimée par l'effet de la lumière. Il en est de même pour l'humain et les autres animaux diurnes comme pour tous les animaux actifs la nuit, à la différence que chez les premiers, le pic d'activité est à l'opposé du pic de mélatonine. Au contraire, les animaux actifs la nuit ont leur pic d'activité en phase avec la mélatonine¹³³. C'est l'oscillateur central qui détermine en même temps l'effet comportemental et humoral, et les définit en phase ou en opposition de phase. Pour les animaux actifs la journée, la mélatonine vient dans un second temps amplifier cet effet sur le comportemental en inhibant l'activité nocturne du système nerveux central¹³² par une rétroaction moléculaire¹³³ en même temps qu'elle joue son rôle systémique :

« Melatonin also have a systemic effect to re-inforce SCN activity and to "provide the organism with the night information, as an endogenous synchronizer able to stabilize circadian rhythms, to reinforce them and to maintain their mutual phase-relationship »¹²⁰.

Le contrôle par le noyau supra-chiasmatique des autres horloges périphériques se fait donc indirectement par ses connexions avec la glande pinéale qui sécrète la mélatonine. Elle peut passer par deux voies anatomiques différentes¹³⁷. A la sortie de l'hypothalamus (partie dorsale du noyau péri-ventriculaire¹¹²), la voie principale chemine dans la substance grise périaqueducale au sein du mésencéphale puis du pont¹³⁸ jusqu'aux centres cervicaux du système nerveux sympathique. Elle emprunte ensuite la portion périphérique du système nerveux sympathique via les *nervi coronii* qui cheminent dans la tente du cervelet. Chez les rongeurs, il existe une voie accessoire exclusivement centrale (peut-être vestigiale chez l'homme) qui passe directement du noyau péri-ventriculaire vers la glande pinéale par la commissure habénulaire¹³⁷. Toutefois, seules des lésions hypothalamiques focales ont été impliquées à ce jour dans des cas de rythmes circadiens pathologiques chez l'homme¹³⁹ bien que des lésions plus extensives, latérales et bilatérales aient été rapportées chez le singe dans des études anciennes¹⁰⁶.

Il faut indiquer ici que le contrôle par le noyau supra-chiasmatique n'est pas exclusivement neuronal puisque l'effet des greffes de cellules dans le noyau supra-chiasmatique pour restaurer les rythmes circadiens comportementaux après une destruction électrolytique non sélective peut fonctionner même en absence de connexions axonales avec les noyaux efférents classiques¹²⁶. Cela suggère un mécanisme paracrine associé dont il est difficile de savoir s'il est fonctionnel en physiologie ou seulement dans les cas pathologiques (soit induit chez l'animal, soit provoqué par des lésions axonales diffuses chez les patients dont les lésions détruiraient les axones efférents en interdisant une transmission synaptique classique). De manière notable, ce contrôle paracrine n'est pas efficace pour les rythmes biologiques : leur existence indique donc dans le même temps la fonctionnalité du noyau supra-chiasmatique et de ses axones efférents.

Fonctionnellement, l'effet classique du noyau supra-chiasmatique sur la pinéale est une inhibition diurne de la sécrétion de mélatonine par la présence de lumière¹²⁰. Toutefois, certains modèles animaux suggèrent que l'effet des lésions sur la voie de conduction Noyau supra-chiasmatique → Glande pinéale n'est pas aussi univoque¹⁴⁰. En effet, le noyau supra-chiasmatique pourrait être à la fois inhibiteur (pour expliquer l'existence du pic de mélatonine quand le système est fonctionnel et que le noyau supra-chiasmatique s'éteint) ou excitateur (ce qui explique la valeur en moyenne réduite de mélatonine nocturne après lésion du noyau supra-chiasmatique par rapport au taux diurne normal). Toutefois, dans la pratique, les lésions observées ne sont pas pures et peuvent compromettre plusieurs noyaux hypothalamiques dont le noyau supra-chiasmatique ou ses relais immédiats comme la zone sub-paraventriculaire.

Au total, il apparaît que la relation entre mélatonine et noyau supra-chiasmatique d'une part et entre cycle veille-sommeil pourrait être plus directe que pour d'autres marqueurs physiologiques des effets circadiens. Cela en fait donc un outil de choix pour étudier ces rythmes en cas de lésions, en bon marqueur des dissociations les plus fines.

Liens physiologiques entre rythmes EEG et rythmes circadiens

L'effet des rythmes biologiques sur le cycle veille-sommeil est documenté pour la mélatonine par un effet direct de promotion du sommeil¹³² mais qui peut aussi être médié par le cortisol¹⁴¹. Ce dernier a pour effet d'augmenter la quantité de sommeil lent *via* les récepteurs minéralocorticoïdes et de réduire la quantité du sommeil paradoxal *via* les récepteurs glucocorticoïdes.

D'une manière générale, les processus du sommeil lent (dont les ondes lentes) sont les moins influencés par les processus circadiens, car ils sont majoritairement sous la dépendance des phénomènes homéostatiques¹⁴². Cette dissociation avait été démontrée pour la première fois en utilisant la température comme marqueurs circadien¹⁴³. La température était en baisse en début de nuit puis augmentait à partir du matin avant d'atteindre son maximum dans l'après-midi (Cf. en page 105).

Une étude plus complète a ensuite été réalisée¹⁴⁴ en suivant un protocole de désynchronisation forcée sur une journée de 28h, permettant de mesurer des épisodes de sommeil de tous types, à toutes les phases du cycle. Le pic de probabilité pour observer les épisodes de sommeil paradoxal se situait après le nadir de la température mais cette probabilité restait aussi dépendante de facteurs liés au sommeil (avec plus de sommeil paradoxal si la fin de la nuit en désynchronisation forcée survenait à l'heure habituelle du réveil). Cette même mémoire du sommeil habituel était observée pour le maximum de *Spindles*, qui survenait à l'heure attendue de début du sommeil habituel.

Enfin, dans une étude de 1999 chez 11 sujets sains de 20 à 30 ans¹⁴⁵, il a été démontré que, malgré l'abolition de cycles veille-sommeil classique par une veille continue de 40h, l'analyse

spectrale (par *spectral power density*) a retrouvé un rythme circadien dans le Theta avec un minimum dans la soirée (dans la zone de maintien de la vigilance, quand le rythme circadien incite au plus à l'éveil pour contrecarrer l'effet homéostatique). Il s'agirait ainsi d'un marqueur indirect de la propension au sommeil. Il intervient plus d'une heure après le pic de mélatonine, qui pourrait avoir un rôle direct de déclencheur. Un second rythme dans l'Alpha haut était observé vers le minimum de température vers 5h (quand la vigilance est au plus bas au cours de la nuit). La fluctuation de l'Alpha était corrélée avec la vigilance subjective, ce qui en ferait un marqueur de l'éveil perçu par les sujets et indirectement de la performance. Elle est aussi corrélée aux valeurs de la mélatonine plasmatique (négativement, i.e. les valeurs de mélatonine étaient les plus basses quand l'alpha était haut) et la température (positivement, i.e. l'Alpha était bas avec la température basse du milieu de nuit). Il existait aussi des changements progressifs de l'activité Theta et Delta qui se font sous l'effet de la pression homéostatique (car liés à la durée de la veille) avec un rythme comparable à leur dissipation au cours du sommeil. Le rythme Beta, qui supporte les activités cognitives de plus haut niveau, présentait aussi une augmentation tendancielle lors de l'EEG de veille mais sans effet homéostatique (ce qui expliquerait son insensibilité aux antagonistes de l'adénosine comme la caféine).

Un lien entre la modulation thalamique de l'EEG et l'intégration des processus homéostatique et circadien est aussi proposé pour les *Spindles*¹⁴⁶. Dans ce cas, la modulation est dépendante de la fréquence dans la bande Sigma et elle est déterminée par l'expression de la pression homéostatique sur les ondes lentes.

« A pronounced influence of time of day was present in the lower and higher Spindles Frequency bin, when the dynamics were analyzed with respect to clock time. In both the early and late sleep condition, power density in the lower bin was highest between 2:00 and 5:00 h in the morning and decreased thereafter. In the higher bin, power density was low in the early morning hours and increased as sleep was extended into the daytime hours. The results provide further evidence for a frequency-specific circadian modulation of Spindles Frequency which becomes more evident at a time when Slow Waves activity is low. »¹⁴⁶

La période avec le moins de *Spindles* de haute fréquence et le plus de *Spindles* de basse fréquence correspond au pic de mélatonine¹⁴².

Le Theta serait aussi soumis à ce double effet homéostatique et circadien. L'existence d'un rythme circadien de la bande Theta semble indiquer un contrôle des générateurs hypothalamique et thalamique médian sur le générateur cortical hippocampique, *via* les noyaux du *septum* en plus des générateurs de cycles de sommeil paradoxal¹⁴⁵.

Au contraire, le Delta n'aurait qu'une dépendance homéostatique¹⁴⁵. Le Beta connaîtrait lui aussi un effet d'accumulation lié à la veille mais différent des processus homéostatiques moléculaires classiques¹⁴⁷. En revanche, l'Alpha serait sous un contrôle circadien exclusif¹⁴⁵.

En fait, pour l'Alpha, la situation serait plutôt celle d'une double dépendance mais pour le mesurer, il faut dissocier deux rythmes au sein de cette bande. Pour l'Alpha haut, sa puissance est maximale lors de la veille¹⁴⁵ alors que l'Alpha bas a son nadir en sommeil paradoxal, à la fin du pic de mélatonine¹⁴².

La relation entre les signes neurophysiologiques de sommeil (et les variations de puissance spectrale entre 1 et 32 Hz) et leur déterminisme circadien propre (i.e. indépendant de la durée de la veille, comme mesuré par le rythme de la mélatonine) a été synthétisé dans un protocole de désynchronisation radicale, comportant une veille de 28h et un sommeil de 14h répété 14 fois¹⁴⁷. Les auteurs ont confirmé que les bandes de fréquences étaient sous le contrôle de régulateurs différents, circadien pour le Theta et l'Alpha (comme nous l'avions vu ci-dessus), homéostatique pour le Delta et mixte pour le Beta :

*« The **nadir of the circadian rhythm in alpha** (8-12 Hz) activity in both fronto-central and occipito-parietal derivations occurred during the biological night, close to the crest of the melatonin rhythm.*

*The **nadir of the circadian rhythm of theta** (4.5-8 Hz) and **beta** (20-32 Hz) activity in the fronto-central derivation was located close to the onset of melatonin secretion, i.e. during the wake maintenance zone.*

*As **time awake** progressed, **delta** frequency (1-4.5 Hz) and **beta** (20-32 Hz) activity rose monotonically in frontal derivations. »¹⁴⁷*

C'est alors l'interaction entre ces deux processus qui va déterminer les conséquences comportementales sur les marqueurs cognitifs que nous allons observer ci-dessous. En effet, le risque de trouble de vigilance liée à l'intrusion d'onde Delta marquant la somnolence après une longue durée de veille pourrait être inhibé si cette fin de veille survient lors de la journée circadienne (mélatonine basse). Au contraire, ce risque serait majoré, avec une plus forte probabilité de générer du sommeil, si les ondes lentes surviennent durant la nuit biologique (quand la mélatonine est au plus haut).

Cette prévention de l'endormissement en période de journée biologique peut être interprétée comme un mécanisme de défense contre les conséquences de la somnolence sur le comportement, quand l'organisme est vulnérable en journée même après une carence de sommeil lors de la nuit précédente. Le pacemaker circadien conduit alors une activation frontale dans les hautes fréquences, parallèle à l'augmentation du Delta. Les effets pourraient par exemple se cumuler avec l'effet de la lumière maintenue au cours de la nuit biologique, pour inhiber la mélatonine et recruter des mécanismes alternatifs de vigilance afin de contrecarrer la tendance à la somnolence¹⁴⁸.

Conséquences comportementales

La fluctuation circadienne des capacités cognitives (en rapport avec les variations de l'EEG indiquées ci-dessus) a été mesurée dans une étude cruciale pour démontrer le rôle des processus cycliques non liés au sommeil sur les fonctions supérieures¹⁴⁹.

En utilisant un protocole de désynchronisation avec des nuits de 20 heures, les auteurs ont montré qu'il existait un *optimum* des facultés (vigilance, mémoire de travail, performances psychomotrices) en fin d'après-midi dans l'intervalle entre le pic de température déjà décrit¹⁴³ et le début du pic de mélatonine du début de nuit, lors de la baisse de la luminosité¹²⁰. Cette optimisation circadienne de la cognition est en mesure de contrecarrer la pression homéostatique d'une veille raccourcie à 20h (i.e. si la propension homéostatique arrive lors de ce pic cognitif) alors que, dans les conditions physiologiques, les deux processus entrent en phase pour favoriser l'endormissement au nadir des facultés cognitives. Le nadir cognitif était atteint quand les circonstances circadiennes étaient renversées, i.e. après le minimum de température qui suit le maximum de mélatonine.

La séquence de ces événements pourrait donc être résumée dans la chronologie simplifiée suivante : **Maximum** Température → **Maximum** Cognitif → Augmentation Mélatonine → **Maximum** Mélatonine → *Minimum* Température → *Minimum* Cognitif.

e. Les rythmes ultradiens comme temporalité physiologique complémentaire et/ou alternative

D'une manière générale, les rythmes ultradiens sont beaucoup moins étudiés que les rythmes circadiens, pour des raisons en partie techniques liées aux difficultés pour les mettre en évidence du fait d'un rythme circadien dominant, à la grande variabilité interindividuelle de ces rythmes qui rend moins probable leur mise en évidence¹⁵⁰, à la coexistence de plusieurs rythmes ultradiens intriqués (avec des informations perdues quand seule la fréquence dominante est fournie¹⁵¹) ou par un effet dit de « masquage »¹⁵². Ce dernier concept associe des modulations toniques de l'activation cérébrale liée à la vigilance et à la modification lente des rythmes ultradiens au cours de la période d'analyse, avec un allongement de la périodicité au fur et à mesure que le nyctémère avance. Cet effet peut être lié à l'apparition homéostatique d'une somnolence qui écrase la composante ultradienne courte de l'EEG, spécifique de la veille, tout en augmentant dans le même temps sa dominance ultradienne lente.

La probabilité pour que de tels rythmes « de secours » aient été sélectionnés dans l'évolution est forte car la possibilité pour une espèce de changer son fonctionnement de circadien à ultradien peut avoir des avantages sélectifs. Par exemple, en cas de carence alimentaire saisonnière (hiver dans des régions extrêmes), elle peut obliger l'animal à une recherche plus régulière de nourriture pour tendre vers un hypermétabolisme anticipatoire¹⁵³.

Une grande partie des descriptions suivantes va reposer sur le concept du BRAC (*Basic rest-activity cycle*) décrit par Kleitman en 1960¹⁵⁴, avec une période initialement proposée de 40 minutes. Toutefois, le *corpus* des données issues du comportement moteur, alimentaire et des cycles de sommeil à travers les âges a permis de la préciser comme étant plus proche de 90 minutes.

« *The original suggestion of a basic rest-activity cycle (BRAC), advanced in 1960, was based on the manifestation of a periodicity in the interfeeding intervals in infants on a self-demand schedule. These intervals were integers of a 40 to 45-min cyclicality throughout the 24 h of day and night (four cycles during the day and five at night).*

(...) Orr et al. noted that their subjects' heart rates showed the same cyclicality as performance of a complex vigilance task; the period was about 90 min. Hiatt and Kripke reported 90- to 120-min ultradian rhythms in gastric motility. Lavie and Kripke discerned a cycle of 80-133 min in urine flow of waking subjects. »¹⁵⁴

Il a été proposé par certains auteurs que cet effet d'oscillations périodiques serait lié à un oscillateur propre au sein de la substance réticulée activatrice ascendante¹⁵⁵ qui n'a pas été identifié à ce jour.

Moyens de caractérisation

En comportement

Les rythmes ultradiens ont été beaucoup étudiés grâce à une espèce de mammifères ayant un comportement locomoteur particulier, *Microtus arvalis* (le campagnol commun, ou des champs)¹⁵⁶. Chez l'homme, les rythmes ultradiens ne sont observables de manière autonome que dans les toutes premières semaines de la vie intra puis extra-utérine¹⁵¹ avant que le générateur circadien n'apparaisse, ne les domine puis les inhibe¹⁵³. Le rythme ultradien des repas pourrait être un des derniers reliquats sélectionnés dans les espèces d'animaux sociaux pour synchroniser ce besoin primaire autour d'une régularité commune¹⁵⁶.

Les composantes ultradiennes *short-term* et *long-term* mises en évidence par EEG ont également été extraites par analyse en composante principale lors de manipulations purement comportementales (de performance objective et d'évaluation subjective de la performance) concomitantes d'EEG¹⁵⁷. Les fluctuations comportementales se faisaient sur un rythme *short-term* proche du BRAC soit toutes les 2h. Au contraire, l'EEG variait sur deux rythmes complémentaires plus lents (toutes les 4h) ou plus rapides (toutes les 1h20 au minimum).

En biologie

Dans une étude de 1989 chez les sujets sains, les rythmes ultradiens et circadiens de mélatonine et de cortisol ont été étudiés par des mesures plasmatiques toutes les 30 minutes, selon la présence d'un repos ou d'une activité physique¹⁵⁸.

Pour le cortisol, dans la condition sans consigne, on montrait un rythme ultradien de 8h, avec une activité basse en fin de journée. D'autres pics ultradiens étaient présents dans la condition « repos » seulement (celle qui correspond le mieux à l'état clinique des patients avec un trouble de conscience) avec des périodes de 4,8h – 3,8h – 3,3h – 2,7 – 1,7h. Dans une condition de repos forcé allongé au lit durant 34h, à jeun et avec une lumière basse et fixée, on constatait que le pic de cortisol était bimodal, plus précoce dans la fin de nuit et succédait à une activité basale plus élevée. Des augmentations phasiques de cortisol ont été observées lors de l'éveil et lors du repas de midi dans la condition normale mais la position allongée à jeun supprimait ces pics de cortisol.

Pour la mélatonine, dans la condition sans consigne, on montrait un rythme ultradien de 5,5h. Dans la condition « repos », il y avait deux rythmes supplémentaires à 2,3h – 1,6h. On note une activité basse durant la journée, avec une augmentation en début de nuit en lien avec le nadir de la valeur du cortisol. Par la suite, le pic de mélatonine correspond au début de l'augmentation du cortisol et le début de sa baisse au pic de cortisol. Dans une condition de repos forcé, les auteurs ne rapportaient que des différences quantitatives de la production totale de mélatonine nocturne, sans changement de forme de la courbe. Le rapport de phase entre les pics des deux hormones était de 5h. Dans la mesure où les deux hormones ont des rapports de phases précis mais un rythme d'oscillation distinct, il était alors supposé l'existence d'une organisation centrale liée à la chronologie des 24h : il s'est avéré par la suite être le noyau supra-chiasmaticus générateur du rythme circadien (Cf. en page 97).

D'une manière plus générale, parmi les hormones hypophysaires, le cortisol a un déterminisme essentiellement circadien et relié au sommeil de manière mineure (avec un possible effet du sommeil par une baisse de la sécrétion en début de nuit¹⁵⁹). La TSH (thyroid stimulating hormon), qui est sous contrôle hypophysaire, a un profil mixte avec une égale influence circadienne et liée au sommeil. Dans les deux cas, le pic hormonal apparaît quand l'activité EEG Delta est au plus bas. Le sommeil à onde lente est associé aux valeurs les plus basses de cortisol. Au contraire, la prolactine et l'hormone de croissance sont reliées au sommeil, avec un pic hormonal en phase avec une augmentation de la puissance Delta.

Les relations entre le niveau d'éveil mesuré en EEG chez les sujets sains et le cortisol permettaient d'analyser les mécanismes endogènes de ces fluctuations et les éventuels effecteurs entre les générateurs biologiques du tronc cérébral¹²⁶ et les générateurs des rythmes EEG¹⁵⁵. Dans une étude de corrélation entre l'activité diurne dans la bande Beta et la sécrétion de cortisol mesurée toutes les 10 minutes, il existait une tendance générale à une baisse concomitante entre le critère de *Absolute Power Density* du Beta et les valeurs de cortisol plasmatique avec un coefficient de *cross-correlation* significativement positif¹⁶⁰. En plus de cette évolution tendancielle, les pics de Beta et cortisol étaient aussi associés avec : i) une avance de phase de l'EEG ; ii) un pic Beta apparaissant dans 50% des cas lors d'une

augmentation de cortisol ; iii) une augmentation du cortisol de 40% en moyenne dans les 10 minutes suivant le pic de Beta. Sans pouvoir l'affirmer radicalement, ces données suggèrent une forme de réactivité du cortisol aux changements spontanés de vigilance que les auteurs ont prudemment décrit comme du « temporal coupling » qui pourrait être relié à un mécanisme générateur commun de ces fluctuations de vigilance qui ne seraient pas déterminées par un simple effet « endocrine » du cortisol sur les rythmes cérébraux¹⁴¹. Ces mêmes auteurs suggéraient plutôt dans une analyse ultérieure que les générateurs de sommeil lent et de la sécrétion de cortisol étaient indépendants¹⁶¹. Bien que chaque phénomène puisse être indépendant l'un de l'autre, en cas de modification concomitante, les variations se faisaient en opposition de phase.

Dans une étude sur les variations à court terme de la mélatonine chez 16 sujets sains de moins de 30 ans, des prélèvements plasmatiques ont été effectués toutes les 10 minutes et toutes les 3 minutes vers le pic de sécrétion¹⁶². Ce protocole très lourd par cette fréquence d'échantillonnage élevée a permis d'éliminer toute sécrétion de mélatonine pulsatile en journée : seule la sécrétion circadienne est pertinente, avec une base de libération continue, qui est seulement inhibée par le contrôle hypothalamique et lumineux, sans intérêt à des prélèvements plus rapprochés que toutes les 2 heures. Ainsi, l'effet de lissage ne semble pas différent du prétraitement que l'on ferait subir à des analyses plus fréquentes.

L'effet de l'alimentation continue a permis de mettre en évidence d'authentiques rythmes ultradiens sur des sécrétions hormonales directement en lien avec la digestion, comme le couple insuline-glucose et le C-peptide avec une période de 80 minutes en moyenne¹⁶³. De même, la leptine était essentiellement contrôlée par le sommeil et un rythme circadien mais aussi par une composante ultradienne oscillant à 70 minutes¹⁶⁴. Ce rythme concernait aussi des hormones moins directement en lien avec la digestion comme le cortisol (et l'ACTH) avec une période entre 95 et 180 minutes¹⁶⁵ et ayant des effets sur le sommeil¹⁴¹ et sur l'EEG de veille¹⁶⁰. Toutefois, ce rythme ultradien endocrinien n'est pas universel, puisqu'il est absent en journée pour la rénine, qui ne varie de manière pseudo-ultradien que durant la nuit, en phase avec les changement de cycle entre sommeil à ondes lentes et sommeil paradoxal¹⁶⁶.

Enfin, une oscillation ultradienne de la température a été observée dans un protocole de veille forcée de 40h avec une fréquence de 64 minutes de moyenne dans un groupe de sujets sains masculin de moins de 25 ans¹⁶⁷. Il est notable que la mise en évidence de ce rythme n'était pas incompatible avec la persistance d'un rythme circadien de température, qui était bien endogène en l'absence de tout cycle comportemental veille-sommeil.

En EEG

La mise en évidence de rythmes ultradiens en EEG n'est pas facile car il existe plusieurs facteurs confondants artéfactuels qu'il faut corriger pour éviter de les voir induire un pseudo-

rythme neurophysiologique alors qu'il s'agirait de l'enregistrement électromyographique d'un comportement de veille électriquement bruyant. Toutefois, plusieurs études ont pu observer de tels rythmes en faisant abstraction des cycles à l'intérieur des phases de sommeil. Elles ont notamment défini les relations entre les rythmes ultradiens diurnes à court et long terme de l'EEG ou du comportement par plusieurs méthodologies.

En utilisant des techniques d'analyse spectrale et des EEG en environnement isolé, il a été retrouvé une fluctuation ultradienne de 90 minutes en journée (entre 72 et 120 minutes) qui est globale sur tout le spectre et en phase entre les deux hémisphères¹⁵⁵ mais plus significative pour la bande Theta en frontal. Ensuite, Okawa et al, ont utilisé des EEG discontinus enregistrés dans un environnement de veille habituel, sans aucune déprivation sensorielle puis prétraitée par une association de 6 facteurs d'analyse spectrale¹⁶⁸. Dans ces conditions, une composante spectrale associée à une fluctuation de vigilance était identifiée chez tous les sujets mais avec une grande variabilité interindividuelle (60-110 minutes de périodes) mais aussi intraindividuelle lors de la répétition des examens.

Dans une étude polysomnographique majeure par Tsuji et al. en 1988, l'analyse spectrale était décomposée puis identifiée par une analyse en composante principale et associée à la mesure de l'index de vigilance grâce à des tests de somnolence répétés¹⁶⁹. Les auteurs avaient retrouvé une composante oscillatoire de période autour de 100 minutes qui concernait les bandes de 8-9 Hz (repos éveillé) et 12-17 Hz (activité mentale). Ces deux variations spectrales étaient en opposition de phase avec une baisse des indices de vigilance quand le rythme EEG dominant était au plus bas. Son rôle physiologique a été rapproché du BRAC.

Au contraire, la seconde oscillation ultradienne avait une période de 3h à 8h selon les sujets. Elle concernait les bandes de 6-7 Hz (somnolence, rapprochée du Stade N1) et 9-12 Hz (activité mentale). Elle était donc plutôt en lien avec des épisodes cycliques de somnolence diurne qui était considérée comme le reliquat développemental du rythme ultradien de veille-sommeil des jeunes nourrissons ou bien être en lien avec le rythme des repas. Il faut noter que, dans cette dernière hypothèse, un simple effet d'entraînement alimentaire serait supprimé par une alimentation entérale continue, *a fortiori* prolongée comme chez les patients de réanimation. S'il persistait sans entraînement, on pourrait proposer, par analogie avec le système circadien, un pacemaker ultradien qui serait seulement périodiquement resynchronisé par les repas pris comme *Zeitgebers* exogènes mais qui pourrait aussi fonctionner en libre cours.

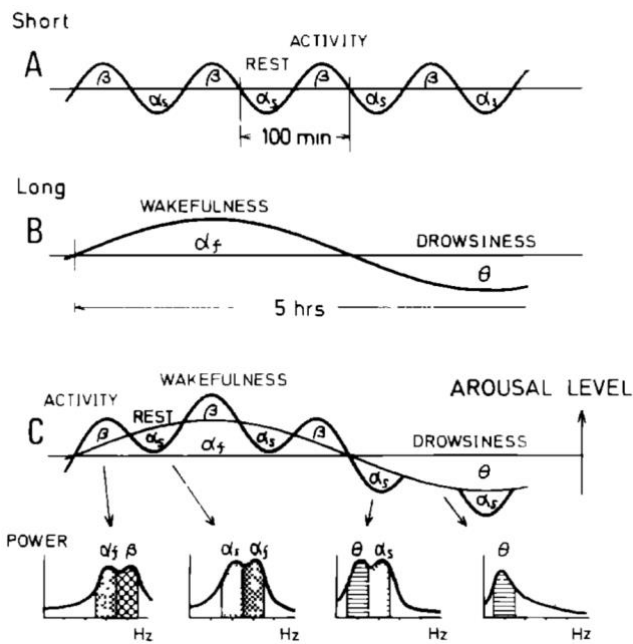


Figure 11 issue de Tsuji et al. (1988) : Modèle de l'organisation spatio-temporelle des états d'éveil diurne. A) Composant ultradien plus court avec une période de 100min. B) Composant plus long avec une période de 3-8h. C) Organisation spatio-temporelle des états d'éveil. Les bandes de puissances spectrales supposées impliquées dans les états de repos et activité sont également illustrés au bas de cette figure.

L'association de ces deux rythmes, à leur nadir respectif était suffisamment intense pour expliquer les épisodes de somnolence de milieu d'après-midi, lorsque la propension du système à générer du Theta de stade N1 est la plus forte (*a fortiori* si la pression homéostatique de sommeil est forte en journée, en cas de non-dissipation totale durant la nuit comme dans les apnées du sommeil). Leur hypothèse de *breaking-point* (illustrée en Figure 11) montre que les parties hautes de « vigilance à court terme » disparaissent lors du nadir de « vigilance à long terme ». Plus aucun mécanisme endogène d'augmentation spontanée de vigilance ne vient corriger la pente vers la somnolence, sauf des facteurs exogènes qui étaient totalement absents de ce protocole expérimental¹⁶⁹.

Les fluctuations ultradiennes de l'EEG ont aussi été étudiées au niveau de sa variabilité

spatiale, en simplifiant l'analyse à une alternance hémisphérique de l'amplitude de l'EEG¹⁵⁰. La fréquence de cette alternance change entre la veille (pics compris entre 90 et 200 minutes selon les études) et le sommeil (pic à 100 minutes). Au cours de la veille, ce phénomène était en lien avec la dominance hémisphérique, défini comme « l'activité gauche prédomine durant la période active du cycle de BRAC ». Au cours du sommeil il est corrélé au cycle entre le sommeil lent (à prédominance droite) et le sommeil paradoxal (à prédominance gauche).

Ces changements de fonctionnement cortical seraient en opposition de phase avec des déterminants hypothalamiques des cycles, qui seraient communs avec la commande du système nerveux autonome. En effet, les cycles de latéralisation EEG sont en opposition de phase avec le cycle de congestion/décongestion nasale, pris comme marqueur de l'activité végétative périphérique. Par exemple, au cours du sommeil paradoxal, l'EEG a une amplitude supérieure à gauche, alors que la congestion nasale est dominante à droite, ce qui indiquerait un effet sympathique périphérique vasoconstricteur à gauche et une probable activation par les neurones monoaminergiques du système diffus du cortex ipsilatéral pour l'activer et en changer le rythme de fond.

Origine des rythmes ultradiens

Les générateurs en sont mal connus. Les premières recherches étaient focalisées sur les mêmes territoires que pour le rythme circadien, à savoir au niveau du noyau supra-

chiasmatisque¹⁵³. Son inactivation (par lésion du noyau supra-chiasmatisque ou par une inhibition avec une lumière constante ou par génie génétique) entraînait une perte du rythme circadien mais n'aboutissaient pas à la perte du rythme ultradien, qui devenait même dominant par absence d'inhibition circadienne. Les gènes responsables du rythme circadien ont une expression ultradienne qui pourrait être responsable d'un certain degré d'entraînement qui s'ajoute à la dominante circadienne. Il y aurait également des modifications comportementales ultradiennes qui seraient modulables à certaines étapes du cycle circadien (plus amples lors de la nuit du rythme circadien, par exemple).

Apparition des rythmes de vigilance

La perspective ontologique du développement des rythmes au cours de la petite enfance doit être explicitée car ce point offre le meilleur ancrage pour la discussions sur les rythmes cérébraux ultradiens¹⁵¹. Dans ce contexte, les rythmes ultradiens existent et tout parent a pu faire l'expérience la manière dont ils pouvaient entrer en inversion de phase avec les rythmes circadiens (i.e. : les rythmes ultradiens de celui qui crie le plus fort gagnent).

La dynamique générale est bien connue et elle peut être décrite pour deux processus parallèles : les cycles veille-sommeil et les cycles de nourriture. Il existe une relation de phase entre ces deux cycles, qui sont parfaitement endogènes puisque persistant dans des expérimentations de libre cours. Le système débute dans un état d'oscillation ultradienne d'une période de 2 à 8h (selon les auteurs et leur méthodologie d'analyse fréquentielle à long terme). Le plus souvent, cette période est de 4h.

Le sens d'une éventuelle relation causale entre sommeil et alimentation n'a pas pu être défini. Une relation de phase transitoire et fugace entre ces rythmes est l'hypothèse la plus probable puisque, dès les premières semaines de vie extra-utérine, il va s'opérer une désynchronisation de ces cycles. Les rythmes veille-sommeil subissent un effet circadien plus rapidement que la nourriture. Il faut rappeler que le cycle de cortisol peut conserver une part d'entraînement liée aux prises alimentaires encore chez l'adulte sain¹⁶⁹. Cet effet circadien va se prolonger progressivement jusqu'à devenir dominant dans les 6 premiers mois selon les individus. Il existe en effet à chaque étape une très grande variabilité interindividuelle, que ce soit pour les périodes des rythmes et pour la dynamique de développement de la dominance circadienne. Le décours chronologique de ces rythmes est lui-même chaotique, puisqu'ils peuvent disparaître durant certaines périodes de l'évolution cognitive de l'enfant (considérées comme « régressives » d'un point de vue rythmique).

En moyenne, une prédominance significative du sommeil durant la nuit est observée vers le 4^{ème} mois mais les premiers indices de périodicités circadiennes minimales sont observables depuis la 6^{ème} semaine à l'échelle des groupes. Dans les études longitudinales individuelles, des périodes circadiennes atypiques (25h) très précoces (avant la 3^{ème} semaine) ont été observées.

Elles seraient en faveur d'une insensibilité aux synchronisateurs lumineux durant cette période de la vie. Ces limites permettent de définir 3 *patterns* successifs : A pour *weak circadian rhythm* avant 6 semaines en moyenne, B pour *median circadian rhythm* avant 12 semaines en moyenne et C pour *strong circadian rhythm*.

Ce rythme faible indique cependant la fonctionnalité précoce des pacemakers centraux, malgré l'atypie par rapport aux descriptions faites chez les mammifères adultes. C'est plutôt la sensibilité des rythmes aux Zeitgebers qui est différente. Cette sensibilité à l'environnement apparaîtra plus tardivement dans le mouvement parallèle de dominance circadienne et avec la maturité du système nerveux perceptif. Elle se fait tout d'abord en passant par les interactions sociales avec la mère ou l'environnement sensoriel immédiat. On note en effet une activité circadienne précoce, mesurée par une prévalence modérée de l'activité de jour et du sommeil la nuit dès la naissance. Elle serait liée aux premières manifestations d'un rythme circadien de très faible amplitude qui aurait commencé à être entraîné non par la lumière (par définition inaccessible lors de la vie intra-utérine) mais par l'activité physique de la mère. Le rôle prédominant des soins physiques sur la lumière a été constaté en comparant les nouveau-nés prématurés et ceux nés à terme : le délai de synchronisation à la lumière était dépendant de l'âge par rapport à la naissance et non de la maturité cérébrale attendue en âge corrigée. C'est donc dans un second temps que le rythme circadien est soumis aux effets directs de la lumière.

Le rôle de l'environnement intime dans la synchronisation est mis en avant par l'effet « premier enfant » car ils ont une évolution en libre cours plus net puisque l'environnement peut totalement s'adapter à leur rythme endogène. C'est bien sûr moins le cas pour le reste de la fratrie car leur rythme endogène entre en contradiction avec celui du premier enfant, devenu circadien.

Localisation unique ou hypothèse des multi-oscillateurs ?

Dans une hypothèse localisationniste, le noyau arqué et l'aire rétro-chiasmatique ont été proposés comme les meilleurs candidats (soit comme zones génératrices directes du rythme, soit comme voie de passage depuis un générateur putatif, soit comme partie intégrante du réseau ultradien) suite à des expériences de lésions qui supprimaient tout rythme ultradien¹⁵³. Ce rythme serait indépendant du noyau supra-chiasmatique dans sa genèse mais le noyau supra-chiasmatique interviendrait dans le réseau : le noyau supra-chiasmatique projette sur le noyau arqué, qui projette en retour de manière excitatrice et inhibitrice sur le noyau supra-chiasmatique mais aussi sur l'aire rétro-chiasmatique.

D'autres rythmes ultradiens ont été décrits dans des territoires extra-hypothalamique, notamment chez le mammifère par l'enregistrement de décharge régulière, en conditions lumineuses, dans une portion du corps genouillé latéral du thalamus, appelé *intergeniculate leaflet*. Mais elle intervient pour environ 1 minutes toutes les 2 minutes soit très loin des rythmes

ultradiens comportementaux ou EEG les plus rapides¹⁷⁰. Cette partie du corps genouillé latéral ne semble pas non plus en lien avec la fonction d'entraînement des rythmes corticaux visuels car la corrélation classique entre l'activité de la partie dorsale du corps genouillé latéral et l'état de synchronisation de l'EEG était absente pour la zone *intergeniculate leaflet*. Elle serait donc une aire spécialisée chronobiologique pour indiquer une constante de temps en période de journée et pour marquer par une décharge continue l'apparition de lumière (effet d'alerte du système visuel).

Des techniques de recherche fondamentale plus récentes sur tranche de cerveau de souris nouveau-né ont permis d'approcher un rythme ultradien au plus près du niveau moléculaire¹⁷¹ mais sans se focaliser sur les mêmes noyaux hypothalamiques. Grâce à cette méthode, les auteurs ont mesuré un rythme endogène de 30 à 240 minutes pour les variations de calcium intracellulaire dans les structures du noyau supra-chiasmatique et de ses premiers relais (la zone sub-paraventriculaire et le noyau péri-ventriculaire). Le générateur propre de ce rythme n'était pas dans le noyau supra-chiasmatique mais dans les noyaux relais avec une capacité de synchronisation du noyau supra-chiasmatique. Au niveau neurochimique, son origine est glutamatergique puisqu'il était bloqué par ses antagonistes. La fréquence de l'oscillation ultradienne était sous dépendance du GABA-A. La mise en synchronie du noyau supra-chiasmatique était permise par un réseau sensible à la tetrodotoxin. Le fait que le système de ces animaux reste circadien et non ultradien en majorité serait lié à une inhibition GABAergique persistante du système. En cas de perturbation de ces mécanismes de contrôle, la synchronisation ultradienne pourrait se faire dans la direction « zone sub-paraventriculaire / noyau péri-ventriculaire → Noyau supra-chiasmatique ». Il faut noter que ces résultats doivent être confirmés chez les animaux adultes avant qu'on puisse envisager d'en transposer ces mécanismes chez l'homme.

L'existence de plusieurs rythmes ultradiens secondaires illustre la complexité de leur synchronisation en absence de pacemaker ultradien central. La prise en compte de cette complexité conduit logiquement à une hypothèse adaptée au contexte du développement. La variabilité des rythmes ultradiens (chez un même individu et entre les individus) pourrait être expliquée par le modèle « multi-oscillator »¹⁵¹. Ce modèle propose que les comportements circadiens et ultradiens soient générés par la synchronisation plus ou moins forte entre plusieurs oscillateurs circadiens. Bien que cette proposition théorique soit plus tardive que la découverte des bases génétiques du rythme circadien central dans le noyau supra-chiasmatique, elle semble difficilement compatible avec la physiologie de ces rythmes, sauf à placer ce modèle dans le point faible de la théorie, qui se trouve dans le maintien en phase des oscillateurs périphériques avec le pacemaker central¹²⁶. Avant que cette mise en phase soit fonctionnelle (cas développemental) ou si les supports neuronaux de cette mise en phase ont été détruits (cas pathologique), les dys-synchronies pourraient rendre compte d'une plus grande puissance dans

les bandes d'oscillation ultradienne et d'une plus faible puissance dans la fréquence circadienne. Il apparaît licite de proposer une lecture quantitative des rythmes (plus ou moins ultradien, force du rythme circadien) dans ces situations limites.

Hypothèse dopaminergique

Des hypothèses plus récentes chez le mammifère proposent que l'innervation monoaminergique corticale est le corrélat moléculaire des rythmes ultradiens. En effet, une fluctuation ultradienne a été mesurée pour les neurotransmetteurs Catécholamine, GABA, glutamate, histamine (dans l'hypothalamus, le noyau amygdalien médian et les noyaux du tronc cérébral) et le NO (dans le noyau accumbens)¹⁷². Les variations de ces molécules se faisaient en phase avec des modulations de puissance EEG dans les bandes Delta et Theta depuis un générateur localisé au niveau du noyau arqué de l'hypothalamus. En effet, quand l'effet de ces neurotransmetteurs était modulé par des agonistes ou antagonistes des catécholamines et de l'histamine, les oscillations EEG étaient altérées de concert au niveau de leur amplitude ou de leur période. Mais un lien prédominant avec la libération d'histamine hypothalamique au niveau des neurones tubéro-mamillaires était proposé du fait de la stricte opposition de phase entre la variation de cette molécule et l'EEG.

L'innervation dopaminergique du striatum (en particulier du noyau accumbens¹⁷²) semble aussi impliquée dans la genèse des rythmes ultradiens y compris quand le système circadien est fonctionnel^{153, 156}. Au sein du système monoaminergique de la substance réticulée activatrice ascendante, seule la dopamine a un effet sur le rythme de l'activité locomotrice des mammifères qui est en cohérence avec la veille¹⁵⁶. En effet, la modulation vers un état d'hyperdopaminergie pharmacologique provoque une augmentation de la période de 4 à 12h (identique au phénotype présenté par les souris *knock-out* pour le transporteur de la dopamine, le DAT) alors que les neuroleptiques la raccourcissent¹⁷³. Cet effet serait médié par les récepteurs D2 *via* l'innervation de la substance noire et de l'aire tegmentale (i.e. substance grise périaqueducule) ventrale. Ce résultat a permis de proposer cette structure monoaminergique comme un relais majeur du

rythme ultradien voire comme son pacemaker, comme une alternative à l'aire rétro-chiasmatique et noyau arqué. Le résultat a donné naissance au concept de « Dopaminergic Ultradian Oscillator – DUO ».

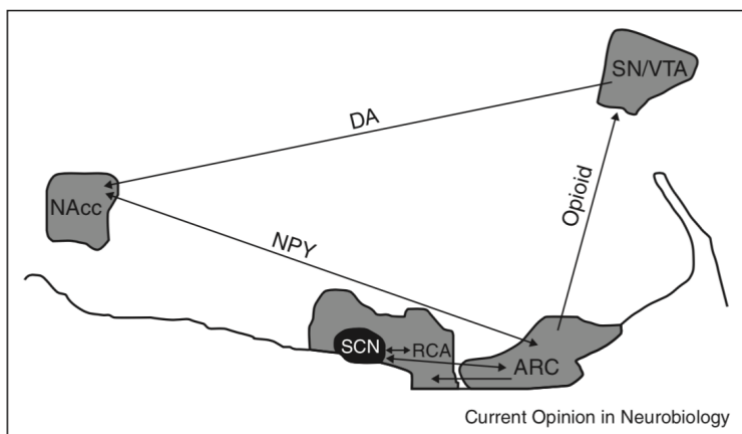


Figure 12 issue de Prendergast et al. (2016) : Illustration du concept de « dopaminergic ultradian oscillator » suggérant l'implication de l'innervation dopaminergique dans la genèse des rythmes ultradiens. ARC : noyau arqué ; DA : dopamine ; NAcc : noyau accumbens ; NPY : neuropeptide Y ; RCA : aire retro-chiasmatique ; SCN : noyau supra-chiasmatique ; SN : substance noire ; VTA : aire tegmentale ventrale.

Cette hypothèse a été synthétisée dans un modèle intégrant les structures hypothalamiques et dopaminergiques de la manière suivante¹⁵³. Dans ce modèle, le complexe « noyau arqué / aire rétro-chiasmatic » intervient directement sur le générateur dopaminergique du rythme ultradien au début et à la fin de la voie « substance noire / aire tegmentale ventrale → Noyau accumbens » par des neurotransmetteurs différents (opioïdes et neuropeptide Y, respectivement). Indirectement, la modulation striatale de la périodicité ultradienne reste soumise à l'influence plus ou moins libératrice du rythme circadien par l'inhibition du noyau supra-chiasmatic sur les relais hypothalamiques. Par ailleurs, les neurones à orexine (dont la suppression réduit l'amplitude du rythme ultradien) pourrait aussi jouer un rôle dans le contrôle circadien (*via* le relai du noyau dorso-médian) sur la rythmicité dopaminergique puisque les neurones de l'aire hypothalamique latérale envoient des fibres de rétrogrades sur les neurones monoaminergiques de la substance réticulée activatrice ascendante¹⁵⁶.

Il n'est pas défini si les relais hypothalamiques ont un effet de stimulation tonique ou rythmique sur la voie dopaminergique¹⁵³. Dans le premier cas, la disparition de ce tonus entrainerait une absence de rythme ultradien de décharge striatale. Une telle hypodopaminergie globale expliquerait la lenteur de la période ultradienne jusqu'à sa disparition, donnant au système dopaminergique le rôle de générateur du rythme et à l'hypothalamus le rôle de modulateur intégrant l'information ultradienne. Dans le second cas, c'est la disparition de la décharge rythmique hypothalamique qui serait la cause de la perte du rythme striatal : celui-ci ne serait qu'un effecteur alors que le générateur ultradien serait dans le complexe « noyau arqué / aire rétro-chiasmatic ».

Les cas du rythme ultradien du sommeil paradoxal

Indépendamment des cycles veille-sommeil dont nous avons évoqué le déterminisme circadien plus haut, un des principaux rythmes ultradiens observables chez l'homme est l'alternance physiologique au cours du sommeil entre les périodes de sommeil à onde lente (*Non-REM sleep* dans la littérature anglo-saxonne) et du sommeil paradoxal (*REM sleep*). Plusieurs modèles ont été proposés pour cette oscillation. Ils font en général appel à un concept de pression homéostatique de sommeil paradoxal, complémentaire de celui de l'alternance veille-sommeil dans le cadre du *Flip-Flop models*⁵⁹. Ce modèle homéostatique permet d'expliquer la stabilité de la relation entre les phases de sommeil lent et de sommeil paradoxal, qui est exclusivement dépendante du temps de sommeil. C'est à dire que toute interruption du sommeil fera reprendre le cycle à la période d'interruption. Donc le délai l'apparition du sommeil paradoxal au sein du cycle sera respecté comme s'il n'y avait pas eu d'interruption. De plus, il existe des phénomènes de rebond du sommeil paradoxal lors de privation expérimentale totale, avec un sommeil qui se produit sans échec de transition puis qui reste plus stable et plus prolongé⁵⁶. Après une phase longue de sommeil paradoxal, la durée du sommeil

lent est d'autant plus prolongée que la pression homéostatique de sommeil paradoxal a pu mieux se dissiper lors de la période antérieure. Puisqu'il ne s'agit pas d'un rythme ultradien autonome mais d'un rythme « à mémoire », il faut soit trouver le corrélant anatomique de cette mémoire, soit trouver le mécanisme mesurant l'accumulation de la pression de sommeil paradoxal qui se ferait durant la phase de sommeil lent qui la précède.

L'alternance de ces deux états reflète des modulations entre des générateurs de rythmes corticaux, principalement par les effets modulateurs thalamo-corticaux et hippocampiques. Les périodes de transition entre ces deux générateurs sont courtes alors que les périodes de fluctuations sont prolongées sur plusieurs heures. Lors de ces transitions, on constate de fortes densités de *Spindles* et de rythmes Theta avec un passage par un micro-éveil si la bascule a échoué vers le sommeil paradoxal, ce qui met en avant la similitude des réseaux générateurs du passage depuis sommeil lent vers la veille ou le sommeil paradoxal⁵⁶. Dans ces périodes limites de bascule du système, l'effet éveillant d'un stimulus exogène peut entraver l'effet GABAergique anti-éveil sur une structure promotrice du sommeil lent et activer des neurones inhibiteurs du sommeil paradoxal. Ainsi, toutes les voies possibles pour maintenir le sommeil étant entravées, seul le réveil est possible.

Deux théories de la régulation des cycles de sommeil ont été proposées : *the reciprocal interaction model* et *the mutual inhibition models*⁵⁶.

Dans le premier cas (i.e., la théorie classique d'interaction réciproque), le système *REM-on* (activateur du sommeil paradoxal) est composé de neurones cholinergiques qui sont à l'origine de la voie réticulo-thalamo-corticale (notamment le noyau pédonculo-pontin et le noyau tegmental latéro-dorsal situés à la partie dorsale du pont, Figure 10). Le système *REM-off* (inhibiteur du sommeil paradoxal) comprend les structures monoaminergiques (raphé dorsal et *locus coeruleus*). Alors que le sommeil débute par une phase de sommeil lent (sauf cas pathologique), durant cette période sans sommeil paradoxal, les neurones *REM-off* inhibent le système *REM-on* et s'auto-inhibent jusqu'à un seuil où ils vont lever leur inhibition sur les neurones *REM-on*. Malgré l'attrait de sa simplicité, les données expérimentales n'ont pas totalement permis de confirmer ce modèle en particulier du fait de l'absence d'effet net des antagonistes cholinergiques sur le sommeil paradoxal et par des études plus récentes en optogénétique qui indiquent que les systèmes cholinergiques n'auraient qu'un rôle dans l'initiation du sommeil paradoxal.

Du fait de l'hypothèse homéostatique répondant aux caractéristiques de l'alternance entre les périodes de sommeil, le modèle alternatif « d'inhibition mutuelle » a été proposé. Dans ce cas, le système *REM-on* est diffusément réparti au sein de neurones GABAergiques du mésencéphale et du bulbe ventral (avec une spécialisation pour initier les périodes de transition lors de leur décharge) ou dans le noyau sub-latéro-dorsal du pont. Les neurones *REM-off* de la substance grise péri-aqueducale ventro-latérale et du noyau réticulaire profond du

mésencéphale ont un effet inhibiteur sur le système *REM-on* par leur effet GABAergique puis reçoivent des efférences réciproques complexes des structures *REM-on*. Le mécanisme moléculaire de l'homéostasie n'est pas défini mais il pourrait être en lien avec l'excitabilité de neurones *REM-off*. Plus le temps passerait en sommeil lent, plus leur excitabilité diminuerait. N'étant plus excitables, ils n'inhiberaient plus les neurones *REM-on* jusqu'à ce que leur excitabilité augmente en période REM pour qu'il soit à nouveau en état d'inhiber la phase de sommeil paradoxal.

L'opposition de ces deux modèles est résumée ainsi :

« In contrast to the reciprocal interaction model, where reciprocal interactions generate oscillations following a stable limit cycle, the synaptic interactions in the mutual inhibition model only stabilize a specific brain state, while a slowly evolving homeostatic process dictates the abrupt transitions between NREM and REM sleep. » 56

B. Justification du problème : les troubles de conscience pathologiques

1) Généralités sur les lésions cérébrales provoquant des troubles de conscience

Les progrès de la neuro-réanimation au cours des dernières décennies permettent à un grand nombre de patients de survivre après un coma lésionnel. Néanmoins, le devenir fonctionnel demeure incertain avec un risque pour le patient de conserver des séquelles majeures. Prévoir l'évolution vers l'éveil et *a fortiori* vers une récupération fonctionnelle (dans une optique de réinsertion socio-professionnelle et d'amélioration de la qualité de vie) représente un enjeu fondamental pour répondre à l'interrogation des familles dans les premières semaines.

Cette étape fait suite à la résolution de la phase critique de la prise en charge en réanimation, chargée d'interrogation sur le pronostic vital dont le déterminisme reste à ce stade impossible à prévoir, souvent en raison d'une multi-défaillance. La situation peut ensuite se simplifier avec l'entrée dans une phase de défaillance neurologique isolée, considérée comme une phase de réveil de coma dont la durée et l'issue restent à l'heure actuelle l'objet de vifs débats dans la communauté scientifique et médicale tant les situations personnelles, les caractéristiques liées aux causes de l'agression et la localisation anatomique des lésions interfèrent de manière spécifique.

Cette période reste toutefois aussi à risque d'aggravation pour les patients. A ce titre, les proches tout comme les soignants doivent pouvoir anticiper le devenir fonctionnel afin d'adapter l'intensité des soins à bon escient, notamment dans le respect du souhait qu'aurait pu exprimer le patient avant sa perte de conscience.

Ainsi, dans la littérature, il importe de distinguer deux questions qui correspondent à deux temps de la prise en charge et deux étapes de la récupération du coma.

La première question est *prospective lors de la phase aiguë* donc dans les suites immédiates de la réanimation. Il s'agit de la capacité de prédiction d'un éveil du coma, c'est à dire de la récupération d'une vigilance normale et d'une récupération d'un contenu de conscience rapportable. La seconde concerne l'évaluation du trouble de conscience afin de *caractériser les tableaux cliniques d'altération chronique de la conscience* (présence d'une réactivité à l'environnement, preuve de leur « awareness » pour reprendre le terme anglo-saxon)². Il s'agit alors de différencier les patients en éveil complet (dont le cas du *locked-in syndrome*) et ceux en situation de conscience minimale, des patients en état végétatif permanent (encore appelés « Unresponsive wakefulness syndrome » d'après la dénomination récente¹⁷⁴). A ce stade, la

vigilance, ou « arousal/wakefulness » pour les anglo-saxons, a été récupérée et n'est plus au centre des préoccupations (pour rappel, Figure 1)

a. Définitions cliniques des troubles de conscience

Un patient comateux survivant à un traumatisme crânien, un accident vasculaire cérébral ou une encéphalopathie anoxique peut traverser différents états cliniques avant le retour à la conscience. Malgré les débats théoriques sur les formes et les niveaux de conscience qui ont été évoqués (Cf. en page 35), le marqueur classique de bonne évolution dans la pratique quotidienne et dans la recherche clinique reste la récupération d'une communication stable, interactive, pouvant être verbale ou non verbale ; l'utilisation fonctionnelle d'un objet est un autre critère de reprise de conscience¹¹.

Étymologie

Pour comprendre le poids des mots que nous employons quotidiennement en clinique, il convient d'éclairer dans un premier temps l'origine du terme « coma » lui-même. Il provient du grec ancien *kôma* pour « sommeil profond ». Mais il s'agit ici d'un sommeil particulier car il est aréactif, i.e. on n'en sort ni spontanément ni en réaction à l'appel ou à la douleur. Or, certaines études récentes nous apprennent que cette idée pré-anatomo-clinique est fautive. De rares formes de comas ressemblent au sommeil ou en contiennent mais d'autres ont des caractéristiques physiologiques différentes. On peut constater ici un glissement sémantique concernant le langage vernaculaire qui illustre comment les mots sont « piégés » quand nous devons expliquer le coma à des proches de patients lors de leur première rencontre effective avec ce concept. En effet, on dit par abus de langage que les patients anesthésiés "dorment" durant leur anesthésie alors qu'ils sont dans un coma pharmacologique. Dans le même esprit, on extrapole parfois que les sujets sains qui dorment profondément comatent. Et enfin, nous sommes nous-mêmes souvent amenés à simplifier à l'excès en expliquant que certains comateux « se réveillent » quand ils ouvrent les yeux, même sans signe de contenu de conscience.

Classification

Historique : anciens concepts et anciennes échelles

La description historiographique des définitions, des concepts, des scores qui ont présidé à travers l'histoire récente de la neurologie appliquée aux troubles de conscience (correspondant à une nouvelle sémiologie qui n'a été autorisée que depuis l'apparition de la réanimation) serait un objectif en soi. Nous ne reprendrons ici que quelques dates qui nous permettent d'arriver aux classifications actuelles de troubles de conscience et aux échelles faisant désormais le plus consensus pour l'étude de la profondeur du coma et l'évaluation des étapes de son réveil.

La *classification du coma en 4 stades* (**vigile**, i.e. confusion ; **somnolent**, i.e. réactif ; **carus ou profond**, i.e. non réactif ; **dépassé**, i.e. mort cérébral) a été proposée par Fischgold et Mathis en 1959 et continue d'être une référence pédagogique possible malgré son absence d'implication pratique.

Une tentative de définition syndromique associée à l'introduction d'un *score PRDV*, centré sur la Réactivité d'éveil et à la Douleur ainsi que sur la Perceptivité a été proposée par un des découvreurs du sommeil paradoxal, Michel Jouvet¹⁷⁵. Elle incluait la réponse Végétative. Il a été utilisé localement jusque dans les années 2000 puis a été supplanté par le score de Glasgow (ou *Glasgow Coma Scale*, dit GCS) décrit à la même époque¹⁷⁶ mais introduit dans les référentiels internationaux de prise de décision (notamment le seuil d'intubation dans le coma traumatique quand le GCS est inférieur à 8).

Le meilleur terme définissant l'état clinique des patients présentant une absence de retour manifeste à la conscience rapportable mais sortie du coma (d'après la récupération de période d'ouverture des yeux) a été longtemps disputé. Suite aux définitions syndromiques (après la période aiguë durant laquelle l'usage des scores de coma prédomine), plusieurs traditions locales ont perduré avant une unification récente.

Le concept de *akinetic mutism* avait été introduit dans la sémiologie neurologique en 1941 par Cairns mais il n'a vraiment appliqué qu'aux cas d'atteinte vasculaire bi-frontale que dans les années 1970¹⁷⁷. Dans le même temps, le concept de *Locked-in syndrome* avait été introduit dans le livre essentiel de Plum et Posner en 1966 (*Diagnosis of stupor and coma*).

Le terme *apallic state* défini par Gerstenbrand en 1970 comportait plusieurs stades rapportés à des syndromes anatomo-cliniques correspondant à 6 étapes de disparition des fonctions du tronc cérébral, depuis le *Midbrain syndrome* 1 à 4 au *Bulbar brain syndrome* 1 et 2¹⁷⁸. Ces scores étaient encore proposés dans quelques descriptions cliniques locales dans les années 2000¹⁷⁹.

Malgré les risques éthiques liés à son usage, c'est finalement le terme de *vegetative state*, introduit par Jennett dans l'échelle de la *Glasgow Outcome Scale* après une première définition en 1972¹⁸⁰ qui a été le plus largement diffusé, malgré la faible précision de cette dénomination. Il a encore été retenu dans le consensus de 1994, qui valida dans ses critères canoniques la place des cycles veille-sommeil¹⁸¹ (ce sera l'objet d'une partie dédiée à l'étude du sommeil dans le trouble de conscience, Cf. en page 160).

Cette hétérogénéité du cadre « végétatif » était voulue pour embrasser dans un seul groupe l'hétérogénéité des terminologies. Mais le problème n'avait été que déplacé. Les démembrements de l'état végétatif ont débuté en 2002 avec l'introduction de la catégorie *Minimally Conscious State* (MCS)¹¹, lui-même démembré en 2010 par la distinction entre le MCS « plus et moins » (i.e. MCS+ et MCS-) selon l'existence d'une réponse aux autres simples¹⁸².

Dans le même temps, une proposition de résolution de la limite éthique de ce choix terminologique (qui associe les patients à des « végétaux ») a été faite par Steven Laureys¹⁷⁴ pour rassembler aussi les derniers partisans du *apallic syndrome* qui semblaient refuser le terme végétatif. Même si le *Unresponsive Wakefulness syndrome* (UWS) a ses propres limites et qu'il n'a pas encore totalement remporté la partie, force est de constater que l'usage du terme *apallic* a presque disparu de la bibliographie récente.

A ce jour, l'échelle la mieux validée pour définir l'état comportemental de ces patients est la Coma Recovery Scale révisée (CRS-R), définie en anglais par Giacino et al.¹⁸³, puis validée en français¹⁸⁴. Pour préciser l'évolution fonctionnelle, on utilise la Glasgow Outcome Scale, définie en anglais par Jennett et al.¹⁸⁵, puis validée en français¹⁸⁶. Elle présente l'inconvénient de mal discriminer les patients ayant un trouble de conscience, raison pour laquelle elle peut être modifiée pour séparer la classe de états végétatifs avec les MCS. Sa version étendue (GOSE) peut être utilisée pour affiner le grain de la précision fonctionnelle de la récupération¹⁸⁷.

Nosologie actuelle depuis l'introduction de l'état « Minimally conscious state »

L'évolution de la sortie du coma peut s'analyser sur un mode longitudinal comme une récupération, concomitante ou séquentielle, du niveau de la conscience (aussi dénommé vigilance en français et *wakefulness* dans la littérature anglo-saxonne) et du contenu de la conscience (de soi et de l'environnement, dénommé *awareness* en anglais)¹⁰.

En fonction de ces deux composantes, nous sommes en mesure de définir plusieurs états cliniques. Le **coma** à proprement parler est marqué à la phase aiguë d'une agression cérébrale par une abolition de la vigilance et une absence de toute représentation consciente accessible. **L'état végétatif** (VS pour *vegetative state* en anglais) correspond à une évolution vers une situation d'éveil sans conscience, caractérisée par des périodes d'ouverture spontanée des yeux¹⁸⁰. Un consensus de 1994 s'est ensuite largement répandu dans la littérature internationale¹⁸¹. **L'état de conscience minimale** est la traduction du terme anglo-saxon *minimally conscious state* qui a été défini plus récemment pour décrire des patients sévèrement déficitaires chez lesquels il existe des manifestations « conscientes » inconstantes mais reproductibles¹¹. Il a été préféré au concept francophone d'état pauci-relationnel, qui a toutefois l'avantage de ne pas prendre position sur la présence certaine de conscience en absence de communication d'une rapportabilité de cette conscience.

En effet, la critique de la possibilité d'une conscience présente mais minimale a été faite récemment par Lionel Naccache (Cf. en page 43). L'introduction du terme/anagramme *Cortically Mediated State*⁴ est plus récente et correspondrait, dans cette perspective historiographique au retour d'une lecture syndromique. Elle permettrait d'éviter toute inférence conceptuelle liée aux ambiguïtés de la conscience minimale, du fait d'une imprécision

comportementale. Cette lecture fait l'hypothèse suivante : les signes cliniques considérés comme « preuve de conscience minimale » ne sont en fait que des signes de fonctionnement de haut niveau d'intégration corticale, sans conscience nécessaire.

Une échelle ad hoc : la Coma Recovery Scale-Revised

Le score de la Coma Recovery Scale¹⁸³ permet de répondre de manière comportementale (et non syndromique comme des scores plus anciens) à la distinction encore coma, UWS, MCS minus, MCS plus et Exit-MCS.

Il est présenté en Figure 13 dans sa version interprétative syndromique (avec les signes de fonctionnement cortical correspondant à la dénomination alternative de MCS indiqué dans chaque colonne⁴).

Table 1 CRS-R is designed to recognize cortically mediated behaviours

CRS subscales	CRS-R item	MCS, VS/UWS or EMCS item	Cortically mediated behaviour?
Auditory function			
4	Consistent movement to command	MCS	Yes
3	Reproducible movement to command	MCS	Yes
2	Localization to sound	VS	No
1	Auditory startle	VS	No
0	None	X	X
Visual function			
5	Object recognition	MCS	Yes
4	Object localization: reaching	MCS	Yes
3	Visual pursuit	MCS	Yes
2	Fixation	Debated	Debated
1	Visual startle (blink to threat)	VS	No
0	None	X	X
Motor function			
6	Functional object use	EMCS	Yes
5	Automatic motor response	MCS	Yes
4	Object manipulation	MCS	Yes
3	Localization to noxious stimulation	MCS	Yes
2	Flexion withdrawal	VS	No
1	Abnormal posturing	VS	No
0	None/flaccid	X	X
Oromotor function			
3	Intelligible verbalization	MCS	Yes
2	Vocalization/oral movement	Dubious	Dubious
1	Oral reflexive movement	VS	No
0	None	X	X
Communication			
2	Functional: accurate	EMCS	Yes
1	Non-functional: intentional	MCS	Yes
0	None	X	X
Arousal			
3	Attention	Dubious	Dubious
2	Eye opening without stimulation	VS	No
1	Eye opening with stimulation	VS	No

Figure 13 issue de Naccache et al.(2017): Détail des items de la Coma Recovery Scale-Revised (ou CRS-R) et correspondance avec l'origine corticale ou sous-corticale des signes. EMCS : exit-MCS ; MCS : Minimally conscious state ; VS/UWS : vegetative state / unresponsive wakefulness syndrome.

Pour la distinction entre coma et UWS ou état végétatif, le niveau de précision insuffisant fourni par l'ouverture des yeux sur l'état de vigilance du patient est devenu une limite bien connue et revendiquée pour justifier des travaux plus spécifiques sur ce point¹⁸⁸.

« When it comes to classifying awareness it is particularly deceiving to rely on pure observation as an individual can be well aware of his environment with closed eyes or

De plus, le critère de l'attention est en particulier difficile à attribuer sans interprétation subjective, car il intègre sans doute des éléments implicites liés au constat de la fixation des objets de l'environnement.

b. Questionnements éthiques d'une évaluation pronostique en réanimation

C'est en effet un point crucial, puisque notre travail va se dérouler dans ce cadre aiguë et avec une claire ambition pronostique. Des réflexions plus abouties sur les conséquences extrêmes de ces discussions ont déjà développées dans des travaux personnels antérieurs (Cf. Annexes N°6 et N°7 en page 288).

Les questions posées sont de deux ordres, qui correspondent à deux types antagonistes de risques. Cette ambiguïté est intrinsèque à toute évaluation pronostique.

Tout d'abord, la prise en charge pourrait être optimisée en prouvant que certains patients, présentant un ensemble caractérisé de lésions cérébrales et/ou de dysfonctionnements des réseaux neuronaux sont en fait candidats à une meilleure évolution que ce qui aurait été traditionnellement attendu par l'expérience des cliniciens. En effet, il peut advenir que le pronostic soit évalué à tort, sur la base d'opinions médicales, pouvant certes être collégialement partagées mais qui ne sont pas systématiquement, faute de preuves, basées sur des données tangibles. Dans le cas où des données sont disponibles, elles peuvent être insuffisantes en attendant que de nouvelles explorations plus complètes soient disponibles pour améliorer la prédiction¹⁸⁹.

Dans de tels cas, les patients pourraient bénéficier d'une réanimation maximaliste en cas de complications extra-neurologiques émaillant leur phase de réveil, pour laisser à celle-ci la chance de se développer dans toutes ses potentialités. Faire un pronostic non défavorable à ce stade (en dehors de tout protocole en aveugle) revient de fait à « acheter du temps » pour attendre de confirmer le devenir.

Ce point important est actuellement évalué de manière imparfaite pour les mauvaises évolutions, avec une fréquence très largement surestimée¹⁹⁰ alors que les conséquences d'évaluations inappropriées peuvent être dramatiques en termes de limitation de soins. Cela peut être le fait d'un usage inadapté des informations électrophysiologiques disponibles¹⁹¹ (Cf. Annexe N°7 en page 288) ou de l'usage excessif de marqueurs structurelles dont les conséquences dramatiques sont surestimés, et parfois, non confirmées¹⁹².

D'un autre côté, le devoir de proportionnalité est imposé par la loi Claeys-Leonetti : après un coma (traumatique, anoxique ou vasculaire), si l'évolution défavorable est certaine (décès, état végétatif ou pauci-relationnel permanent), la poursuite des soins pourrait être considérée

comme une obstination déraisonnable. Les débats autour de l'affaire Lambert et de l'arrêt de l'alimentation chez un patient en état végétatif chronique ne font que renforcer l'impératif de discuter cette proportionnalité dès la période initiale du coma. Il semble donc légitime de rechercher des outils capables de prédire dès les premières semaines une évolution défavorable avec une haute spécificité.

Mais au-delà de la définition de mauvaises évolutions, savoir préciser aux familles la qualité de vie à prévoir dans les années suivantes est aussi un but légitime. C'est pourquoi, faisant fond sur une littérature d'électrophysiologie déjà abondante pour décrire la probabilité de récupération de signes minimaux de conscience (avec des études incluant les patients en MCS/CMS dans les bonnes évolutions à distance), nous proposons de viser la prédiction d'une bonne évolution, sous-tendue par un éveil complet permettant l'obtention de preuves comportementales d'*A-consciousness*. D'un point de vue éthique en effet, une évolution de ces états après 1 an est encore possible¹² bien qu'elle demeure dramatique en terme fonctionnel. Il y a en particulier à 5 ans : 1/3 de décès, 1/3 de patients qui n'ont pas évolué et 1/3 qui sortent de cet état mais seulement pour conserver un handicap très sévère. Ainsi, il peut paraître raisonnable de pouvoir proposer des limitations au stade initial du coma si l'on est certain d'une évolution aussi défavorable, *a fortiori* si le patient a pu se prononcer dans le sens d'un refus d'acharnement thérapeutique. Au total, nos classifications dichotomiques d'évolution défavorable prendront le parti d'exclure les états MCS/CMS des bonnes évolutions.

c. Contexte épidémiologique

Il n'y a pas d'épidémiologie propre du coma ou des troubles de conscience mais une multitude d'études épidémiologiques spécifiques pour chacune des causes, que nous n'aborderons pas exhaustivement.

En général, on constate tendanciellement une réduction de la proportion des traumatismes crâniens liée à une baisse de l'accidentologie routière au cours de la dernière décennie et une augmentation des cas de coma vasculaire, en lien avec le vieillissement de la population. Toutefois malgré cette évolution, les traumatismes crâniens restent une pathologie fréquente et responsable de 50 à 70 % des morts par accident et d'un coup social élevé dans le monde entier. En effet, 50 millions de personnes par an ont un traumatisme crânien pour un coût estimé à 400 milliard de dollars¹⁹³. Ils demeurent par ailleurs la principale cause de décès avant l'âge de 20 ans. De plus, l'évolution démographique, en particulier dans les pays développés, modifie aussi la population des traumatisés crâniens avec de plus en plus de coma traumatique chez des sujets âgés, classiquement après des chutes dont les conséquences fonctionnelles sont dramatiques, *a fortiori* s'ils sont sous un traitement anticoagulant.

Rarement isolés, ils s'observent fréquemment dans le cadre d'un polytraumatisme grave, avec une incidence d'atteinte crânienne qui est alors de près de 70 %. Cela reste surtout un cas

très difficile pour le pronostic car ils peuvent concerner des patients très jeunes ayant une survie avec handicap parfois très prolongée au-delà de la phase de réanimation.

d. Étiologies

Il n'y a pas de liste définitive de cause de coma. Les étiologies les plus fréquemment retrouvées dans les études sur le réveil en réanimation sont les comas post-anoxiques, vasculaires et traumatiques voire post-opératoires sans ordre clairement mis en évidence car dépendant très largement des types de patients recrutés dans chaque centre¹⁹⁴. Les autres causes de coma peuvent être des méningites compliquées par une encéphalite, des formes de démyélinisation aiguë comme les ADEM¹⁹⁵ ou des encéphalopathies métaboliques ou dysimmunes. Dans de tels cas toutefois, la démarche pronostique est limitée par deux facteurs : la faiblesse du nombre de cas permettant de connaître la valeur prédictive des outils classiques, même s'ils ont été bien étudiés dans d'autres contextes, le risque que la maladie sous-jacente soit encore évolutive et donc possède un pronostic propre qui viendrait grever le pronostic de récupération de la lésion cérébrale *per se*.

C'est surtout pour la temporalité et la spécificité des analyses¹⁹⁶ et pour le délai de définitions des états fixés que la cause – et surtout le mécanisme au sein d'une même étiologie, comme nous l'avons décrit récemment¹⁹⁷ – entre en ligne de compte¹⁹⁸.

On peut noter que le concept « d'état végétatif » peut être employé de manière très large selon les domaines et de manière indépendante de la durée de cet état. Par exemple, il a été proposé pour décrire l'état des patients au cours de la rupture de contact avec l'environnement, bien que certains puissent présenter des signes de fonction corticale avec manipulation automatique, donc pourraient être dans un état de conscience minimale¹⁹⁹. Dans les cas de troubles de conscience lésionnels sur lesquels nous allons nous concentrer, on emploie par convention le terme d'état végétatif permanent dès lors qu'on a dépassé le délai habituel de récupération.

Le caractère définitif ou non de ces états a été défini par le collège royal de médecine britannique en 2013 comme étant en lien avec d'une part la temporalité de ces constats cliniques par rapport au début du coma et d'autre part leur étiologie. L'état végétatif est donc permanent pour les cas traumatiques à partir de 1 an et pour les anoxiques à partir de 6 mois. La définition du caractère permanent de l'état pauci-relationnel est plus discutée car cet état est plus hétérogène avec une évolution moins univoque. La limite maximale est donc de 5 ans voire 3-4 ans selon la sévérité observée et la « dynamique » antérieure du patient. Ces données se basent en particulier sur une étude française observant que, dans une population de patient en état végétatif ou pauci-relationnel à 1 an, une évolution clinique était possible pour un tiers des patients pauci-relationnels dans les cas non anoxiques¹². L'évolution péjorative tardive était prédite par l'absence des réponses corticales auditives primaires dès la réanimation.

e. Hétérogénéité des mécanismes lésionnels

Le traumatisme initial est responsable de lésions primaires directes ou indirectes constituées dès le traumatisme¹⁹³. *Les lésions directes sous l'impact* sont définies par des lésions cutanées, osseuses et du parenchyme cérébral réalisant alors une plaie cranio-cérébrale. *Les lésions indirectes* sont le résultat des forces d'accélération et de décélération produites lors du traumatisme et responsables de mouvements de l'encéphale à l'intérieur de la boîte crânienne. Ces mouvements d'accélération/décélération sont responsables de contusions lorsque l'encéphale vient percuter les parois osseuses. Ces contusions sont classiquement diamétralement opposées aux lésions directes suivant la direction de l'impact. Le déplacement de l'encéphale à l'intérieur de la boîte crânienne peut aussi être responsable de forces de cisaillement intéressant la substance blanche avec la constitution de lésions axonales diffuses. De même, ces mouvements de l'encéphale peuvent arracher des veines corticales avec constitution d'hématomes sous-duraux aigus.

Les lésions secondaires se constituent dans les heures et les jours qui suivent le traumatisme. En absence de traitement, elles peuvent induire des lésions ischémiques qui se surajoutent aux lésions initiales, aggravant ainsi le pronostic vital et fonctionnel. Les plus grands progrès en termes d'amélioration du pronostic découlent de la reconnaissance et de la prise en charge en milieu spécialisé de ces lésions secondaires.

Dans le cas de l'anoxie ou des comas vasculaires, le mécanisme est moins équivoque car il s'agit d'une ischémie diffuse ou focale, dont les conséquences tissulaires ne sont pas nécessairement homogènes (avec une atteinte touchant plus la substance grise des ganglions de la base et du cortex dans le premier cas et le cœur de la lésion ischémique sans collatéralité piaie dans le second). Les lésions secondaires d'engagement²⁰⁰ (Cf. Annexe N°4 en page 288) sont aussi possibles dans les comas vasculaires et doivent entrer en ligne de compte lors de l'évaluation pronostique. Il a été démontré que l'usage d'une même séquence d'imagerie structurelle était à même de retrouver des indices pour les atteintes spécifiques des mécanismes traumatiques ou anoxiques²⁰¹.

« Diffusion tensor imaging findings are consistent with the known predominance of cerebral hemisphere axonal injury in cardiac arrest and chiefly central myelin injury in TBI. This consistency supports the validity of Diffusion tensor imaging for differentiating axon and myelin damage in vivo in humans. » 201

2) Outils actuels du pronostic neurologique

L'évaluation des chances de récupération de la conscience dès la phase aiguë du coma a été faite historiquement par des moyens cliniques en réanimation (score de Glasgow ou

réactivité des pupilles). Les outils de pronostic sont encore à ce jour validés par l'évolution clinique, jugée actuellement le plus souvent sur la *Coma Recovery Scale* (CRS) et la *Glasgow Outcome Scale* (GOS) après un délai de 3 mois dans l'anoxie et de un an dans les autres étiologies, bien que des évolutions plus tardives puissent être enregistrées¹².

Mais l'éveil de coma peut se révéler difficile à évaluer si l'on n'utilise que les critères cliniques. Ces évaluations cliniques doivent donc être complétées par des données neurophysiologiques et radiologiques. En effet, une étude récente a comparé le devenir réel des patients à l'information pronostique fournie entre 0 et 7 jours par des cliniciens en charge de patients traumatisés crâniens¹⁹⁰. Il a été montré que, bien que la prédiction de la survie soit bonne, celle du pronostic fonctionnel est dans la majorité des cas erronée (70%), quel que soit le groupe de cliniciens considéré. L'erreur va toujours dans le sens d'un pronostic erroné car trop péjoratif. Dans le même temps, les auteurs démontraient que les scores pronostiques développés dans les grandes cohortes (IMPACT, par exemple) amélioreraient notablement la performance du pronostic clinique.

Sauf exception, les études que nous allons citer s'intéressent au pronostic d'éveil, avec une spécificité pour chacune de celles qui ont été publiées après la définition de l'état de conscience minimale : elles font le choix de placer ces patients dans une catégorie de bonne ou de mauvaise évolution. Toutefois, de rares études ont aussi pu approcher des éléments du pronostic de récupération fonctionnelle au-delà du critère de l'éveil. En particulier dans le traumatisme crâniens²⁰² il a été mis en évidence un lien entre le niveau de dépendance et à la durée du coma et de l'amnésie post-traumatique. Certains travaux dichotomisent aussi la bonne évolution selon les critères de handicap (comme dans les comas post-anoxiques analysés par imagerie par tenseur de diffusion²⁰³). Mais dans ce cas, le choix réalisé d'emblée interdit toute analyse indépendante du pronostic d'éveil.

a. Outils cliniques

Dans le domaine du coma de cause vasculaire ou traumatique, plusieurs paramètres cliniques sont disponibles depuis de nombreuses années tel que le score de Glasgow dans la prise en charge des traumatismes crâniens graves²⁰⁴ ou score de WFNS dans les hémorragies sous-arachnoïdiennes²⁰⁵. Certains paramètres ont été reconnus de longue date comme des paramètres intervenant dans le pronostic fonctionnel (et pas exclusivement du réveil) comme l'âge^{206, 207}, le score de Glasgow²⁰⁶ et la réactivité pupillaire^{207, 208}.

Dans le traumatisme crâniens grave, la méta-analyse du groupe IMPACT a proposé de regrouper les données issues de plusieurs études randomisées. Il est apparu que les données démographiques²⁰⁹, la cause du traumatisme²¹⁰, la gravité pré-hospitalière de l'agression systémique²¹¹, l'examen clinique initial basé sur le score de Glasgow et la réactivité pupillaire²¹² présentaient en analyse univariée un lien avec l'évolution défavorable. Il s'agissait en

particulier d'un âge élevé, une origine non caucasienne et un faible niveau socio-économique (mais sans effet de genre) ; un mécanisme du traumatisme par chute (plus fortement associé à un âge élevé) plutôt que les autres causes (accidents de la voie publique, agressions, traumatismes sportifs) ; une pression artérielle moyenne basse ou très élevée (mais sans effet de seuil retrouvé) ; une faible valeur de la réponse motrice du score de Glasgow lors de l'admission dans les traumatismes crâniens graves, de manière plus significative que les réponses verbales et l'ouverture des yeux (qui auraient une valeur supérieure dans les traumatismes crâniens non graves) ; enfin la perte de la réactivité pupillaire uni ou bilatérale lors de l'admission.

Les études sur l'hypoxie ont été moins nombreuses que celles portant sur l'effet délétère de l'hyper et de l'hypotension. Un seuil a toutefois été proposé à 92% de saturation²¹³ mais sans que ces événements ne soient associés au pronostic par rapport à l'effet majeur de l'hypotension. Toutefois, par la méta-analyse IMPACT, ce facteur apparaissait comme significatif mais probablement d'amplitude faible.

b. Outils biologiques

Une corrélation a aussi été établie entre les résultats biologiques à l'admission et le devenir à 6 mois²¹⁴. Il est apparu que l'hyperglycémie, le taux de prothrombine élevé, une hyponatrémie, une anémie, une thrombopénie et une acidose étaient corrélés à une mauvaise évolution. D'autres outils biologiques ont été implémentés dans le coma lésionnel par analogie avec des travaux sur les encéphalopathies post-anoxiques²¹⁵, en particulier la *Neuron Specific Enolase*²¹⁶, ou encore le *Brain-Derived Neurotrophic Factor* ou la protéine S100 bêta²¹⁷. Toutefois, ces résultats n'ont encore pas été évalués dans une analyse à grande échelle et *a fortiori* en pratique courante.

c. Outils d'imagerie

Scanner

Des moyens radiologiques²¹⁸ sont disponibles à la phase aigüe pour effectuer le bilan lésionnel expliquant la gravité de l'altération de la vigilance et de la conscience mais sans que leur valeur pronostique ne soit formellement reconnue.

Par exemple, l'échelle de Fisher modifiée^{219, 220} dans les hémorragies sous-arachnoïdiennes permet de prédire modestement le risque d'ischémie cérébrale retardée mais pas le devenir fonctionnel à long terme²²¹.

Dans le traumatisme crânien grave, le score de Marshall a été proposé dans le même but mais sans que sa valeur n'atteigne l'exigence attachée à un pronostic individuel²²². D'après les études du groupe IMPACT, il conviendrait de lui adjoindre des informations spécifiques à

chaque sujet pour avoir une meilleure valeur prédictive²²³: les hématomes extraduraux évoluaient mieux que les sous-duraux aigus, les hémorragies sous-arachnoïdiennes d'origine traumatique devaient être individualisées tandis que les informations sur la déviation de la ligne médiane et l'atteinte des citernes de la base devaient aussi être analysées indépendamment du score de Marshall qui les prend pourtant indirectement en compte. Ces critères ont été regroupés dans un score complémentaire, le *Rotterdam prognostic CT score*²²⁴.

IRM morphologique qualitative

Les outils radiologiques modernes tels que l'IRM ont été utilisés pour préciser les lésions sous-jacentes aux états cliniques observés. Les premières études classifiant les lésions traumatiques sur la base de l'IRM utilisaient la visualisation nouvelle des atteintes du tronc cérébral²²⁵. Elles étaient certes corrélées à la mortalité mais sans que l'aveugle soit respecté. Mais cette classification est par exemple remise en cause par la description de bonne évolution possible, dans de rares cas de lésions du tronc cérébral, en absence d'atteinte hémisphérique concomitante²²⁶. De ce fait, il semblerait que les paramètres morphologiques n'aient pas de valeur prédictive suffisante pour les décisions cliniques individualisées de limitation de soins.

Dans le coma anoxique

Il existe une relation entre le coefficient apparent de diffusion (ADC pour l'acronyme anglais de *Apparent Diffusion Coefficient*) et l'évolution des patients²²⁷. Toutefois, la dynamique des changements observés dans la première semaine rend son emploi difficile en pratique courante en réduisant beaucoup la fenêtre temporelle de réalisation de l'examen. Cet usage est à confirmer car la publication initiale concernait une série de faible effectif²²⁸.

Dans le coma non anoxique

De rares études ont mis en évidence une relation à l'échelle de la population. En particulier sur des IRM de traumatismes crâniens, il existerait un lien entre le devenir du patient et des lésions en *cluster* (tronc cérébral à droite, hypothalamus et du pôle fronto-basal, cortex temporo-pariéto-occipito-insulaire gauche), mais sans que cette valeur pronostique ne puisse être jugée de manière totalement indépendante de la clinique (le modèle incluait alors le *grasping* et la mastication automatique pour être valable²²⁹).

Des publications reprises dans une revue récente indiquent une valeur pronostique du volume et du nombre de lésions en diffusion²³⁰, en particulier les lésions du corps calleux pour prédire la GOS à 12 mois²³¹.

L'étude de l'ADC des lésions multifocales n'a pas la même valeur que dans l'anoxie. Il s'agit d'un bon marqueur des processus physiopathologiques²³² concernant l'existence de lésions d'œdème cytotoxique en cours de constitution ou leur évolution dynamique en cas de transformation en œdème vasogénique. Ces indicateurs peuvent renseigner sur le caractère fixé

des lésions visibles à la date de l'IRM, et donc de la fiabilité de l'évaluation pronostique qui en est faite à ce moment.

Du fait de ces faibles performances globales, de nouvelles séquences sont en développement tel que l'imagerie de susceptibilité (*Susceptibility Weighted Imaging*, dite SWI)²³³, renforçant la pondération de l'effet paramagnétique du fer de l'hème pour améliorer la visualisation de lésions de petite taille. En effet les lésions micro-hémorragiques ont été proposées comme des marqueurs de substitution des lésions axonales²³⁰ qui sont théoriquement visibles en FLAIR ou en T2 mais avec moins de sensibilité que le T2*²³⁴, en particulier avec un champ de 3 teslas²³⁵. Par la suite, la SWI a montré sa supériorité par rapport à la technique de référence (T2*) pour la mise en évidence de lésion de faible volume dans les traumatismes crâniens mineurs²³⁶. Son intérêt pronostique consensuel concernait à ce jour plutôt le pronostic fonctionnel des traumatismes crâniens modérés²³⁷ que la prédiction du réveil des traumatismes crâniens graves²³⁸. Toutefois, même quand des lésions sont visibles dans les autres séquences, la SWI est celle qui peut en montrer le plus grand nombre par rapport au T2* et loin devant le FLAIR et le T2²³⁹, comme indiqué dans une étude incluant 60% de traumatismes crâniens graves.

Données morphométries quantitatives

Les analyses quantitatives de volumétrie de la substance grise ont été conduites à plusieurs reprises²⁴⁰. A un an d'un traumatisme crânien, il a été mis en évidence des atrophies peu spécifiques au niveau cortical (frontal, temporal, cingulaire) et sous-cortical (cervelet, et ganglions de la base). Cette atrophie était corrélée à de plus faibles performances attentionnelles.

A la phase chronique de l'évolution, une étude comprenant 143 patients chroniques (au-delà de 1 mois) issus des groupes de Cambridge et de Liège²⁴¹ a observé une atrophie diffuse des structures sous-corticales par rapport à une base normative de sujets sains, pour toutes les régions et toutes les étiologies (les régions corticales étaient exclues de ces analyses). L'atrophie était inversement corrélée à la valeur de la CRS-R et était plus marquée pour les comas non-traumatiques dans le thalamus gauche. Par contre, les comparaisons entre les catégories cliniques de patient n'étaient pas significatives, sauf en considérant les patients UWS/VS et les Exit-MCS, avec une atrophie supérieure pour le putamen gauche et le globus pallidus. On notait par contre une corrélation anatomo-clinique par rapport aux sous-scores de CRS-S :

« Nonetheless, the clinical measures of awareness and wakefulness upon which differential diagnosis rely were systematically associated with tissue atrophy within thalamic and basal ganglia nuclei, respectively, while the basal forebrain was atrophied in proportion to patients' response to sensory stimulation. »²⁴¹

La précocité de cette atteinte a été confirmée dès la phase précoce dans le cadre du coma post-anoxique²⁴². Une étude multicentrique portant sur 126 IRM acquises entre 7 et 21 jours post-arrêt cardiaque a démontré que la valeur de *cortical thickness* et la volumétrie des ganglions de la base et du thalamus étaient significativement plus basse dès la phase précoce, par rapport aux sujets sains. Les régions dont l'atrophie avait une valeur prédictive de mauvais pronostic étaient les cortex frontaux et cingulaires postérieurs mais aussi le thalamus, le striatum (putamen et noyau caudé), le pallidum, l'hippocampe et le tronc cérébral. Au-delà de la compromission attendue de certains composants du *default mode network*, l'implication de tous les relais de boucles cortico-sous-corticales renforce les arguments pour une atteinte des effecteurs du mésocircuit chez les patients qui n'ont pas la capacité de récupérer rapidement du coma post-anoxique.

Cette implication précoce des structures centrales a été observée dans le contexte post-traumatique²⁴³. Cette fois, ce n'est pas l'atrophie mais la charge lésionnelle dans les ganglions de la base, le thalamus et les noyaux supérieurs du mésencéphale qui a été mesurée chez 95 patients, dont l'IRM était réalisée dans les 45 jours après le traumatisme. Parmi les 64 patients avec des résultats interprétables, les patients présentant une lésion bilatérale avaient un risque d'évolution défavorable à 6 mois de 80% alors qu'en absence de toute lésion, la probabilité d'évolution favorable était de 89%.

Au total, les conclusions de ces différentes études anatomiques renforçaient la place des relais profonds des boucles thalamo-corticales dans l'hypothèse *mesocircuit / dynamic core*.

d. Outils neurophysiologiques : Vers une évaluation des capacités fonctionnelles résiduelles

Les études d'EEG et de potentiels évoqués ont été les premières à être développées dans une optique pronostique pour le coma, dès les années 1970 et 1980²⁴⁴. Ces outils électrophysiologiques restent non spécifiques de l'origine lésionnelle. Leur interprétation repose sur une analyse intégrée et ascendante du traitement d'un stimulus (réponses précoces dans les structures sous-corticales, réponses de latence moyenne dans les cortex sensoriels primaires et réponses tardives de traitement cognitif de l'information¹⁹⁴).

Plusieurs spécificités doivent être notées dans ce domaine. Tout d'abord, leur puissance de prédiction du devenir est fortement influencée par l'étiologie étudiée. Ensuite, la valeur prédictive positive et négative de ces paramètres est radicalement différente selon le niveau d'intégration du signal. Ainsi dans certains cas particuliers, un pronostic peut être établi de manière formelle pour certifier l'absence d'éveil dans le cas de l'abolition des réponses corticales primaires. Au contraire, les réponses corticales associatives (explorées par les potentiels évoqués dits cognitifs) permettent d'envisager une probabilité d'éveil grâce à l'apparition d'un processus de traitement du signal compatible avec un éveil « cortical » en

cours, sans qu'on soit certain de la récupération d'un état d'*A-consciousness* et donc de bonne évolution, d'après nos critères.

L'échelle de Synek, comme marqueur simple et intégré de l'analyse EEG a été déjà utilisée pour sa valeur prédictive de l'amélioration ultérieure. Cela a été démontré pour les patients aigus en réanimation²⁴⁵ mais aussi des patients subaigus (lors de leur admission en service de rééducation²⁴⁶). Pour les patients post-traumatiques, la corrélation était présente pour l'état d'admission et pour l'évolution à 3 mois. Pour les patients post-anoxiques, ce score avait seulement une valeur pronostique.

Exemple des comas post-anoxiques pour la valeur prédictive négative d'éveil

D'une manière générale, une capacité de prédiction forte n'a été validée que dans le seul cas du coma anoxique et seulement avec la technique des potentiels évoqués somesthésiques (PES). Toutefois, certains aspects très pathologiques de l'EEG peuvent aussi avoir une forte valeur prédictive négative d'évolution favorable²⁴⁷.

En effet, seule une abolition bilatérale des composantes corticales primaires des PES a une valeur prédictive positive de non réveil de 100%²⁴⁸ avec une confirmation par d'assez nombreuses publications pour être reconnue internationalement et incluse dans les recommandations²⁴⁹. Toutefois, d'autres composantes corticales primaires, comme les potentiels évoqués auditives de latence moyenne (PEALM) du cortex temporal, semblent avoir cette même valeur prédictive négative²⁵⁰. Leur valeur serait même plus forte dans les causes de coma non-anoxiques¹⁸⁹. Toutefois, ces mesures n'ont jamais été assez développées internationalement pour accéder à cette validation externe.

Cette valeur prédictive est permise par une forte spécificité de ces examens, appliqués sur des cohortes présentant une forte probabilité pré-test de non-récupération.

Comas non-anoxiques et limites des usages d'une forte valeur prédictive positive de réveil

Une telle performance n'a jamais été atteinte pour les comas non anoxiques en électrophysiologie, les PES ne pouvant être utilisés de manière aussi certaine du fait de quelques faux positifs et de critères d'exclusion liés au type de lésions¹⁹⁶. De plus, les comparaisons de leur valeur prédictive n'ont jusqu'ici été réalisées qu'avec des outils de pronostic courant (clinique, scanner) et discutables²⁵¹.

L'amélioration du pronostic permise par une augmentation du nombre de paramètres analysés semble critique pour ces lésions focales. En effet, il a été démontré que des atteintes ponctuelles sur les voies de passage anatomique des fibres stratégiques pouvaient expliquer des réponses négatives. Ces dernières perdent ainsi leur forte valeur pronostique¹⁸⁹, qui ne peut être retrouvée qu'en adjoignant à ces mesures des outils complémentaires. Il s'agit d'explorer par exemple les voies auditives jusqu'au niveau cortical en cas d'abolition des PES, en particulier

en cas de souffrance du tronc cérébral, voire d'y adjoindre la réactivité de l'EEG, comme dans une de nos études récentes¹⁹⁷.

Les autres indicateurs capables de prédire la probabilité d'éveil (sans anticiper le pronostic fonctionnel) ne le font qu'avec une faible sensibilité en décrivant l'existence d'un processus d'éveil cortical défini par la présence des potentiels évoqués cognitifs¹⁹⁴, indiquant en cela des capacités de traitement d'informations complexes. Il s'agit en particulier de la réponse auditive corticale secondaire N100²⁵² et de la *Mismatch Negativity* (MMN) qui en est dérivée. La N100 est apparue comme un des rares outils neurophysiologiques susceptible de prédire l'évolution fonctionnelle après le traumatisme crânien grave²⁰². La MMN a été employée dans les comas anoxiques²⁵³, mais sa valeur est aussi reconnue pour les autres causes de coma lésionnel²⁵². D'autres réponses plus tardives et plus intégrées comme la P300 permettraient aussi d'obtenir mais avec une faible sensibilité des informations fiables sur la probabilité d'éveil^{254, 255}. Enfin, d'autres paradigmes plus intégrés, comme le protocole de local/global²⁵⁶ ou les réponses actives avec manipulation de l'attention²⁵⁷, ont souvent été analysées dans la phase de trouble de conscience consolidé mais ne sont pas utilisées de manière routinière en réanimation.

e. Synthèse : limites actuelles du pronostic neurologique en réanimation

Au total, bien que les paramètres issus de ces travaux soient corrélés à l'évolution, ils ne permettent pas de prédire avec suffisamment de confiance une évolution défavorable (telle que définie ci-dessus) au niveau individuel, de façon à envisager d'éventuelles limitations thérapeutiques ou de guider les équipes médicales dans leur prise en charge.

Il faut noter à cette étape que les corrélations anatomo-fonctionnelles de ces éléments neurophysiologiques sont faibles, raison pour laquelle ils ont été supplantés par les outils radiologiques. Dans notre optique d'évaluation des troubles de la vigilance, il semble crucial de pouvoir explorer les atteintes de la formation réticulée et de l'hypothalamus. Or, les informations sur la fonctionnalité de ces structures n'est pas possible par l'imagerie structurelle et leur exploration en imagerie fonctionnelle n'est pas classique car cette dernière ne permet pas de mesurer leur effet sur les cycles. Ainsi, seule une mesure de la persistance des cycles permettrait de connaître indirectement les conséquences fonctionnelles de lésions dans les régions décrites dans la Figure 10. En cas d'anomalie des rythmes, on pourrait donc confirmer que les lésions visibles ont des effets pathologiques, ou qu'il pourrait exister des lésions non visibles au niveau actuel de résolution spatiale de l'IRM, ou encore qu'il existe des *diaschisis* purement fonctionnels en lien avec d'autres lésions, restant à définir.

Nous faisons l'hypothèse clinique qu'avoir une autre information complémentaire sur la capacité du système à générer des rythmes circadiens (voire ultradiens) pourrait constituer un marqueur supplémentaire, synergique ou indépendant des autres marqueurs actuels du contenu de conscience, en réduisant le risque d'*overlap* par une approche novatrice, explorant une des

dimensions de la conscience la moins connue. En effet, en tant qu'unique évaluation possible de la fonctionnalité des générateurs de la vigilance, ces métriques supplémentaires pourraient permettre de dépasser les limitations actuelles.

3) Traitement des troubles de conscience

Ils sont peu nombreux à avoir fait la démonstration de leur efficacité. Le principal facteur confondant dans leur évaluation est l'effet du temps sur la récupération tissulaire (repousses axonales possibles même après plus de 10 ans mais très rares et imprévisibles²⁵⁸). L'efficacité encore modeste de ces propositions thérapeutiques et la multiplicité des mécanismes d'action qui sont mis en avant pour en expliquer des effets inattendus ne permettent pas de les utiliser pour trancher entre les théories dominantes sur les corrélats de conscience qui seraient les plus probablement responsables de l'absence de réveil.

Nous pouvons classer les dernières voies proposées en deux groupes.

a. Traitements pharmacologiques

Plusieurs traitements dopaminergiques de la famille des produits antiparkinsoniens avaient été testés dans des essais cliniques anciens mais aucun n'a fait la preuve de son efficacité avec un bon niveau de preuve²⁵⁹.

Un effet paradoxal du Zolpidem a été démontré chez une patiente en post-anoxie avec un schéma d'étude randomisée de cas unique²⁶⁰. Toutefois, le statut clinique de la patiente n'était pas très clairement décrit (MCS/CMS « plus » mais sans communication, comme on peut le déduire en absence de CRS-R disponible). L'effet était associé à une augmentation du métabolisme frontal et à une activation limbique (cingulaire antérieure et orbitofrontale) qui expliquerait les meilleures performances par un mécanisme en partie motivationnel. Le mécanisme d'action peut se concevoir (en restant dans l'hypothèse mésocircuit) comme une levée d'inhibition par l'effet GABA-A sur le Globus Pallidus interne qui inhibe lui-même le thalamus. Depuis, cet essai n'a pas pu être reproduit à large échelle, ce qui indiquerait un mécanisme de trouble de conscience trop peu répandu pour en faire un traitement général.

Un marqueur neurophysiologique de cette modulation a été proposé sur la base de 3 cas de l'équipe de New-York⁵¹. Les patients répondeurs avaient tous un EEG de repos hors traitement montrant un pic dans la bande Theta haut – Alpha bas (entre 6 et 10 Hz) avec des signes d'hyper-synchronie fronto-centrale au prix d'une perte de la modularité de la connectivité globale (en fréquence et en topographie). L'effet GABA du Zolpidem inhiberait ce processus dans les zones anormalement hyperactives et activerait d'autres territoires hypoactifs. Il induirait donc le réveil en inhibant les décharges passives de neurones corticaux en hyper-connectivité locale à cette fréquence.

Par la suite, il a été prouvé avec un meilleur niveau de preuve que l'usage de l'amantadine (durant 4 semaines, après une introduction 6 semaines après le coma) avait un effet à l'échelle de la population pour anticiper l'amélioration des capacités cognitives à la sortie du coma²⁶¹. Toutefois, il n'est pas démontré que l'usage de ce traitement change l'état du patient radicalement à court terme ou lui assure un meilleur pronostic à long terme. Au niveau mécanistique, ce traitement a un effet mixte d'agoniste indirect dopaminergique et d'antagoniste NMDA. L'hypothèse d'une régulation négative, par une hyperdopaminergie relative du rythme ultradien de vigilance peut être proposée sur la base des modèles obtenus sur les interactions circadiens/ultradiens¹⁵³. En absence d'effet dopaminergique, la persistance de rythmes ultradiens anormalement désinhibés induirait une évaluation du réveil moins stable et « semblant » inférieure dans sa dimension de contenu de conscience. Sans changer les caractéristiques de cette dimension, un effet dopaminergique, suppléant un déficit en partie corticale mais aussi en grande partie sous-corticales sur les générateurs des rythmes, pourrait réduire les fluctuations à court terme de la vigilance et favoriser le retour à un rythme circadien dominant.

b. Traitements non-pharmacologiques

Plusieurs traitements en lien avec une électrostimulation ont été proposés. Une première publication d'ampleur mais là encore sur cas unique a été proposée par l'équipe de Schiff qui supportait directement l'hypothèse du mésocircuit. Il s'agissait d'un essai de stimulation cérébrale profonde (en aveugle, durant 6 mois) chez un patient en état MCS/CMS depuis 6 ans¹⁰³. Les améliorations fonctionnelles étaient présentes et statistiquement significatives mais d'une pertinence clinique pouvant être discutée puisque le patient ne changeait pas d'état mais présentait une plus grande fréquence de comportements jugés comme cognitifs (les sous-scores *arousal* + *motor* + *communication* de la CRS-R). Le caractère « cognitif » de l'item *arousal*, associé à la subjectivité du jugement de l'attention du patient peut être discuté, d'autant plus que c'est le seul sous-score cognitif significativement différent en *On* ou *Off-STIM*. Seuls les autres scores non-cognitifs choisis comme critères de jugement principal (contrôle moteur des membres et alimentation orale) étaient aussi significatifs. Au final, il apparaît que stimuler les relais thalamiques de l'éveil améliore le niveau d'éveil mais sans démonstration radicale de changement du contenu de conscience des patients. Conformément à l'hypothèse mésocircuit et au rôle prééminent qu'y joue le thalamus et en particulier le thalamus central, les auteurs proposent que :

« central thalamic deep-brain stimulation might substitute for top-down monitoring and regulation of arousal level provided in the intact brain by mesial frontal cortical regions and brainstem inputs. »⁴⁵

Malgré ses substrats théoriques forts, cette réussite partielle n'a été que peu répliquée par la suite, démontrant encore la difficulté à généraliser les informations obtenues dans ces très rares cas. En particulier, l'hypothèse selon laquelle la stimulation thalamique seule améliore la vigilance est étayée mais la capacité à améliorer l'état cognitif par effet de contagion de cette activation dans les territoires adjacents reste incertaine.

Une étude française récente a montré que, dans une population sélectionnée de 5 patients, des effets cliniques et *a fortiori* paracliniques existaient avec une stimulation optimisée du thalamus et du GPi chez un patient UWS/VS et quatre patients MCS/CMS²⁶². Mais ces effets étaient inconstants (2 patients sur 5), incomplets (pas de réveil communicant, mais amélioration significative des réponses auditives et visuelles) et associés à une augmentation de l'activation de cortex médians (qui supporteraient *l'internal awareness*).

D'autres auteurs mettent en avant l'effet des stimulations corticales directes (électriques plutôt que magnétiques) sans preuve encore formelle de leur efficacité²⁶³. L'efficacité de cette thérapeutique serait à mettre en relation avec l'hypothèse du GNW.

Enfin, une dernière proposition thérapeutique peut-être rapportée avec l'essai, là encore sur un patient unique à ce jour, de la stimulation du nerf vague²⁶⁴. Dans ce cas, un patient UWS/VS depuis plusieurs années avait des capacités attentionnelles augmentées et une amélioration du score visuel permettant de mettre en évidence un changement d'état clinique (avec des preuves de fonctionnement cortical, donc l'apparition d'un état MCS/CMS) qui était corrélé à une augmentation du métabolisme, notamment thalamique (relayant l'effet électrique sur le nerf vague) et de la connectivité fonctionnelle centro-temporo-occipital droite.

C.Évaluation objective des dimensions du trouble de conscience

Après avoir défini la conscience et ses dimensions, avoir vu comment les troubles de conscience étaient un défi quotidien pour la médecine, en termes de capacité à les définir, à les classer, à les considérer avec le bon point de vue théorique et – partant – d’en faire un pronostic juste et éthiquement adapté, nous allons détailler comment peuvent se faire les analyses spécifiques des deux dimensions de la conscience. Nous débuterons par le contenu de conscience en nous focalisant au mieux sur les analyses que nous serons amenés à employer ou à discuter dans le travail expérimental. Puis nous finirons sur la littérature la plus directement en lien avec l’évaluation objective des modifications de la vigilance dans ce contexte, qui nous amènera directement à la définition finale que nos hypothèses que nous avons parfois abordées en passant au fil des chapitres. Par la suite, nous aborderons la méthodologie générale choisie pour y répondre.

1) Dimension du contenu de conscience : Caractérisation fonctionnelle statique des troubles de conscience

a. Neurophysiologie

Rythmes et troubles de conscience

En réanimation, la surveillance au long cours de l’activité fondamentale a été proposée par plusieurs auteurs pour suivre les conséquences sur le fonctionnement cérébral des processus pathologiques de la phase aiguë²⁶⁵. Par exemple, une asymétrie spectrale²⁶⁶ peut indiquer une atteinte sous-corticale se traduisant par une réduction de la cohérence des rythmes intra-hémisphériques en plus d’une asymétrie inter-hémisphérique de la puissance du spectre. Mais, l’EEG continu est utilisé avant tout pour la détection de crises ou d’états de mal infracliniques, sur l’analyse visuelle ²⁶⁷ ou spectrale ²⁶⁸. Dans le suivi au long cours de la sédation, l’analyse des variations de puissance semble plus utile que celle des fréquences dominantes du fait d’une plus grande stabilité²⁶⁹. Au-delà de la période de surveillance de ces processus aigus en réanimation, la composition spectrale au cours des troubles de conscience peut être résumée de manière très simple.

« In a clinical context, the changing pattern of waves from delta, through theta, to alpha range frequency dominance corresponds to the progression from the vegetative state or coma, to the minimally conscious state, to behavioural consciousness. »²⁰.

L'usage exclusif des analyses spectrales a été depuis longtemps rendu caduc par la découverte que le rythme Alpha dans un *pattern* continu et monotone pouvait être péjoratif⁶⁶, alors qu'il est associé à la veille et à des mécanismes de haut niveau comme l'attention sélective (Cf. en page 60). La littérature a souvent constaté ces différences à l'échelle du groupe mais les a ensuite extrapolé à l'échelle individuelle. Il faut en observer les corrélats pour les mesures « statiques » pour identifier les points nouveaux qui pourraient apparaître dans nos mesures dynamiques.

Depuis les principes proposés par Plum et Posner, la plupart des travaux ont trouvé une corrélation entre la « rapidité du rythme » et l'état clinique. Sauf cas particulier, la capacité du système thalamo-cortical et des effecteurs à respectivement moduler ou générer un état de dépolarisation suffisant pour assurer une excitabilité neuronale significative serait un bon marqueur global de fonctionnalité cérébrale.

Interprétation mécanistique

L'analyse des rythmes générés par le cerveau pathologique, dans le cas de processus altérant globalement la conscience, permet de s'affranchir des spécificités locales ou régionales pour rechercher les modulations de la dynamique globale du processus physiopathologique propre au trouble de conscience²⁷⁰. Dans l'histoire naturelle de leur coma (puis de sa récupération plus ou moins complète), ils suivent une dynamique intraindividuelle qui module à une longue échelle temporelle les rythmes cérébraux selon des *patterns* pouvant être communs malgré une grande variabilité des causes. Dans leurs fluctuations nyctémérales, on peut postuler que les patients avec un trouble de conscience s'éloignent ou se rapprochent dynamiquement de l'état physiologique des sujets sains. Au fond de la dernière poupée russe, la dynamique de court terme des oscillations intra-corticales et cortico-thalamo-corticales permet la lecture de ces modulations, en utilisant l'EEG comme moyen non-invasif canonique. Cette dernière dimension, de l'ordre de la seconde, pourrait être le support de la capacité des patients à avoir, ou non, une activité corticale propice à l'existence d'un contenu de conscience.

Une interprétation intégrée de ces changements fréquentiels a été proposée dans une revue récente²⁷⁰. En synthétisant les résultats dans l'optique dynamique liée à la gravité initiale et à l'histoire naturelle de la possible récupération, on constate que les modifications des rythmes vont dans le sens suivant. A la phase très précoce du coma sévère ou dans certains cas d'état UWS/VS, on observe des rythmes très lents de répartition homogène, dominant entre 1 et 3 Hz, parfois inférieur à 1 Hz et avec une disparition progressive des rythmes de plus 3 Hz. Les patients « intermédiaires » comme dans l'état MCS/CMS ont un rythme de fond organisé entre 3 et 7 Hz, qui est pathologique car diffus et stable en absence des signes comportementaux de perte de vigilance. Enfin, les patients ayant les atteintes les moins sévères se rapprochent des

rythmes des sujets sains avec une répartition différenciée des deux pics, un pic dans l'Alpha (postérieur) et un autre dans le Beta (antérieur).

Les mécanismes à l'origine des rythmes EEG du coma peuvent donc être analysés en fonction de la profondeur du coma et en les intégrant avec les mécanismes définis dans le cadre du cerveau sain, notamment dans les stades de perte de conscience physiologiques du sommeil²⁷¹. Dans les formes de coma les plus légers, l'activité cérébrale est la plus proche du sommeil normal, avec des ondes lentes associées à des *Spindles* classiques ou ralentis (jusqu'à 7 Hz).

Coma aigu péjoratif

L'appauvrissement de l'EEG confinant à l'état isoélectrique correspond à une disparition progressive de l'activité des neurones pyramidaux du cortex²⁷¹, qui restent dans un état d'hyperpolarisation constante sans que plus aucun potentiel d'action ne puisse être généré, bien que des oscillations puissent encore exister par enregistrements intracérébraux (à des fréquences décroissantes avec la progression du coma). A la dernière extrémité, immédiatement avant la mort cérébrale, seule une activité de *ripple* hippocampique perdure de manière totalement isolée, en lien avec une perte de l'inhibition normale de ces neurones existante lors de la veille.

Quand l'activité isoélectrique n'est pas continue mais coupée de *burst* périodiques (définissant la *burst-suppression*), le mécanisme est différent : le *burst* serait induit par un signal faible qui, en absence du bruit « neurophysiologique » des autres activités cérébrales, serait en mesure de provoquer une hyperréactivité corticale²⁷¹. Cette phase d'hyperexcitabilité inappropriée laisse un système métaboliquement épuisé par la dépolarisation intense, conduisant à une phase réfractaire dont la durée conditionne la périodicité du processus. Il s'agit donc d'un défaut, non pas des systèmes excitateurs lors de la phase isoélectrique (comme c'est le cas quand l'EEG isoélectrique se prolonge indéfiniment) mais d'un défaut des systèmes inhibiteurs GABAergiques corticaux qui ne « protègent » pas le cortex d'une excitation excessive. La fréquence de l'activité oscillatoire du *burst* serait identique au pic d'activité Alpha diffus constaté lors de l'anesthésie au Propofol²⁷⁰, consistant dans une propagation antérieure de ce rythme postérieur classique modulé par les projections thalamo-frontales.

Delta lésionnel

Certains auteurs ont proposé que le mécanisme du Delta lésionnel serait en lien avec les perte des connexions anatomiques cortico-sous-corticales, notamment thalamiques mais plus généralement avec les modulateurs mésencéphalo-diencéphaliques de l'activation corticale²⁷². Ainsi, un excès d'ondes lentes pourrait être expliqué par un excès d'inhibition du GPi sur le thalamus ou par une sévère désafférentation corticale²⁰.

Dans les cas de désafférentation corticale focale sans possibilité de connectivité intra-corticale, le rythme est pauvre avec de longues périodes de silence, sans possibilité de synchronisation des neurones, bien que 40% de la population continuent à émettre des *bursts* de *spikes*²⁷³. C'est seulement en réalisant des isolats corticaux étendus à l'échelle d'un gyrus (en cas d'expérimentation chez le chat) qu'une activité lente et ample peut apparaître par une synchronisation locale des *bursts* intra-corticaux. Le phénomène serait comparable à la désafférentation corticale totale obtenue fonctionnellement sur cerveau intact par de fortes doses d'anesthésie générale, lors de crises épileptiques ou dans le sommeil à ondes lentes²⁷⁰.

Theta lésionnel

Ce rythme caractéristique des patients MCS/CMS éveillés (avec des lésions focales ou globales) pourrait être lié à deux mécanismes. Dans l'hypothèse d'une désafférentation corticale, il pourrait s'agir de la mise en hypersynchronie locale de neurone pyramidaux de la couche V qui ont les capacités cellulaires pour générer du Theta, par isolement de leurs systèmes de contrôle. Dans l'hypothèse d'une perte de rétrocontrôle de l'activité thalamique, il pourrait s'agir d'une activité phasique de *bursting* (anormale lors de la veille), en lieu et place d'une activité de facilitation corticale permettant une activation tonique des neurones pyramidaux. Dans ce cas, l'activité rapide « phasiquement libérée » lors de la période « Up » de l'oscillation la plus lente explique la présence d'un pic d'activité Beta/Gamma dans l'analyse spectrale selon les prédictions des modèles physiologiques⁵⁴.

Alpha pathologique

Ce phénomène a été observé dans les cas de troubles de conscience sous la forme d'une hypersynchronie locale des rythmes EEG dans la bande Alpha (Alpha-coma) pour un sous-groupe de patients UWS/VS²⁷⁴. L'hypothèse physiopathologique défendue par les auteurs est la suivante et peut être rapprochée du mécanisme proposé pour expliquer l'efficacité du Zolpidem :

« We could hypothesize that, after a first period characterized by a break-down of cortical connectivity, neurodegenerative processes, largely independent from the type of initial insult, lead to cortex de-afferentation and to a severe reduction of possible cortical activity patterns and states. »²⁷⁴

Définition spectrale de la bonne évolution

L'analyse spectrale du rythme de fond a été utilisée pour différencier les patients neurologiques ayant un état de conscience minimale des autres atteintes sévères sans trouble de conscience mais ayant un handicap sévère²⁷⁵. Ceci devrait permettre de définir un pattern rythmique incompatible avec l'éveil complet communiquant : les puissances Delta et Theta

étaient supérieures surtout dans les régions postérieures, tandis que les fréquences élevées étaient réduites en temporo-frontal. Cela nous indique les fréquences susceptibles de discriminer des fluctuations de vigilance interindividuelles. Toutefois, notre problématique consistera à confirmer que les valeurs moyennes qui peuvent être pertinentes sur une « photographie » très ponctuelle de la variance du sujet, sont également valables quand on prend en compte toute la variabilité intraindividuelle du spectre sur une durée de 24h.

Il faut noter que ce profil spectral a par la suite été régulièrement observé dans différents cadres cliniques. Il n'est donc pas spécifique de la ségrégation des patients Exit-MCS et ne peut donc pas être considéré comme une équivalence spectrale du réveil complet.

Valeur pronostique

Il existe tout d'abord une valeur pronostique péjorative à la prédominance de Delta et de Theta bas dans le cadre des évaluations subaiguës (lors de bilan fait pour l'arrivée en service de rééducation avec une moyenne d'admission de 55 jours²⁷⁶). En effet, ces patients survivants à 6 mois avaient une diversité et une variabilité intraindividuelle de leur *pattern* EEG sur une période de 1 minute (mesure indirecte de la complexité) supérieures par rapport aux non-survivants (qui le sont sans doute par limitation thérapeutique en absence de réveil). Ce répertoire spectral lié à une bonne évolution et à la survie était composé de rythmes Theta hauts, Alpha ou d'une association des deux.

Différences de composition spectrale entre coma, UWS/VS et MCS/CMS dans la littérature récente

De nombreuses études ont été amenées à mesurer le corrélat du contenu de conscience en comparant les patients chroniques voire subaigus en étant UWS/VS ou MCS/CMS. Initialement dédiées à l'analyse spectrale de l'EEG de repos²⁷⁷, elles ont par la suite été utilisées pour confirmer des résultats antérieurs, le plus souvent « en passant » lors de l'étape préliminaire avant des analyses plus intégrées. Il s'agit notamment de l'étude de la synchronisation induite « event-related »²⁷⁸, ou de la connectivité des patients ayant un trouble de conscience^{279, 280} ou des analyses de sous-groupes, par exemple quand il existe des indices de réponse infraclinique aux ordres simples²⁸¹. Enfin, des études multimodales ont proposé une comparaison entre l'analyse spectrale et d'autres paramètres neurophysiologiques^{78, 272} ou enfin au cours d'une étude de la fluctuation des rythmes²⁸².

Études dédiées

Dans une étude spécifiques des corrélats spectraux du contenu de conscience ²⁷⁷, les EEG étaient réalisés sur une population de 8 patients UWS/VS et 9 patients MCS/CMS avant et après une nuit (sans différence significative entre les deux groupes d'enregistrement). Les acquisitions se déroulaient seulement dans un état d'éveil comportemental marqué par une

ouverture des yeux, obtenue par stimulation douloureuse si besoin. Seules les dérives médianes étaient utilisées pour l'analyse spectrale comme étant les moins contaminées par l'électromyographie (EMG). Les auteurs ont choisi d'étudier les puissances relatives (définies par rapport à la puissance entre 2 et 40 Hz), pour une meilleure comparabilité des résultats entre les matériels d'enregistrement et les études dans d'autres équipes.

Le score total de la CRS-R (mais aussi ses sous-scores visuel et auditif) étaient positivement corrélés au pic du spectre (indiquant la fréquence dominante, liée à la capacité de traitement exécutif et à la mémoire) et au rapport Alpha/Theta, car ces deux bandes sont moins artéfactées par les mouvements (comme le Delta) et l'EMG (comme le Beta). Les auteurs retrouvaient des valeurs supérieures pour les bandes Delta et Theta dans le groupe des UWS/VS (pour les électrodes Pz et Oz), alors que les MCS/CMS ne se distinguaient pas des sujets sains. Seule la puissance relative de la bande Alpha était discriminante pour tous les patients ayant un trouble de conscience, mais sans distinction entre les deux catégories diagnostiques avec ce critère. La prédominance postérieure de l'Alpha (avec un gradient entre les dérives Oz > Cz > Fz) était respectée y compris chez les patients UWS/VS malgré une puissance relative très inférieure. La prédominance antérieure normale du Delta et du Theta n'était pas observée dans les cas de troubles de conscience du fait d'une plus large répartition de ce rythme en cas de trouble de vigilance. Les fréquences rapides n'étaient pas discriminantes.

Études multimodales

Dans une étude systématique et comparative de plusieurs marqueurs de conscience, les paramètres liés à la puissance spectrale étaient pertinents, en particulier en considérant les dérives pariétales (potentiellement en faveur d'une activation neurophysiologique du GNW₇₈). Il s'agissait en particulier de la puissance relative du Theta et de l'Alpha, qui étaient croissantes depuis les UWS/VS jusqu'aux sujets conscients, alors que la puissance relative du Delta diminuait. Ces deux critères distinguaient en particulier les patients UWS/VS des MCS/CMS alors que la puissance relative du Beta ne distinguait que les patients conscients de tous ceux ayant un trouble de conscience. Dans une analyse complémentaire des fluctuations, la variance du signal était aussi étudiée sur 30 minutes d'analyse : on constatait alors que la stabilité des rapports de puissance (beaucoup de Delta et peu d'Alpha de manière continue) était un argument fort pour des troubles de conscience. Dans la discussion, les auteurs proposaient que le rythme Theta soit associé à la médiation du « stream of consciousness ». Ils l'expliquent par un lien entre la période inter-oscillation des ondes de cette bande, qui se trouve être proche de celle des potentiels évoqués cognitifs (de 100 à 300 ms).

Une autre proposition de comparaison multimodale a été réalisée par une équipe italienne de Milan dans une large population (142 patients au total, donc 85 UWS/VS et 57 MCS/CMS, avec un délai moyen de 3 ans après le coma) en utilisant des données EEG de 18h et non de

seulement 30 minutes²⁷². Les puissances totales et relatives du Theta et du Beta étaient identiques quels que soient les groupes comportementaux. Seules les puissances relatives Delta et Alpha suivaient la distribution classique entre UWS/VS et MCS/CMS. L'Alpha était plus représenté dans les régions postérieures, donc n'était pas un Alpha-coma homogène. La contribution de l'analyse spectrale dans la capacité de classification obtenue avec l'ensemble des mesures neurophysiologiques semblait minoritaire d'après les conclusions des auteurs.

Réplifications

Ces données d'analyses spectrales ont été répliquées dans deux études analysant la connectivité fonctionnelle des patients chroniques et subaigus.

Dans une première étude de Liège qui incluait 13 patients au-delà de 3 mois sur 31 cas de troubles de conscience (donc incluant des patients assez proches de notre propre population), les 10 patients UWS/VS avaient une puissance relative Delta supérieure et une puissance relative Alpha inférieure aux 21 patients MCS/CMS²⁷⁹. Ces différences étaient plus marquées du côté droit, où elles résistaient à une comparaison multiple à l'échelle du groupe. Les différences de connectivité fonctionnelle étaient mesurées par la cohérence, la partie imaginaire (sur l'« axe des ordonnées ») de la cohérence mais aussi par le *Phase Lag Index* ou PLI²⁸³. Ces mesures étaient réalisées sur plusieurs périodes de 4 secondes sans artéfact, au sein d'EEG de 15 minutes, à basse densité, avec moyennage sur toute la surface et pour des régions d'intérêt (Gauche *versus* Droite, Antérieur *versus* Postérieur, Intra-gauche *versus* Intra-droite). Deux de ces 3 mesures révélaient que la connectivité dans la bande Alpha (pour la PLI, concernant la connectivité Gauche *versus* Droite) et la bande Theta (pour la PLI et la partie imaginaire de la cohérence, concernant la connectivité Antérieur *versus* Postérieur) étaient supérieures pour les patients MCS/CMS. Il n'y avait pas d'effet du caractère chronique ou de l'étiologie sur les différences de puissance relative ou de connectivité. Au total, l'analyse de cohérence, qui est la moins raffinée des mesures de connectivité, ne montrait pas de différence au sein du groupe de patients ayant un trouble de conscience, de même qu'elle avait échoué à être associée à l'état conscient dans une étude antérieure²⁷⁵.

Par la suite, au cours d'une analyse de connectivité fonctionnelle de l'équipe de Cambridge utilisant la métrique dwPLI (moins à risque de contamination artéfactuelle²⁸⁴) chez des patients chroniques, l'étude spectrale préliminaire a confirmé cette différence significative dans la composition spectrale pour le Delta (valeur de puissance relative supérieure dans les groupes UWS/VS et MCS/CMS), l'Alpha et le Beta (valeurs de puissance relative inférieures)²⁸⁰. Il n'y avait par contre pas de différence pour le Theta (contrairement aux résultats de Sitt et al.) et le Gamma. Cette bande est rarement étudiée dans ce contexte, du fait des artéfacts dans cette population. Or, c'est ce qui a été observé dans ce cas avec une augmentation non significative du Gamma chez les patients MCS/CMS du fait de l'activité EMG. Pour les auteurs, ce

changement de rapport de fréquence n'était pas attribuable à des modifications de la vigilance comportementale car les patients étaient maintenus réveillés au début de l'acquisition de 10 minutes et car les analyses de l'EEG et de l'EOG montraient une stabilité des résultats en défaveur d'un endormissement progressif. L'existence d'une différence des puissances relatives pour ces 3 bandes entre les classes UWS/VS et MCS/CMS n'est pas testée mais il existe des corrélations significatives avec le score total de CRS-R pour l'Alpha (positive, avec $R^2 = 0,19$) et le Delta (négative, avec $R^2 = 0,14$).

Dans une analyse conjointe avec les marqueurs de *covert-consciousness* en IRM fonctionnelle par Forgacs et al. en 2014, il n'y a pas eu d'analyse spectrale quantifiée mais une classification qualitative donc le principal déterminant était le meilleur rythme de fond²⁸¹. Les patients en état de *locked-in syndrome* complet (i.e. 3 patients sans réponses comportementales aux ordres simples mais avec une réponse paraclinique^{4, 285}) et un patient *locked-in syndrome* (déjà classé Exit-MCS sur la CRS-R) avaient tous la possibilité de faire, sur au moins une période de « veille » un rythme supérieur à 7 Hz, en autorisant une asymétrie (mais avec un rythme le plus lent restant dans le Theta) et une mauvaise organisation antéro-postérieur (rythme lent diffusant en antérieur).

Dans une étude centrée sur les rythmes ultradiens²⁸², il a été observé des différences entre les groupes de patients ayant un trouble de conscience, avec plus de puissance relative Delta pour les UWS/VS et plus de puissance relative des autres bandes pour les MCS/CMS, les différences étant particulièrement amples pour le Delta et pour l'Alpha. A noter que les auteurs ont pris soin de vérifier qu'il n'y avait pas de différences sur l'EMG qui pourraient en rendre compte par un effet isolé des artéfacts.

La composition spectrale de l'EEG lors de réponses induites par une activation lors d'une tâche de comptage du propre prénom (contrastée par une tâche d'écoute passive) a été étudiée dans une population de 8 UWS/VS et 13 MCS/CMS (avec des délais de 2 semaines à 23 ans) et comparée à 12 sujets sains²⁷⁸. Une composition spectrale globalement ralentie était retrouvée avec plus de rythmes lents Delta-Theta et moins de rythmes rapides. Le marqueur commun de la réalisation active de la tâche était une hypersynchronie Theta induite, significativement différente entre les sujets sains et tous les patients ayant un trouble de conscience. Chez les patients avec un trouble de conscience, la réactivité était étonnement constante mais restait spécifique de la tâche (pas de réactivité au prénom inconnu). Par contre, elle était non discriminante pour les aspects diagnostiques et pronostiques. Alors qu'une réponse évoquée de désynchronisation dans la bande Alpha était observée chez les sujets sains (en rapport avec les mécanismes attentionnels connus : augmentation de l'attention focale par la baisse de l'Alpha et une activation des rythmes plus rapides), cet effet était absent chez les patients ayant un trouble de conscience. Cela en fait un marqueur de trouble attentionnel non-spécifique mais cohérente avec l'absence de preuve comportementale de conscience. Seuls les patients

MCS/CMS avaient aussi une diminution de la synchronisation Alpha mais pour les prénoms inconnus. Cela pourrait correspondre à une réactivité spectrale paradoxale au stimulus, aboutissant à une augmentation relative des ondes lentes et à une baisse relative de la « fréquence rapide la moins rapide » qu'ils restaient capables de générer. Dans le même temps, l'effet Alpha au propre prénom était noyé dans la réponse induite Theta, qui domine en amplitude l'EEG : la négativité de l'étude dans l'Alpha pourrait être simplement reliée à la faible richesse spectrale des rythmes de fond des patients dans cette bande.

Complexité et les troubles de conscience

L'avantage des mesures d'entropie dans ce contexte serait lié à une moindre sensibilité aux artéfacts de mouvements oculaires, palpébraux et liés à l'environnement. Cet avantage a déjà été utilisé pour classer l'EEG en phase de sommeil⁸⁷, pour mesurer la perte de conscience en anesthésie^{286, 287}. Elle permet aussi de séparer les patients ayant un trouble de conscience en se basant sur l'entropie de permutation du Theta ⁷⁸ ou de tout le spectre²⁸⁸.

Complicité ou connectivité

Dans une étude comparative à grande échelle²⁸⁹, les métriques de complexité (qui excluait, notamment, l'entropie de permutation) semblaient être surpassées par les marqueurs de connectivité proposés (*partial coherence, directed transfer function, generalized partial directed coherence*). La complexité, selon les très nombreux algorithmes proposés et qui ont été passés en revue dans cet article, était très souvent capable de différencier les sujets sains des deux groupes de patients (MCS/CMS et UWS/VS) mais elle échouait à distinguer entre ces deux populations de patients. Soit qu'elle manquait de sensibilité pour mettre en évidence de faibles différences de complexité. Soit que le concept de complexité n'était pas le plus discriminant pour rendre compte des différences fonctionnelles entre ces deux groupes, qui serait mieux expliqué par l'étude de la connectivité. C'est l'hypothèse qui a été soutenue par plusieurs études de connectivité fonctionnelle, comparant deux métriques dans ces populations de patients ayant un trouble de la conscience, la dwPLI ²⁸⁰ et la wSMI²⁹⁰. De même, la valeur PCI (déjà évoquée dans la théorie de la *P-consciousness* Cf. en page 48) est indiquée comme une mesure de complexité (« perturbational *complexity index* » ²⁷) mais est en fait une mesure de la connectivité effective, comme cela était initialement proposé²⁹¹. Ces études seront traitées dans la partie sur la connectomique (Cf. en page 153).

Application aux EEG de courte durée

La mesure de l'entropie dans les études des troubles de conscience a été introduite par un travail de l'équipe de Liège sur la base d'EEG de repos de 10 minutes chez 56 patients, dont 29 aigus et 27 chroniques (définis comme au-delà de 1 mois) et incluant 23 cas traumatiques et 16 anoxiques²⁹². La métrique était une entropie spectrale (avec une étape de pondération par

fréquence, permettant une mesure sur une plus longue fenêtre pour les oscillations de basse fréquence) dont la valeur était comprise entre 0 et 91.

Les deux groupes de patients avaient une entropie plus faible que les 16 sujets contrôles. Cette mesure était corrélée positivement avec le score de CRS-R dans l'ensemble de la population. Par contre, les valeurs moyennes de cette entropie par groupe n'étaient significativement différentes que dans le contexte aigu (avec des valeurs supérieures pour les patients MCS/CMS par rapport aux patients UWS/VS) mais sans de différence en fonction de l'évolution. Au contraire, chez les patients chroniques, cette différence n'était pas significative. Ainsi, cette métrique n'avait de valeur pronostique quand la question de l'évolution se posait et pas de valeur diagnostique quand la question de l'aide à la classification se posait. Les auteurs justifient cette absence de différence par une grande sensibilité aux artéfacts musculaires.

Toutefois, le lien véritable avec la complexité de l'entropie spectrale semble discuté, puisque certains auteurs la classe comme une forme d'analyse spectrale, alors que seule des métriques d'entropie de permutation feraient partie de la classe de théorie de l'information²⁹³.

L'introduction de cette nouvelle métrique de l'entropie a permis de remettre en avant son importance dans les troubles de la conscience. L'étude de l'équipe de Paris (déjà évoquée pour l'analyse spectrale⁷⁸) a aussi étudié la valeur ajoutée des marqueurs de complexité par rapport aux autres paramètres, dont la wSMI, dans une large population de 181 patients en état de coma, UWS/VS, MCS/CMS et conscients. Dans ce cas, l'entropie de permutation du Theta tenait une place de choix. En effet, cette métrique de complexité (sur électrode unique, par opposition aux mesures de connectivité qui intègre cette complexité entre les électrodes) séparait les patients MCS/CMS des UWS/VS avec une probabilité supérieure à l'entropie spectrale et à la mesure de la K-complexité ($AUC = 72 \pm 4\%$). Cette performance était par contre comparable à la puissance relative de l'Alpha ($AUC = 72 \pm 4\%$) et à la mesure de la connectivité par la *weighted Symbolic Mutual Information* – wSMI – du Theta ($AUC = 74 \pm 4\%$). Toutefois, le comportement de la fluctuation de l'entropie de permutation du Theta était différente de celle de l'Alpha et de la wSMI puisque cette mesure de complexité avait une déviation standard inférieure dans le cas des patients MCS/CMS malgré une valeur moyenne supérieure. Pour les marqueurs spectraux et de connectivité discriminants, la valeur moyenne et la connectivité étaient toutes deux supérieurs en présence de signes d'un fonctionnement cortical.

Dans une étude plus récente évaluant la possibilité d'extrapoler les résultats de Paris à d'autres jeux de données²⁹³, il apparaissait que l'entropie spectrale n'avait aucune valeur de discrimination en univariée malgré une forte puissance (population totale de 327 enregistrements). La place de l'entropie de permutation en univariée était la même que dans l'étude précédente⁷⁸ mais sa faculté de généralisation était inférieure à l'étude de la puissance de l'Alpha.

Suite à l'échec de la classification diagnostique des cas chroniques observés par l'équipe de Liège, une autre étude a échoué à mettre évidence toute différence significative entre les groupes de UWS/VS et de MCS/CMS en sachant que les auteurs ne pouvaient comparer que 15 patients avec un troubles chroniques de conscience avec 24 sujets sains²⁸⁸.

Les valeurs étaient plus basses que les sujets sains avec les deux métriques (dont la nouvelle mesure de « symbolic transfer entropy », qui mesure la direction préférentielle des interactions entre deux régions) mais avec une simple tendance pour l'entropie de permutation. Pour ces auteurs, cela indique une réduction commune, quelque que soit la gravité du trouble de conscience, du traitement local de l'information (permutation) et du flux d'information spatiale (transfert).

Au final, l'amplitude de la différence liée au statut MCS/CMS sur les métriques d'entropie (en termes de valeur moyenne) est faible. En effet, alors que les différences spectrales (Cf. en page 141) étaient récurrentes entre les études, les différences de mesure de complexité par l'entropie semblaient n'avoir été mises en évidence qu'avec de très important collectifs (plus de 150 patients dans les études ci-dessus).

De plus, toutes les formes de mesure d'entropie ne contiennent pas la même qualité d'information quand on étudie l'EEG de court terme. Nous allons voir comment a été objectivé le comportement de ces métriques à plus long terme.

Applications aux EEG de longue durée

L'analyse de l'entropie dans l'étude des rythmes ultradiens sera étudiée plus loin (Cf. en page 207). Mais on a retrouvé aussi une plus grande complexité spectrale moyenne chez les patients MCS/CMS mais aussi une plus grande amplitude des fluctuations dans cette population²⁸². Cette valeur de fluctuation était indépendante de la plus grande valeur moyenne, (car observée également par le coefficient de variation).

Les variations circadiennes à long terme de la complexité de l'EEG (estimée par l'entropie de permutation) ont été étudiées à l'échelle des 24 heures par l'équipe de Salzburg¹⁸⁸. Cette mesure était plus basse la nuit que la journée (ce qui a été par la suite exploité dans le *machine learning*⁸⁷) pour les sujets sains et les MCS/CMS mais pas chez les UWS/VS.

Implications

Au total, il apparaît de manière consensuelle dans ces études sur la complexité qu'il s'agit d'un bon corrélat neurophysiologique d'un fonctionnement cortical, comme comportementalement défini par son association statistique avec l'état MCS/CMS.

Chez les patients qui semblaient avoir le moins de fonctionnement cortical, la moyenne était plus faible, les valeurs maximales étaient moins hautes et, quand elles baissent (en lien avec des modification de la vigilance ?) leur baisse était moins ample, décrivant des fluctuations plus basses même sur une courte période de mesure. Cette baisse d'amplitude chez les patients

UWS/VS, même considérée sur un nyctémère pour maximiser l'acquisition des états de vigilance extrêmes, n'est pas suffisante pour que les périodes ressemblant le plus au sommeil (les périodes avec complexité basse de la nuit des patients MCS/CMS) soit significativement différentes des périodes de veille. Tout se passe donc comme si les variations de la vigilance persistantes chez les patients sans activité corticale manifeste se faisaient avec une modulation faible voire nulle de leur complexité. De ce fait, on pourrait faire l'hypothèse que leur état d'éveil (s'il est prouvé par d'autres mesures, spectrales par exemple) ne serait pas nécessairement associé à un changement de leur contenu de conscience.

Réactivité et troubles de conscience : des réponses induites aux réponses évoquées

Réactivité EEG dans le coma

La littérature disponible donne des arguments pour utiliser la réactivité de l'EEG comme un outil pronostique indépendant. La possibilité d'analyser par une réactivité à la douleur une voie supplémentaire des afférences corticales par la voie spinothalamique, qui pourrait atteindre le cortex alors que les autres voies anatomiques sont totalement interrompues, est susceptible de fournir des éléments de bon pronostic indépendant. Ce phénomène peut être constaté après des séquelles d'engagement du tronc cérébral, comme nous l'avons rapporté¹⁹⁷.

Dans le consensus français récemment publié²⁹⁴, aucun critère objectif n'a été proposé même s'il était reconnu que le principal obstacle à une utilisation plus large de la réactivité, consiste dans sa forte variabilité inter- et intraindividuelle. La valeur pronostique semblait plus validée pour le coma post-anoxique. Les deux types observés de réactivité étaient :

« the complete form, which is characterized by a monotonous, continuous, frontally distributed and non-reactive EEG alpha activity ; the incomplete form, which is characterized by a non-monotonous, posteriorly accentuated and partially reactive EEG alpha rhythm. » ²⁹⁴

Toutefois, malgré ces obstacles, il a été prouvé que les mesures visuelles de réactivité (sans critère précisé, en dehors la subjectivité de l'expert) pouvaient être considérées au même niveau pronostique qu'un score de Synek supérieur à 3 dans une population de 61 patients post-anoxiques²⁹⁵. La valeur prédictive de non-réveil était de 98% donc très proche de celle du rythme de fond de l'EEG (discontinu, Delta dominant ou isoélectrique). Le rythme de fond avait une valeur de 100% mais avec une sensibilité et une spécificité médiocre alors que toutes les performances étaient optimales pour la réactivité, expliquant une AUC excellente (0,82) alors que « Synek > 3 » avait une AUC de 0,81 et l'abolition du réflexe pupillaire une AUC de 0,78. Seul ces trois paramètres avaient des AUC significatives.

Ce résultat a été confirmé dans une revue systématique de la littérature récente qui met en évidence une valeur pronostique systématiquement négative de l'absence de réactivité EEG, malgré les limites de standardisation déjà évoquée²⁹⁶.

« Although definitions, characteristics and methods used to assess EEG-R are heterogeneous, several studies underline that a lack of EEG-R is associated with mortality and unfavorable outcome in patients with impaired consciousness. However, preserved EEG-R is linked to better odds of survival. » ²⁹⁶

Il est en particulier intéressant de pouvoir effectuer, avec un seul examen, une évaluation simple de la sensibilité des boucles thalamo-corticales à trois voies sensorielles dont deux seulement peuvent être évaluées en routine par des outils neurophysiologiques dédiés comme les potentiels évoqués (visuel et auditif) alors que les réponses évoquées à la douleur par laser ne sont pas exploitées en pratique courante.

Un tel prérequis permet de répondre à une question fondamentale de notre étude : les voies afférentes passant par le tronc cérébral et de là, modulant l'activité du thalamus puis des aires corticales auquel il est connecté sont-elles encore perméables ? N'est-ce pas là un prérequis avant d'envisager que des synchronisations puissent se faire au sein de l'organisme associant *brain-body* pour que le troisième composant *world* puisse avoir un effet sur l'expérience consciente, la prise de conscience réflexive et le comportement ?

Autres mesures de la réactivité : EEG et potentiels évoqués

Le pronostic de coma, quelle qu'en soit l'étiologie, a été évalué à travers l'analyse de l'EEG et des potentiels évoqués depuis plusieurs décennies. La réactivité de l'EEG reste quotidiennement utilisée, mais aucun outil ne permet à l'heure actuelle sa quantification par étude spectrale²⁹⁷. Les potentiels évoqués permettent une évaluation plus précise en testant, sur un grand nombre d'essais moyennés, la réactivité sensorielle. Ainsi, l'abolition des réponses évoquées des cortex primaires somesthésique²⁴⁸ ou auditifs²⁹⁸ est associée à une très haute valeur prédictive négative d'éveil dans le coma anoxique.

Pour être plus proche de la stimulation douloureuse réalisée lors de l'EEG, une étude spécifique de la douleur est possible par potentiel évoqué Laser²⁹⁹. Une équipe italienne a récemment observé une augmentation de la latence des réponses et une baisse de l'amplitude chez 14 patients subaigus (dans les 6 premières semaines après le coma, composé de 6 patients MCS/CMS et de 8 patients UWS/VS). Par ailleurs, ces réponses étaient plus fréquemment observées en cas de présence de figures de sommeil. L'association de ces deux marqueurs indiquerait une fonctionnalité plurimodale du thalamus pour transmettre les afférences nociceptives et pour générer les changements de phases de sommeil par modulation des rythmes EEG.

Évaluations cognitives lors des troubles de conscience

Dans une optique pronostique, des réponses intégratives plus tardives, associées en partie au fonctionnement des cortex associatifs, ont prouvé de fortes valeurs prédictives positives, en particulier la MMN dans les comas anoxiques²⁵³ et plus généralement la réponse P300 (au propre prénom du patient)²⁵⁴. Les étapes les plus récentes pour accéder à des éléments de conscience infraclinique ont été franchies par des protocoles dits actifs, dans lesquels le patient doit suivre une instruction donnée par l'expérimentateur^{256, 257, 300}. La prévalence des patients capables de « covert consciousness » même dans la phase aiguë en réanimation a récemment été évaluée à 15%, y compris – ce qui est plus étonnant – des patients encore sous des doses de sédation modérée³⁶. Bien que ce résultat mérite d'être répliqué, il semble en faveur de la persistance de processus cognitifs de haut niveau malgré un comportement pauvre.

Afin d'explorer plus précisément les dimensions neuropsychologiques des patients chroniques, un prototype de batterie de test a été proposée dans une étude pilote, comportant une acquisition de 1h30 d'EEG ³⁰¹. Les huit dimensions testées étaient les suivantes :

« This protocol probed variants of classical markers together with new markers of spatial attention, which has not yet been studied in these patients. The eight dimensions were: (1) own name recognition, (2) temporal attention, (3) spatial attention, (4) detection of spatial incongruence (5) motor planning, and (6,7,8) modulations of these effects by the global context, reflecting higher-level functions. » ³⁰¹

Ce protocole a été testé dans une population de 17 patients présentant un trouble de conscience chronique (entre 15 jours et 8 ans après le coma, avec 4 patients UWS/VS, 8 patients MCS/CMS et 1 patient conscient). La classification était améliorée par l'association de plusieurs paramètres, en particulier quand il était possible de mettre en évidence une réponse dans une des trois métriques évaluant les fonctions supérieures (bien qu'elles ne soient pas systématiquement observées pour tous les sujets sains) qui étaient définies ainsi :

*« 6. Contextual modulation of temporal attention
7. Contextual modulation of spatial attention
8. Global incongruence detection (modulation of spatial incongruence detection by the global context) » ³⁰¹*

Dans une population sélectionnée de patients, il semble donc possible de trouver des arguments objectifs pour une « covert A-consciousness » en plus des propositions récentes d'accéder à une possible « covert P-consciousness » avec les métriques dérivées de l'intégration de l'information.

b. Imagerie fonctionnelle

Le champ de recherche de l'imagerie fonctionnelle explore depuis plus de 20 ans l'activité cérébrale dans ses aspects métaboliques, vasculaires, cellulaires et synaptiques en faisant usage d'outils complémentaires. Les technologies proposées dans la littérature internationale actuelle et reprise dans une revue récente⁴¹ concernent essentiellement le métabolisme cérébral du glucose en TEP et la visualisation du couplage neuro-vasculaire. Pour ce point, on peut différencier dans la littérature, d'une part les études de débit sanguin cérébral évalué par TEP à l'eau marquée par l'¹⁵Oxygène ou par SPECT (au Technétium ou au Xenon) ou par la mesure de perfusion non invasive en IRM par marquage de spins artériels (ASL pour *arterial spin labeling*) ; et d'autre part la visualisation indirecte de la consommation locale en oxygène par effet BOLD dans une IRM fonctionnelle (sans information de débit sanguin cérébral *stricto sensu*)

Les techniques analysant le couplage neuro-vasculaire peuvent être appliquées au cours d'une tâche (paradigme d'activation) ou au repos (paradigme de resting state)

Grâce à des analyses par paradigme d'activation, plusieurs études ont été publiées dans le domaine des troubles chroniques de conscience avec un fort retentissement. Leur apport général réside dans l'application de ces paradigmes à plusieurs techniques de mesure de l'activité cérébrale. Certains de ces outils ont démontré leur capacité à détecter la persistance d'îlots résiduels de conscience. Ces cas rares mais particulièrement emblématiques permettent à ces auteurs d'envisager la requalification diagnostique de certains patients, qui peuvent ainsi passer du groupe des états végétatifs à celui des états MCS/CMS, voire conscient. Dans ce cas, la capacité du cerveau à générer une activité complexe conduit à inférer la propension du patient à présenter des contenus de conscience non reconnus par le comportement.

Métabolisme neuronal par étude de la fixation du glucose

Ces idées s'appuient fortement sur une hypothèse de gradation entre la quantité d'activité métabolique cérébrale (supposant une capacité de traitement de l'information complexe) et la qualité de l'état de conscience dont ce métabolisme est le corrélat. Ainsi, un article précurseur pour l'extension de l'usage de la TEP au glucose marqué (¹⁸F-fluorodéoxyglucose ou FDG) dans le coma a été publié par Laureys et al., en 2004. Il y faisait la synthèse des applications du métabolisme cérébral pour les différents niveaux de vigilance et de conscience², grâce à des mesures quantitatives de CMRGlu (*cerebral metabolic rate of glucosis*).

Les patients en état végétatif y étaient nettement différenciables des sujets normaux sur la base d'un défaut d'activation dans les aires responsables de la sensation de douleur après un stimulus nociceptif. Toutefois, on peut observer que la différence absolue d'activité était faible entre les états végétatifs permanents et les patients récupérant de l'état végétatif. Ces résultats

ont pu être répliqués récemment en utilisant la mesure des *standardized uptake values* sans prélèvement artériel⁴⁷ : la chute métabolique dans tout le groupe des UWS/VS, MCS/CMS ou Exit-MCS était de 39-42% dans les régions corticales du *default mode network* (DMN) et dans le thalamus.

Les outils d'imagerie fonctionnelle ont en général été proposés pour explorer les troubles chroniques de la conscience, en particulier pour démontrer la présence d'une conscience rapportable infraclinique³⁷. La Tomographie par Émission de Positron avec injection de Glucose marqué au Fluor (FDG-PET) permet d'étudier la fonctionnalité des structures cérébrales, potentiellement lésées, en inférant de la consommation de glucose une activité synaptique quantitativement préservée³⁰². A ce titre, cette technique est plus précise que l'imagerie structurelle corticale puisqu'elle peut montrer des structures lésées mais partiellement fonctionnelles ou au contraire des structures respectées mais dysfonctionnelles.

Dans le champ des troubles chroniques de la conscience, cet examen serait plus fiable que les imageries mentales d'activation⁹. Au-delà des questions physiologiques impliquant les réseaux de la conscience^{44, 302}, l'enjeu à cette phase chronique est double : la confirmation des classifications comportementales d'état de conscience altérée⁹ mais aussi la possibilité d'une évolution ultérieure. Ainsi, parmi les 13 patients cliniquement UWS/VS mais présentant un *pattern* d'activité compatible avec un état MCS/CMS, 9 ont évolué favorablement à 12 mois⁹.

Dans une autre étude récente³⁰³, le métabolisme glucidique était un des facteurs étudiés pour discriminer les patients en UWS/VS, MCS/CMS, Exit-MCS. Des différences significatives ont été retrouvées entre les sujets sains et les patients UWS/VS ou MCS/CMS mais pas entre ces différents niveaux (les patients végétatifs par rapport aux pauci-relationnels). Par ailleurs, les patients Exit-MCS n'étaient pas associés à un métabolisme différent par rapport aux sujets sains. De manière plus étonnante, il n'y avait pas de différence non plus entre les patients Exit-MCS et les patients MCS/CMS. Ce résultat limite la capacité de discrimination du processus liée à la conscience rapportable elle-même sur la base du métabolisme seul.

Paradigmes d'activation

Les TEP à l'eau marquée ont été réalisées avant que l'IRM fonctionnelle soit aussi largement disponible⁴⁴. A la phase tardive, il a été retrouvé une hyperactivité de la substance réticulée activatrice ascendante chez des patients végétatifs après stimulation nociceptive⁴⁴. Dans le même temps, une hypoactivité du précuneus évoquait un défaut de connectivité fonctionnelle avec la substance réticulée activatrice ascendante: cette région perdrait sa modulation avec, d'une part une activité de repos plus basse chez les patients UWS/CS et d'autre part une variation après stimulation plus faible⁴⁴.

Dans les études plus récentes en IRM fonctionnelle, les modalités employées pour étudier l'activation sont diverses, utilisant des éléments de langage progressivement plus complexes³⁰⁴,

l'imagerie mentale motrice et spatiale³⁷ ou encore la fixation du regard³⁰⁵.

Dans une analyse comparative de données associées, l'IRM fonctionnelle d'activation à la phase chronique était toutefois inférieure à l'imagerie métabolique par TEP-FDG pour la prédiction de bonne évolution tardive⁹. D'une manière générale, les paradigmes d'activation souffrent d'un défaut de sensibilité, y compris dans les applications chez des malades stabilisés. En effet, dans une méta-analyse associant les études en EEG et en IRM fonctionnelle, la sensibilité des paradigmes passifs était de 38% chez les patients MCS/CMS contre 24% des patients UWS/VS³⁰⁶, tandis que les patients comateux ayant bénéficié de ces analyses sont trop rares pour être répertoriés.

En recherchant, au-delà de la simple ouverture des yeux, le corrélât du « regard » des patients, comme jugé subjectivement par l'examineur, il n'a pas été observé d'activation corticale différente par rapport aux autres patients végétatifs après coma anoxique³⁰⁵.

Des reclassifications entre état UWS/VS et MCS/CMS sur la base de l'IRM fonctionnelle d'activation n'ont été proposées que dans de rares cas de communication en IRM fonctionnelle avec usage d'un code prédéfini³⁷. Des tentatives ont été proposées pour reproduire ce résultat avec l'EEG, pour des raisons de faisabilité évidente (difficulté à assurer le transport et l'immobilité dans IRM). Cela a été permis dès 2011 dans une étude bi-centrique incluant seulement des patients UWS/VS³⁰⁷, bien que ce résultat ait été par la suite fortement critiqué pour le manque de spécificité de sa méthode³⁰⁸. Dans la méta-analyse déjà citée, ces cas représentent 15% des patients UWS/VS³⁰⁶. Une nouvelle tentative a été proposée récemment par l'équipe de New-York dans une population mixte UWS/VS et MCS/CMS³⁶ : la réponse neurophysiologique aux ordres simples était observée dans 15% des cas, mais avec des décours temporels et un effet contre-intuitif de la sédation qui mériterait une confirmation dans une équipe indépendante.

c. Études connectomiques

Connectivité EEG

Modalités de mesure

De nombreux métriques ont été proposées pour évaluer la connectivité fonctionnelle dans les suites des études de cohérence de phase. Elles ont conduit à de multiples innovations computationnelles depuis la *Phase Locking Statistic* adaptée aux signaux intracérébraux³⁰⁹, puis la *Phase Lag Index* qui réduisait certains inconvénients majeurs lors des applications aux EEG de scalp²⁸³ en annulant les synchronisations parfaites entre les sources (à 0°) qui étaient trop à risque de contamination des sources par du bruit, ou par un effet de volume de conduction (i.e. deux sources EEG enregistrant le même signal considèrent à tort qu'il a une relation de phase parfaite alors qu'il ne s'agit pas d'un marqueur de connectivité). Enfin, une version optimisée

pondérant positivement la prise en compte de la partie imaginaire de la cohérence (donc maximisant les synchronisations à 90° de phase mais sans tenir compte exclusivement de celle-ci) a été proposée²⁸⁴. C'est cette dernière mesure de *dwPLI* (*debiased weighted Phase Lag Index*) qui est utilisée par une étude décrite ci-dessous. Elle sera exploitée dans la partie expérimentale de cette thèse.

Parallèlement à ces évolutions, une autre équipe a choisi un parti-pris computationnel différent en choisissant de résumer le signal EEG brut par des symboles puis de comparer ces symboles en annulant les pseudo-synchronisations parfaites (liée aux mêmes problèmes de volume de conduction²⁹⁰).

« EEG signals were first transformed in a series of discrete symbols defined by the ordering of k time samples separated by a temporal separation t . Analysis was restricted to a fixed symbol size ($k = 3$) and four different values of t ($t = 4, 8, 16, \text{ or } 32 \text{ ms}$ between time samples).

Then $wSMI$ was estimated for each pair of transformed EEG signals by estimating the joint probability of each pair of symbols.

The weights were set to zero for pairs of identical symbols, which could be elicited by a unique common source, and for opposed symbols, which could reflect the two sides of a single electric dipole. »²⁹⁰

Deux exemples de mesure de connectivité dans le post-coma

King, 2013

La *wSMI* n'était pas définie par bande dans cette première application. Elle sera par la suite subdivisée, pour l'étude de la *wSMI* du Theta en particulier dans une étude comparative⁷⁸. Dans un ensemble de 181 EEG haute densité, les auteurs ont démontré que la *wSMI* de tout le signal était strictement et positivement corrélée à l'état clinique : la *wSMI* mesurant la connectivité entre les aires était plus importante en moyenne chez les patients ayant le contenu de conscience attendu le plus haut. Les différences étaient significatives entre les UWS/VS et les patients MCS/CMS, mais aussi avec les patients Exit-MCS et les sujets sains. Il n'y avait pas de différence significative entre les sujets conscients (sains ou patients Exit-MCS). Enfin, la distinction toujours difficile entre les patients MCS/CMS et les patients Exit-MCS était observée pour les patients post-traumatiques et pour le sous-groupe des patients chroniques. La sensibilité de cette métrique aux changements d'état d'un patient UWS/VS devenu MCS/CMS après stimulation du nerf vague a été démontrée dans une autre équipe que celle qui avait développé cette métrique, démontrant son extrapolabilité²⁶⁴.

Chennu, 2014

Dans une analyse basée sur la *dwPLI* et une application de la théorie des graphes avec des métriques définies par bande²⁸⁰, on constate une place prédominante de l'Alpha dans les profils

de connectivité discriminants entre les groupes de patients. C'est en particulier dans la bande Alpha qu'ont été observés moins de *Hubs* de connectivité chez les patients UWS/VS que chez les MCS/CMS ainsi qu'une faiblesse de la connectivité à longue distance. La connectivité longue distance dans les bandes Delta et Theta était homogène entre les groupes de patients et plus proches de celle des sujets sains. Au contraire, la connectivité de la bande Alpha était en moyenne inférieure chez les patients ayant un trouble de la conscience. Elle présentait surtout une hétérogénéité qui semblait associée aux marqueurs des signes comportementaux de contenu de conscience. En effet, les valeurs de CRS-R étaient corrélées positivement à une métrique topographique de connectivité (le *modular span* intégrant la distance anatomique plutôt qu'un seul décompte du nombre de « nodes » séparant topologiquement des régions connectées). Les patients ayant la meilleure connectivité longue distance étaient plutôt des patients MCS/CMS : ils avaient une CRS-R plus haute et étaient aussi ceux qui avaient le plus de chance de répondre aux ordres dans une IRM fonctionnelle active.

Connectivité en imagerie

Théorie : Comparaison structurelle/fonctionnelle et connectivité effective

L'analyse couplée de ces deux niveaux d'analyse (structurel et fonctionnel) est importante mais elle nécessite une méthodologie complexe. En effet, le couplage d'une étude du câblage anatomique en tractographie (DTI) avec une analyse concomitante de la connectivité fonctionnelle (IRM fonctionnelle en *resting state*) correspondant aux conséquences des lésions est la plus pertinente dans une approche de connectomique intégrée²³⁰. Par exemple, il apparaît que les connexions fonctionnelles les plus robustes sont aussi les plus proches des connexions anatomiques définies histologiquement chez le primate non-humain³¹⁰. Cette persistance inter-espèce des réseaux impliqués entre les tâches cognitives et le niveau basal de l'activité métabolique (assurant le fonctionnement des structures) a été démontrée chez le singe anesthésié dans un élégant article publié dans Nature³¹¹. Ces résultats ont été retrouvés dans un important travail en IRM fonctionnelle définissant une dynamique temporelle de repos avec des fluctuations entre 4 *patterns* possibles³¹². Le *pattern* le plus simple était retrouvé chez les patients en état UWS/VS : il s'agit de celui qui a le plus de correspondance avec la connectivité structurelle. Au contraire les *patterns* les plus complexes pouvaient être observés au cours des fluctuations des sujets conscients (ou des patients présentant une *covert-consciousness*). C'est donc bien la comparaison entre la connectivité structurelle et les degrés de modulation dont est capable la couche fonctionnelle de connectivité qui pourrait constituer un corrélat de conscience.

L'analyse couplée des marqueurs d'activité métabolique et structurelle devrait permettre de faire à l'échelle de l'individu une cartographie cérébrale croisant les cartes des voies

fonctionnelles altérées ou non avec celles des voies lésées. La connectivité effective propose de définir mathématiquement des modèles prédisant la nature, la force et le sens des corrélations observées en imagerie fonctionnelle ou en neurophysiologie³¹³. Toutefois, ces modèles doivent pouvoir être confirmés par d'autres techniques, comme le substrat anatomique en DTI³¹⁴ ou le sens d'un échange d'information (couplage consommation métabolique / connectivité fonctionnelle en IRM). Par exemple, il a été démontré en utilisant la technologie PET-IRM que le caractère effectif de la connectivité pourrait être mis en évidence par l'origine majoritairement post-synaptique de la consommation de glucose³¹⁵. Utiliser le paramètre de l'augmentation ou de la stabilité relative du métabolisme glucidique comme variable associée aux variations de signal BOLD entre les aires (base de l'analyse statistique de la connectivité fonctionnelle) pourrait indiquer la direction de certains échanges d'information.

Connectivité anatomique

Principes physiques

La technique d'imagerie par tenseur de diffusion (*Diffusion Tensor Imaging* ou DTI) permet la visualisation des fibres de substance blanche en faisant fond sur le caractère contraint de la diffusivité des molécules d'eau dans des structures histologiques linéaires³¹⁶. Ces contraintes structurelles vont en particulier ralentir le déplacement des molécules dans les directions opposées à la forme de la structure. Cette préférence définit l'anisotropie de la structure. D'un point de vue mathématique, la valeur absolue de cette capacité de déplacement est classiquement décrite par le coefficient apparent de diffusion. La fraction d'anisotropie (FA) est une autre valeur numérique attachée à un voxel, qui sera d'autant plus élevée que le mouvement spontané est orienté³¹⁷.

Ainsi, dans le traitement d'image issu de la DTI, à chaque voxel est attachée une association de 6 paramètres concernant les 3 vecteurs définissant la forme et l'orientation de la structure ellipsoïdale qui résume le voxel (soit 3 paires de directions avec leurs valeurs d'amplitude respectives³¹⁸). Par juxtaposition des voxels, cette technique permet de reconstituer de proche en proche le parcours des structures anisotropes. Les applications potentielles de la tractographie ont rapidement concernés de nombreux domaines de la neurologie (en particulier dans la pathologie cérébro-vasculaire)³¹⁶ et le champ des neurosciences³¹⁹.

Corrélat de la plasticité

Des études longitudinales ont permis de démontrer que l'évolution de la DTI suivait l'évolution du patient en termes de plasticité. Ces marqueurs n'étant fixés qu'au-delà de leur mesure à la phase aiguë, l'information issue de la DTI perd en pertinence pour le pronostic d'éveil mais peut être alors considérée comme un biomarqueur de l'évolution, et le cas échéant, guider des interventions thérapeutiques³²⁰. Plusieurs études ont permis la définition de critères

de prédiction de l'état cognitif des patients éveillés (aphasie, amnésie, dyspraxie), d'après les mesures précoces de la DTI dans le tronc cérébral, le corps calleux et les *corona radiata*³²¹.

Études chez les patients chroniques

Dans une population de patients britanniques en UWS/VS et MCS/CMS de cause mixte, la différence entre ces 2 groupes apparaissait seulement pour les mesures de *mean diffusivity* dans le thalamus et la substance blanche sous-corticale mais pas dans le tronc cérébral³²². Dans une population de patients traumatisés crâniens³²³, le pronostic fonctionnel favorable à 1 an (excluant les patients MCS/CMS mais aussi les cas de handicap sévère) était corrélé positivement à la valeur de la FA et négativement à la valeur de l'*apparent diffusion coefficient* dans chacune des régions d'intérêt définies.

Pronostic des patients aigus

La DTI ne fait pas encore partie des standards du pronostic des patients dans le coma. Mais elle tend à être validée pour les cas post-anoxiques, avec le dépassement des performances du *DTI score* initial, basé sur 20 régions de substance blanche²⁰³ par une mesure plus globale de la FA des régions de substances blanches profondes et juxta-corticales³²⁴. La valeur pronostique dans les cas traumatiques a aussi été testée²¹⁸. Mais eu égard à la grande hétérogénéité de cette entité, la DTI ne semble pas encore pouvoir en faire le pronostic de manière isolée et n'a pas été retenue dans les recommandations internationales.

Paradigme en resting state : Connectivité intrinsèque au Default mode network

Contrairement à la TEP métabolique et aux imageries d'activation, l'IRM fonctionnelle de repos a déjà été employée dans un nombre significatif d'étude dès la phase aiguë du coma.

Toutes étiologies et tous délais confondus

Une étude plus large³²⁵ a permis de valider ces résultats en terme de distinction de conscience résiduelle, au cours de la phase subaiguë ou chronique (entre 18 jours et 5 ans) et à la phase suraiguë (entre 5 et 14 jours). Les résultats mettent en évidence une relation linéaire entre la profondeur du trouble de vigilance et la connectivité entre les aires du DMN. A ce titre, il est notable que les patients avec un *locked-in syndrome* (considérés comportementalement comme conscients car capables de communiquer par code) ne sont effectivement pas distinguables des sujets normaux. L'activation spontanée du précuneus était le paramètre le plus pertinent pour distinguer les patients UWS/VS des MCS/CMS.

Les résultats de la méta-analyse de 2014³⁰² confirment que la présence d'un trouble de conscience (indépendamment du contexte étiologique et du délai) implique une compromission du DMN avec en particulier une réduction bilatérale de l'activité du noyau dorso-médian du thalamus plus fréquente parmi les patients UWS/VS, du gyrus cingulaire postérieur gauche, du précuneus gauche et enfin des gyri temporal et frontal médian gauche. Ces réductions étaient corrélées à la valeur de la CRS-R.

Dans une étude sur un groupe de 99 patients (dont 14 patients présentaient un état comateux aigu)³²⁶, la force de la connectivité fonctionnelle intrinsèque au DMN et en particulier de la région « précuneus – cortex cingulaire postérieur » était corrélée à l'état de conscience évalué par la classification clinique. Cette mesure avait aussi pour particularité de prédire la sortie de certains individus (ayant les valeurs les plus hautes de force de connectivité) de leur état initial (UWS/VS ou coma).

Coma anoxique

Il a été démontré une relation entre la présence d'une activation du DMN entre le 1^{er} et le 6^{ème} jour suivant l'arrêt cardiaque et le devenir à 3 mois, avec deux patients sur 13 présentant ce *pattern* de repos qui avaient évolué vers un réveil complet³²⁷. Ces résultats ont été confirmés par une autre analyse de repos entre le 4^{ème} et le 7^{ème} jour d'une anoxie³²⁸. La préservation de la connectivité du DMN était de bon pronostic, avec un apport particulier de la relation entre le cortex cingulaire postérieur et le précuneus. Cette relation était pathologique dans tous les cas. Quand elle apparaissait partiellement respectée, le pronostic était significativement meilleur, avec une fonction linéaire entre ce paramètre fonctionnel et le devenir clinique.

Tous les comas aigus

Ce paradigme a été appliqué dans le coma en réanimation dans une première étude en IRM fonctionnelle de *resting state* sur 27 patients comateux en phase de réveil après un coma post-anoxique ou post-traumatique³²⁹. Le délai moyen était de 4 jours après l'arrêt des sédations. Les patients présentant l'évolution à 3 mois la plus sombre avaient une connectivité fonctionnelle faible entre le cortex cingulaire postérieur et le cortex préfrontal médian.

La connectivité entre le cortex cingulaire postérieur et le cortex préfrontal médian a été la plus testée dans une approche *seed-to-seed*. D'autres études ont aussi mis en avant la connectivité entre le cortex cingulaire postérieur et le cortex pariétal latéral gauche³³⁰.

Paradigme en resting state : Connectivité extrinsèque au Default mode network

Une approche plus globale que l'analyse des corrélations « deux à deux » entre les composantes du DMN est possible³³¹, même si elle est computationnellement plus coûteuse avec des résultats parfois plus difficiles à interpréter. Une première approche consiste à analyser les autres activations de repos qui peuvent être observées en plus du DMN. Une classification en 10 réseaux fonctionnels de repos a été proposée chez les sujets sains comme ayant une signification cognitive : DMN; le système contrôle exécutif droit ; le système contrôle exécutif gauche ; le système auditif ; le système de salience (mécanisme attentionnel) ; le système sensorimoteur ; le cervelet ; le système visuel latéral ; le système visuel médial ; système visuel occipital.

L'identification de sources était significativement moins fréquente pour les patients ayant un trouble de la conscience dans le DMN, le système auditif et le système contrôle exécutif³³².

La connectivité réciproque entre les systèmes auditifs et visuels lors du repos permettrait aussi de distinguer les patients UWS/VS des MCS/CMS³³³. La connectivité au sein du système de salience (entre le cortex cingulaire antérieur et la partie antérieure de l'insula gauche, régions connectées à la *coma causing lesion*⁴²) a aussi été corrélée à l'état de conscience³³⁰.

Les relations entre le DMN et les systèmes reliés à des tâches (décrites chez les sujets sains comme des *task-positive networks*, anti-corrélés aux *task-negative networks*³³⁴) ont été plus spécifiquement étudiées dans les troubles de conscience³⁰². Dans une étude sur le coma pharmacologique des sujets sains, une des caractéristiques de la connectivité fonctionnelle de l'éveil a été définie. Il existait lors de la veille une anti-corrélation de base entre les composantes internes du DMN et externes de l'état de repos. Cette anti-corrélation disparaît sous sédation par propofol^{41, 43}. Chez les patients UWS/VS³³⁵, une perte de cette anti-corrélation avec les structures limbiques (insula, cortex orbitofrontal et certaines zones de l'hypothalamus) a été observée.

Confrontation métabolisme et connectivité fonctionnelle

Dans une étude comparant TEP métabolique et IRM fonctionnelle dans un groupe de patient ayant un trouble de la conscience³⁰³, la connectivité fonctionnelle au sein du DMN (*positive DMN connectivity = within-network correlations*) a été séparée d'une analyse de la connectivité du DMN avec les autres systèmes (*negative DMN connectivity = between-network anti-correlations*).

Il apparaît que les *within-network correlations* diminuaient chez les patients ayant un trouble de conscience alors qu'il existait une forte corrélation chez les sujets sains. Toutefois, au sein du groupe des patients, ce seul critère ne permettait pas de séparer de manière statistiquement significative les patients UWS/VS, MCS/CMS ou Exit-MCS.

Les *between-network anti-correlations* étaient aussi fortement réduites chez les patients ayant un trouble de conscience (aboutissant à une hyper-connectivité aberrante) alors qu'il y avait une forte anti-corrélation chez les sujets sains ou éveillés. Ce résultat concernait bilatéralement les aires suivantes : les cortex dorso-latéral préfrontal, pariétal inférieur, occipital-temporal et insulaire, le sulcus intra-pariétal, le gyrus frontal médial, le lobule paracentral et le cuneus. Les différences significatives entre les groupes en faisaient un paramètre possiblement très discriminant pour les classifications cliniques. En particulier, si les patients UWS/VS et MCS/CMS avaient une hyper-connectivité aberrante, les patients Exit-MCS étaient caractérisés par une anti-corrélation proche des sujets sains. On peut imaginer qu'il s'agit d'une authentique récupération sauf si l'atteinte était moins sévère depuis le début chez ceux qui ont évolué vers un Exit-MCS, mais l'absence de données longitudinales interdisait de répondre à cette objection.

2) Dimension « Vigilance » : une lecture dynamique par l'hypothèse du sommeil comme interprétation attributive de l'éveil intégrant une dimension liée au contenu de conscience

a. Exploration polysomnographique des troubles de conscience

Introduction : les parties en présence

La littérature semble partagée sur la possibilité même de considérer l'existence de phase de sommeil lors des troubles de conscience. Des études anciennes³³⁶⁻³³⁸ ou plus récentes^{272, 339} ont considéré la présence de phase de sommeil sans envisager nécessairement la continuité d'un *scoring* classique, qui requière une attribution d'un état de veille ou de sommeil pour chaque période de 30 secondes. Or, cela est rendu difficile par les incertitudes de classification liées aux lésions cérébrales qui altèrent les générateurs des rythmes⁸⁷. Des tentatives de classification ont été revendiquées comme tout à fait réalisables par certains auteurs mais plus particulièrement pour les patients MCS/CMS^{62, 281, 299} voire les patients UWS/VS également^{299, 340, 341}. Au contraire, d'autres études n'ont pas permis de tel *scoring* sans un lourd amendement des règles classiques, adaptées au cas par cas, donc difficilement extrapolables³⁴¹. Enfin, certaines études plus récentes sont allées jusqu'à renoncer à l'hypnogramme *per se* pour se concentrer sur les alternances circadiennes après avoir échoué à réaliser un *scoring* manuel par des experts :

« Ubiquitous pathological eye movements, spasms, general dysregulation of muscle tone, the much slower EEG spectrum and the usually absent alpha peaks, together with unusual topographies or simultaneous presence of hallmarks of different sleep stages in the same epoch rendered even a rough sleep-classification implausible in our opinion. »¹⁸⁸

Pour les mêmes raisons, d'autres ont préféré un *scoring* automatisé pour s'affranchir des variations interindividuelles et des difficultés de scoring liées aux artefacts spécifiques des patients alités et recevant des soins réguliers, au ralentissement général des rythmes et à l'asymétrie interhémisphérique due aux lésions focales qui rendait contradictoire la composition fréquentielle et arbitraire le choix du côté guidant l'attribution des labels⁸⁷. Ainsi, malgré les méthodes les plus automatisées et les moins suspectes de biais dans le *scoring*, les conclusions qui peuvent en être tirées, faute de *gold standard* pour l'attribution des stades de sommeil et sans foi véritable dans l'unique critère (ô combien imprécis de l'ouverture des yeux), les auteurs réalisant ces *scoring* ne pouvaient s'avancer dans leur interprétation au-delà de ce point :

« Although the classification pattern suggests that what we see in MCS patients relates to actual sleep stages, we cannot conclude to what extent classification in DOC

reflects true sleep stages. However, the results suggest that certain periods are more N2-like, N3-like or REM-like. »⁸⁷

Une dernière alternative pourrait réconcilier ces deux approches antagonistes en ne considérant que le *scoring des patients chroniques* pour s'affranchir des difficultés liées au contexte de remise en place des rythmes à la phase aiguë et en *excluant les cas les plus atypiques* pour éviter d'obtenir un consensus de *scoring* qui leur correspondrait mais au prix d'une qualité dégradée de ces règles pour les autres patients³⁴².

Les facteurs confondants

On peut noter que l'hospitalisation (en prenant en comparaison des patients en service de chirurgie³⁴³) ou même l'hospitalisation en réanimation (qui conduit à modifier discrètement les critères pour retrouver tous les stades de sommeil³⁴⁴) n'est pas suffisante pour expliquer la difficulté à mettre en évidence des rythmes de veille et de sommeil. Après un événement de traumatisme crânien grave et à condition d'avoir récupéré rapidement un état d'éveil suffisant pour fournir une réponse aux ordres simples, on peut mesurer des cycles de sommeil proches de la normale dès la phase aiguë³⁴³. Dans de telles cas, il a été rapporté des modifications qualitatives (faible efficacité du sommeil) et quantitatives (avec un temps de sommeil augmenté, une initiation du sommeil plus rapide) qui sont compatibles avec une perte d'efficacité des systèmes de promotion de la veille ou alternativement avec un mécanisme de propension au sommeil, qui pourrait favoriser la récupération, à condition que l'architecture du sommeil ne soit pas trop dégradée.

Études historiques

Une question majeure qui occupe une partie de la méthodologie réside dans la recherche des règles pour rapporter l'EEG du coma lésionnel avec les classifications polysomnographiques classiques du sujet sain. Une des solutions est d'interroger les classifications canoniques des premiers utilisateurs de l'EEG du coma dès avant les règles de Rechtschaffen et Kales (1968) car ils ont en même temps contribué à fonder ces classifications canoniques de sommeil. Toutefois, ces premières études restaient de l'ordre de cas cliniques avec des informations limitées pour les données radiologiques (ère pré-scanner) et avec peu de prise en compte des facteurs confondants d'agression systémique.

Jouvet, 1961

Une première étude sur ce sujet concernait 12 malades à raison de 20 enregistrements polygraphiques de 6 à 8 heures³³⁶. Le groupe était très hétérogène dans sa composition. Il était constitué de « coma chronique » (le terme de végétatif n'étant pas encore proposé) avec des

délais d'étude de 6 mois à 5 ans. Les patients avaient pu être séparés entre 2 classes syndromiques : syndrome de décortication et de décérébration.

Syndrome de décortication

Il était caractérisé cliniquement par des atteintes diffuses traumatiques ou anoxiques. Il était constaté une abolition de la phase dite « télencéphalique » du sommeil, ce qui correspondait phénotypiquement à notre sommeil lent (Stade 3) tandis que la « phase rhombencéphalique » de sommeil était respectée. Elle était décrite comme une activité électrique rapide du sommeil correspondant au sommeil paradoxal qui sera quelques années plus tard décrite en physiologie. Pour notre interprétation de cette étude, un des problèmes réside dans le fait que la description de l'état de veille était en fait à la fois clinique et électrophysiologique car décrit comme : « sans aucune perceptivité, avec les yeux ouverts (donc sans possibilité de dissociation), associé à des artéfacts musculaires de mâchonnement et de mouvement en flexion des biceps, présentant des clignements des yeux et des mouvements oculaires lents ». On constate donc que ces indices ne se basaient pas sur les rythmes EEG mais sur le comportement (donc sans possibilité de dissociation avec lui) ou sur la polygraphie qui apporte des informations électriques qui pourraient être accessibles comportementalement.

De même, la présence de sommeil était aussi décrite comportementalement : repos musculaire, fermeture des yeux constatée par l'examineur, réveil difficile aux stimulations auditives ou nociceptives. Par contre, la polygraphie permettait de reconnaître le type de sommeil.

Dans la phase *d'éveil*, le tracé EEG était décrit comme globalement monotone, sans réactivité, sans fuseau et sans ondes lentes. Le tracé de la phase *rhombencéphalique* en était une variante non artéfactée : rythme monotone, avec des ondes en dents de scie à 3 Hz au vertex. Les mouvements oculaires rapides et l'atonie musculaire étaient présents ainsi qu'une plus grande variabilité de la fréquence cardiaque.

Au niveau quantitatif, l'éveil était très prolongé puisque le temps de sommeil n'était que de 20%, soit une carence liée au déficit des systèmes actifs de sommeil, supposés avoir été lésés. La vérification anatomique confirmait une altération sévère des projections thalamo-corticales. Cela explique l'absence de générateur pour les phénomènes lents et l'exacerbation de la visibilité du « sommeil paradoxal ».

Syndrome de décérébration

Il était marqué cliniquement par l'attitude motrice éponyme, un éveil constant et une perceptivité nulle. Les phases de sommeil rhombencéphalique étaient réduites à 2% du temps, essentiellement visibles par la levée transitoire de la rigidité habituellement invincible. Des périodes de sommeil comportemental étaient toutefois visibles sans atonie et avec des ondes lentes, permettant d'envisager la présence de sommeil lent ou « télencéphalique ». Les

caractéristiques anatomiques montraient à chaque fois une atteinte du tronc cérébral touchant la formation réticulée pontique.

Chatrian, 1963

Deux ans après ce premier article francophone, un article de Chatrian et al. a repris la réflexion dans une revue anglophone³³⁷. Il se basait les premiers corrélats décrits dans des travaux antérieurs. Les ondes lentes de haut voltage, souvent mises en cause dans le mécanisme du coma n'étaient en fait pas systématiques. Dès les débuts de l'EEG, il avait été décrit des tracés non distinguables entre patients éveillés et comateux au niveau des rythmes, les comateux pouvant avoir des rythmes aussi rapides que les sujets éveillés.

Comportement

Les auteurs décrivaient 11 patients en état de « stupeur et semi-coma » en période post-traumatique précoce, suite à une phase initiale d'agitation (sans notion d'intubation ou d'anesthésie générale ou d'hypertension intracrânienne). Il semblait s'agir de patients relativement peu sévères étant donnée leur évolution immédiate relativement favorable avec des traitements minimes. L'EEG était enregistré quand ils tombaient alors dans un état « ressemblant au sommeil » qui était comportementalement décrit par une position couchée au repos, une relaxation musculaire, une respiration régulière et l'échec du réveil par des moyens « habituels ». Toutefois, il persistait un réveil par des stimulations douloureuses ou auditives fortes et répétées. Le retour rapide à la somnolence marquait la faillite des systèmes de maintien d'éveil.

EEG

Pour le rythme de fond, ces auteurs étaient les premiers à évoquer la présence des figures de sommeil physiologiques dans ce contexte, comme les *Spindles* (rythmes bilatéraux de 12-14 Hz durant quelques secondes, de 20-50 microV), les Pointes vertex (potentiels de haut voltage au vertex ou bihémisphérique), le Delta de haut voltage (1 à 3 Hz, durant maximum 20 sec, parfois alternant avec du Theta 5 à 8 Hz). Le caractère fluctuant de cet état était clairement identifié chez un patient : il présentait des variations toutes les 10 minutes de l'état de vigilance depuis la somnolence jusqu'au sommeil, sans aucune modification de son état clinique, permettant d'introduire le concept de dissociation entre clinique et EEG au sein de la distinction des états de vigilance.

La réactivité présentait une variabilité inter- et intraindividuelle classiquement reconnue en clinique mais de manière tout à fait remarquable, il s'agissait plus souvent d'une forme de réactivité paradoxale (bouffées d'ondes lentes) que d'une réaction d'accélération. Pour deux patients, elle s'exprimait par des aspects de pseudo K-complexes (épisode d'ondes lentes de haut voltage suivi par une bouffée d'ondes rapides à 14 Hz). Pour 7 patients, on constatait après

les stimuli douloureux, des ondes lentes Delta amples suivies de Theta pseudo-rythmique postérieur, au total durant 20 secondes. Enfin, 3 patients n'étaient pas réactifs.

Ce *pattern* pourrait faire évoquer une altération des structures d'éveil du tronc cérébral (mais incomplète, transitoire et non démontrée par l'imagerie), dont la récupération artificielle pourrait avoir été accélérée par l'essai de ritaline réalisé par les auteurs, par analogie avec l'effet psychostimulant dans les hypersomnies. La rareté de cette présentation était expliquée dans ce contexte historique par la faible probabilité de mettre en cause seulement les structures du tronc cérébral dans le cadre d'un traumatisme global, contrairement à ce qui se faisait expérimentalement chez l'animal à cette même époque.

Étude longitudinale

L'évolution favorable pouvait être observée dès les premiers EEG par l'évolution vers un rythme de fond lent Delta bilatéral et synchrone (symétrique pour 4 patients et asymétriques pour 7). Dans d'autres cas, on notait une réapparition de fluctuations de vigilance avec un rythme postérieur de 5-8 Hz marqué par des périodes d'ondes lentes (auparavant présentes dans l'agitation) se limitant aux périodes de repos (qui pourraient être comparables au sommeil). Cela indiquait une amélioration proportionnelle entre accélération et réorganisation du tracé, concomitante d'une mise en conformité entre un comportement de repos avec les ondes lentes attendues.

Au final, ce travail incitait déjà à réaliser une évaluation systématique de fluctuations de vigilance EEG non prévisibles par la clinique. La sortie de la phase de coma étant compatible avec l'apparition d'ondes lentes diffuses, pourrait indiquer une capacité retrouvée à faire du sommeil lent profond pour favoriser la récupération. La récupération d'une harmonie entre les dimensions comportementale et neurophysiologique semblait être en soi un marqueur de récupération, à rythme EEG identique.

Bergamasco, 1968

Une équipe italienne a réalisé un travail prospectif longitudinal important associant des enregistrements EEG diurnes (1h) et nocturnes (8h) jusqu'à la résolution du coma chez 18 patients après des comas traumatiques, d'un âge très variable (entre 3 et 66 ans)³³⁸. La classification de l'EEG suivait les stades de coma de Fischgold and Mathis de 1959 : certains patients étaient donc inclus dans l'étude avec un Coma stade 1, donc vigile, avec des caractéristiques qui les feraient rentrer dans le groupe MCS/CMS voire Exit-MCS avec confusion actuellement.

Différences jour/nuit : pattern normal, biphasique ou monophasique

Les auteurs rapportaient systématiquement une différence entre les activités de jour et de nuit. L'activité de nuit était même considérée comme *normale* pour 7 d'entre eux malgré une réduction d'amplitude des K-complexes et des *Spindles*. L'organisation de leurs rythmes

nocturnes était cyclique voire circadienne mais très peu de détails étaient toutefois donnés sur cette organisation. L'association de périodes de sommeil typique et une organisation circadienne était de très bon pronostic.

En absence de cycles normaux, deux *patterns* nouveaux ont été décrits. Le pattern biphasique présentait une alternance entre des ondes lentes et des rythmes rapides qui avaient certaines caractéristiques du sommeil paradoxal (avec des aspects REM sur l'EOG et des *saw-tooth waves* sur l'EEG). Les stimulations faisaient apparaître un rythme de veille dans les 2 phases, signant une bonne réactivité. Ces réveils pouvaient aussi survenir spontanément, en faveur d'une part d'instabilité de ce sommeil biphasique. Le pattern monophasique correspondant à une seule période de ralentissement peu spécifique, sans mouvements spontanés observés lors de la veille.

Dynamique longitudinale

En analysant les EEG successifs, et malgré le peu de détails fournis, il semblait qu'une organisation de plus en plus circadienne de l'EEG se reconstituait, même quand les patients étaient encore dans le coma. Dans deux des cas rapportés, les changements de *pattern* nocturne étaient concomitants d'une dégradation clinique, devenant progressivement bi/monophasique. Inversement dans un cas, on constatait une amélioration progressive du *pattern* nocturne tandis que le patient évoluait avec un coma de Stade 1. La stabilité du profil nocturne (s'il restait biphasique ou monophasique) était systématiquement péjorative.

Les auteurs concluaient donc de manière forte que les patients dans le coma dormaient bien pendant au moins certaines phases de leur état d'inconscience malgré le caractère supposément mutuellement exclusif de ces états. La distinction entre ces rythmes était le reflet d'un état fonctionnel assez préservé par des lésions moins sévères (à une époque sans imagerie parenchymateuse) pour respecter la fonction régulatrice de la vigilance.

Rumpl, 1979

Une équipe autrichienne a proposé une tentative de corrélation systématique entre les *patterns* EEG et la définition clinique de la détérioration rostro-caudale de Gerstenbrand¹⁷⁸. La persistance de figure de sommeil indiquait un respect au moins partiel des structures corticales. La disparition des *spontaneous alternating patterns* et des figures de sommeil interviendrait en cas de compression diencephalique et mésencéphalique avec des niveaux croissants de compression, en lien avec l'augmentation de la pression intracrânienne.

George, 1981-1986

Dans une publication française de 1981, 10 patients étaient inclus dans le premier mois après un traumatisme crânien grave et 6 patients étaient inclus 6 mois après une récupération de la conscience suite à un traumatisme crânien grave, mais sans analyse longitudinale³⁴⁵. La

population n'était homogène que pour l'âge (moins de 25 ans) mais avec des niveaux de gravité initiale et des durées de coma hétérogènes. Tous les patients étaient en fait déjà sortis du coma à la date de l'évaluation polysomnographique. L'instabilité du sommeil, mesurée par le taux de réveil comportemental ou de micro-éveils était supérieure dans le sous-groupe de patients évalué à 1 mois et qui avaient eu un coma prolongé de plus de 15 jours (31% de micro-éveils contre 10 à 12% pour les autres). La prévalence du sommeil paradoxal était par contre plus en lien avec le délai d'évaluation puisqu'il était observé dans 16% du temps de sommeil à 6 mois (proche des 20% des sujets sains de leur groupe contrôle). Cette durée n'était que de 9 à 13% à 1 mois, toute gravité confondue. Une analogie était proposée avec le sommeil des patients insomniaques ou avec le vieillissement physiologique, proposant une hypothèse de dégénérescence précoce des structures profondes impliquées dans les cycles veille-sommeil.

Ces mêmes auteurs ont ensuite enregistré une population plus importante à 1 et 6 mois après la récupération du coma et un autre groupe à 12 mois³⁴⁶. Ils ont inclus notamment des patients de 35 à 45 ans (pour arriver à 34 patients au total). Il s'agissait de cas assez peu sévères : les patients étaient réveillés dans le premier mois et avaient tous une évolution favorable avec une autonomie à domicile à 1 an, ce qui n'est pas représentatif des populations évaluées dans le coma dans les autres études par polysomnographie.

Il n'y avait pas de différence concernant le sommeil à ondes lentes. Les micro-éveils suivaient par contre une courbe en U (20% à 1 mois puis 13% puis 17% à 1 an). On constatait lors de l'enregistrement à 1 mois que l'instabilité du sommeil était plus marquée (30% du temps de sommeil) en cas d'atteinte clinique mésodiencephalique ou mésencéphalique avec une durée de coma de 25 jours. En cas d'atteinte diencéphalique ou corticale (durée de coma de 9,5 jours), ces micro-éveils n'étaient que de 10%. Le sommeil paradoxal suivait aussi une courbe en U mais inversée (10% à 1 mois puis 15% puis 11% à 1 an), sans différence selon le niveau lésionnel. Cette dégradation relative à un an malgré une bonne évolution clinique n'était pas clairement expliquée. Le constat de valeurs de sommeil paradoxal et de micro-éveils plus proches des données normatives pour les sujets jeunes était la seule différence liée à l'âge des participants.

Au final, leur hypothèse initiale dégénérative précoce semblait être soutenue par cette étude puisque, par rapport à la base de données normatives de sujets sains ou insomniaques de tous âges, ces modifications apparaissaient comme semblables aux patients de plus de 70 ans mais elles étaient plus sévères que chez ces sujets insomniaques sans lésion cérébrale.

Gordon et Oksenberg, 1993-2000-2001

Une équipe israélienne a proposé que les patients en état végétatif avaient bien des cycles veille-sommeil³⁴⁷. Ces patients étaient regroupés d'après la définition qui sera bientôt modifiée¹⁸¹ et donc sans que l'on puisse savoir si cela concernait des patients actuellement

décrits comme UWS/VS ou MCS/CMS. Dans chacune de leurs études, ces auteurs ont proposé que ces cycles étaient non seulement respectés, mais aussi comparables aux sujets sains.

Étude du nystagmus au cours des cycles veille-sommeil chez les patients végétatifs

La question de l'existence de ces cycles n'était d'ailleurs pas posée dans cette étude portant sur 6 patients en état végétatif (tous traumatisés crâniens graves, âge moyen = 30 ans, 5 hommes, délai entre 3 mois et 8 ans). Les auteurs ont étudié la stabilité au cours des cycles du phénomène de nystagmus spontané. Les polysomnographies étaient bien de 24h et les critères classiques de Rechtschaffen et Kales (1968) semblent avoir été appliqués sans adaptation, quoiqu'il soit indiqué sans plus de précisions sur les modifications que cela a apporté :

« with the help of behavioral observations obtained during the recording sessions. »³⁴⁷

Pour tous les patients, tous les stades (éveil, stade N1, stade N2, sommeil à ondes lentes et sommeil paradoxal) étaient observés puisque l'occurrence du nystagmus a pu être mesurée pour chacun. Le nystagmus était prédominant à la veille, présent en stade N1 ou en sommeil paradoxal et il suivait parfois des épisodes de mouvements oculaires rapides qui restaient plus fréquemment observés que le nystagmus. Il n'y avait donc aucune valeur pronostique liée au sommeil puisqu'il était toujours présent et normalement organisé quel que soit l'évolution. La densité de nystagmus, au centre de l'étude, n'avait pas non plus d'intérêt clinique.

Phénomènes phasiques et toniques du sommeil paradoxal chez les patients végétatifs

La même équipe a poursuivi l'investigation du maintien des caractéristiques classiques du sommeil sans remettre en cause l'existence des cycles veille-sommeil dans l'état végétatif au cours de deux études successives. Elles portaient respectivement sur l'érection en période du sommeil (en tant que possible marqueur de la phase tonique du sommeil paradoxal ³⁴⁸) et sur les activités EEG phasiques au cours du sommeil paradoxal³⁴⁹.

Dans le premier cas, une polysomnographie de 24h, interprétée d'après les critères de Rechtschaffen et Kales (1968), était associée à une mesure de la circonférence péniennne. Ce protocole a permis d'enregistrer des épisodes d'érection chez 9 patients en état végétatif (âge moyen = 26 ans, délai entre 2 et 8 mois, 8 traumatismes crâniens graves) pendant ou après des phases de sommeil paradoxal dans 76% des cas. Tous les patients avaient présenté au moins une érection sur les 24h (maximum = 7), dont 42% en journée mais aucune en phase d'éveil neurophysiologique. La durée d'érection allait de 6 à 50 minutes (moyenne = 22 minutes). Soixante-quatre pourcents des périodes de sommeil paradoxal étaient concernés par une érection, avec une meilleure stabilité de la phase de sommeil paradoxal. Ces caractéristiques étaient comparables aux sujets sains, ce qui indiquait pour les auteurs que les régions du tronc cérébral jusqu'au aires pré-optique ventro-latérale de l'hypothalamus étaient préservées. Sans

doute à cause du caractère indépendant des lésions hémisphériques et thalamo-corticales, il n'y avait toutefois pas de valeur prédictive d'évolution favorable associée à l'existence des érections, leur relation avec le sommeil paradoxal ou les caractéristiques du sommeil en général. L'existence de ces érections n'était pas assez systématique toutefois pour permettre une surveillance non-neurophysiologique du sommeil paradoxal.

Il faut noter que cette étude observait des périodes de sommeil paradoxal de manière systématique, entre 4 et 11 épisodes (moyenne = 6,6), pour une durée totale entre 47 et 143 minutes (moyenne = 97 minutes). Elles étaient réparties en journée que la nuit. Cela confirmait l'intérêt de mesurer le nyctémère complet puisque le sommeil n'était pas exclusif lors de la nuit, ce qui était interprété relié pour les auteurs à une caractéristique circadienne propre ou en lien avec une faible pression homéostatique :

« In vegetative state, the circadian component of the sleep-wake organization is disrupted (...) It may also be a consequence of the "ad lib" sleep in vegetative state. »³⁴⁸

Dans une seconde étude (avec la même population et deux nouveaux patients), les activités phasiques liées au sommeil paradoxal semblaient significativement altérées par rapport à une base de données de sujet sains³⁴⁹. La durée totale de sommeil paradoxal était comparable entre les deux groupes (66,5 min *versus* 79,2 min chez les contrôles) mais à condition de considérer le nyctémère complet. La durée moyenne des périodes de REM était par contre inférieure (10,9 min *versus* 19,6 min chez les contrôles). Eu égard à la prévalence du sommeil paradoxal en journée dans la population de patients en état végétatif, la prise en compte de la nuit seule permettait de constater une différence significative (37,3 min *versus* 79,2 min chez les contrôles). Il n'y avait par contre plus de différence en termes de durée moyenne des épisodes de sommeil paradoxal nocturne. Les densités des événements phasiques étaient plus faibles chez les patients pour les critères *REM* et *chin and leg muscle twitches* (mais de manière non significative pour les *sawtooth waves*) et ce soit en considérant tout le nyctémère, soit seulement la nuit.

Aucune des différences observées n'avait de valeur pronostique. Elles avaient cependant une probable valeur localisatrice pour une dysfonction des mécanismes cholinergiques du *tegmentum* pédonculo-pontin, pouvant être comparée aux données obtenues chez les patients narcoleptiques. Cette dysfonction cholinergique induirait une baisse des activités phasiques assurant le maintien du sommeil paradoxal dans la durée. Ce phénomène pourrait expliquer la fragmentation constatée, avec beaucoup de courts épisodes diurnes et des épisodes nocturnes plus long mais plus rares.

D'Aleo, 1994

Cette équipe italienne a proposé une évaluation des corrélats des stades extrêmes de la classification de l'état végétatif de Gerstenbrand ayant encore cours à cette époque en termes de cycle veille-sommeil.

Pour le stade précoce d'évolution³⁵⁰, 30 patients ont été étudiés par des polysomnographies d'une seule nuit (20 cas après traumatisme crânien graves et 10 autres post-anoxiques). L'existence de *Spindles* était documentée dans 44% des cas. Cette prévalence était en lien avec : i) l'étiologie du coma (plus fréquente après une atteinte traumatique - 53%, qu'anoxique - 30%), ii) le stade évolutif (les stades 0 et 1 ne présentaient aucun *Spindle*). Elle était par contre indépendante du délai du coma et des lésions.

Au cours de la phase chronique de récupération³⁵¹, parmi une population de 20 patients post-traumatiques, tous les stades de sommeil étaient observés et la qualité du sommeil semblait supérieure au stade initial. Il y avait en particulier une plus longue durée de sommeil total, une réduction du stade N1 au profit d'une augmentation du sommeil lent N2 et N3 et du sommeil paradoxal. La quantité de *Spindles* augmentait également, passant 5 à 12 par minute en parallèle de l'amélioration clinique. L'évolution du sommeil semblait aller de pair avec l'évolution chronologique et comportementale.

Giubilei, 1995

Ces auteurs ont décrit en une population de 10 patients (âge moyen = 28 ans, 7 hommes) présentant un état végétatif et comparés à 10 sujets sains appariés³⁵². Cet état était indiqué comme *apallic syndrome* car ne remplissant pas les critères d'état végétatif permanent à moins de 6 mois (du fait d'un délai moyen de 100 jours après le traumatisme crânien grave). Les critères de sortie du coma choisis semblaient indiquer que les patients correspondraient actuellement à notre définition du groupe MCS/CMS :

« first convincing sign of contact with the environment (optic fixation following eye movements, emotional responses, answer to simple orders, beginning of verbal contact. »³⁵²

La polysomnographie ne concernait qu'une nuit (12h), avec une classification d'après Rechtschaffen et Kales (1968). Neuf patients présentaient un aspect de sommeil typique, sans différence significative concernant l'architecture du sommeil. Seul sa stabilité était réduite avec : i) un nombre de réveil supérieur (10 *versus* 4 par nuit), en particulier pour les éveils durant plus de 2 minutes ; ii) une durée de sommeil paradoxal plus souvent inférieure à 10 minutes chez les patients que les contrôles et plus de réveil au cours d'un épisode de sommeil paradoxal. Un seul patient ne présentait aucun rythme comparable à du sommeil malgré un

délai de 5 mois depuis le coma. Or, ce patient a été le seul à rester dans un état végétatif permanent jusqu'à son décès, survenu avant le suivi à 6 mois.

En dehors de l'absence de cycle de sommeil qui était un marqueur de mauvais pronostic, les caractéristiques des cycles de sommeil parmi les 9 patients n'avaient pas de valeur prédictive de l'évolution fonctionnelle 6 mois plus tard, contrairement à la durée initiale du coma. Par analogie avec l'instabilité du sommeil observée dans la paralysie supra-nucléaire et sans données IRM disponibles à cette époque, les auteurs interprétaient leurs résultats par une atteinte lésionnelle directe ou par un bloc de conduction entre les structures cortico-sous-corticales, diencephalique ou du tronc cérébral.

Isono, 2002

Dans cette étude décrite immédiatement avant le changement de paradigme lié à l'introduction du concept de MCS/CMS, une équipe japonaise a étudié des patients en état de *permanent unconsciousness*³⁵³. Cette population était définie comme une association entre le coma chronique et l'état végétatif persistant car tous les patients ne pouvaient pas être comportementalement classés au sein de l'état végétatif permanent défini en 1994¹⁸¹. L'hypothèse des auteurs était d'exclure de ce groupe les patients qui ne présentaient pas de cycle veille-sommeil, en suivant strictement les recommandations de l'époque. Et donc en définissant à part un groupe de coma chronique.

Méthode

La population était constituée de 12 patients (âge moyen = 40 ans, délai moyen = 7 mois mais compris entre 3 et 18 mois). Les causes du trouble de conscience étaient mixtes (3 cas d'anoxie, 4 cas de lésions axonales diffuses post-traumatiques, 5 cas vasculaires). L'évaluation polysomnographique durait 24h.

La définition du caractère éveillé était basée sur un enregistrement vidéo de l'ouverture spontanée des yeux. Pour l'étude de l'EEG lors des périodes de « sommeil comportemental », les auteurs ne se sont pas référés à la classification de Rechtschaffen et Kales (1968). L'EEG était classé selon le score de Hockaday³⁵⁴ complété par une analyse spectrale (*Fast Fourier Transform*) sans classement en stade de sommeil. Ce classement ne concernait que le rythme de fond de l'EEG (par analogie avec la classification de Synek/Prior), mais ne permettait pas la description de cycle de sommeil ou même de mesurer une variabilité entre les périodes, ou *a fortiori* une amplitude de fluctuations.

Il est probable que cette étude concernait des patients correspondant à nos critères actuels de UWS/VS, contrairement à d'autres qui avaient recruté des patients ayant sans doute des signes de MCS/CMS³⁵².

Résultats

Un tiers des patients ne présentait aucun cycle veille-sommeil comportemental dans le sens où les yeux n'étaient ouverts que sur de courtes périodes et toujours de manière réactionnelle à des fortes stimulations. Tous ces patients avaient des lésions du tronc cérébral et une atrophie cérébrale diffuse en lien avec des atteintes post-traumatiques ou vasculaires. Leur EEG était marqué par des ondes lentes monotones avec prédominance du Theta (1 patient) ou du Delta (3 patients). Les potentiels évoqués ne montraient pas de réponse après des stimulations auditives (sauf un pic V retardé) ou somesthésiques, confirmant une atteinte fonctionnelle sévère liée aux lésions du tronc cérébral.

Les autres patients présentaient bien un changement comportemental avec les yeux fermés la nuit et ouverts le jour en dehors de quelques siestes. Les lésions du tronc cérébral étaient alors minoritaires (38%). Le rythme de fond de l'EEG de veille était classé de manière non discriminante par des ondes lentes monotones avec prédominance du Theta (4 patients) ou du Delta (3 patients) sauf chez un sujet qui – malgré l'ouverture des yeux – avait un rythme de fond nul. En dehors de ce cas, le *pattern* EEG était décrit comme changeant, mais sans qu'on connaisse la relation entre ces changements et des modifications comportementales éventuelles. Les potentiels évoqués du tronc étaient présents mais altérés au contraire de la réponse N20, présentes dans 2 cas sur les 6 mesures disponibles seulement.

Les auteurs ont observé très peu de figures physiologiques de sommeil et, contrairement aux autres publications, le sommeil paradoxal et les *Spindles* n'ont jamais été identifiés.

Ce constat a été fait chez les patients considérés comme des états végétatifs au sens moderne (donc qui ne correspondaient plus au groupe complet associé à l'ancienne définition). Les 7 patients ayant un rythme de fond non nul à la veille présentaient un changement de rythme EEG en lien avec la fermeture des yeux. Quatre patients avaient en plus des changements de rythmes au cours de la période avec les yeux fermés, faisant suspecter la présence de cycles de sommeil non identifiables en plus du cycle veille-sommeil. Un passage transitoire en période de sommeil à ondes lentes était observé pour seulement 2 patients ; la plupart des autres patients avait un aspect d'onde lente de faible amplitude non spécifique. Ce même constat d'absence de figure de sommeil avait également été fait pour les patients dans un état de coma chronique sans cycle veille-sommeil comportemental (donc sans discordance comportement - EEG).

Au total, il existait une concordance entre l'existence de cycles comportementaux et EEG (sauf chez un sujet avec un EEG nul). Toutefois, les changements EEG associés à la fermeture des yeux n'étaient que rarement caractéristiques des phases de sommeil (pas de *Spindles*, pas de sommeil paradoxal, pas de sommeil à onde lente sauf dans deux cas).

Leur état clinique était demeuré stable dans tous les cas dans l'année qui a suivi l'évaluation, interdisant toute évaluation pronostique. Cela confirmait que l'absence de figure de sommeil bien identifiable n'est pas de bon pronostic. En contradiction avec leur hypothèse

initiale de proposer des nouvelles définitions pour ces patients, l'absence de différence d'évolution en fonction de la présence des cycles veille-sommeil (sous réserve que cette distinction n'a pas été évaluée en aigu) avait fait abandonner par ces auteurs le critère « sommeil présent » dans la définition de l'état végétatif.

Interprétation pour notre étude

Dans ce contexte chronique, ces auteurs ont donc mis en évidence une exceptionnelle dissociation entre comportement et EEG mais dans un seul sens : des lésions sévères plus rostrales que le tronc cérébral seraient compatibles avec un cycle veille-sommeil comportemental ayant un corrélat EEG *a minima* mais non spécifiques (ralentissement diffus, parfois de faible amplitude). En effet, de telles lésions semblaient être incompatibles avec des stades de sommeil reconnaissables. Ce cas est en particulier possible pour les lésions anoxiques, qui préservent la fonction du tronc cérébral mais pas les fonctions thalamo-corticales (comme en attestent l'absence de cycles de sommeil, l'état végétatif et le mauvais pronostic).

A l'inverse, il n'y avait pas de cas de cycles apparaissant malgré des yeux fermés. Les patients classés comme coma chronique permettaient d'argumenter que les structures détruites pour rendre compte de la disparition des cycles veille-sommeil étaient proches des structures du tronc cérébral responsable de l'expression mésencéphalique (via les noyaux du III) des changements comportementaux de cycle.

Études diagnostiques de l'ère « UWS/VS » versus « MCS/CMS »

Une littérature plus récente a émergé depuis le nouveau démembrement nosologique survenu suite à la définition clinique de l'état MCS en 2002¹¹. Du fait de la différence entre les « nouveaux patients UWS/VS » et les « anciens patients en état végétatif classique », il a été proposé que certaines caractéristiques polysomnographiques antérieurement attribuées à l'état végétatif pourraient en fait être en partie associées aux patients MCS qui avaient jusque-là été inclus.

Landsness, 2011

Méthode originale

Dans ce contexte d'incertitude, cette étude a eu pour principal intérêt de renvoyer le balancier paradigmatique à une extrémité diamétralement opposée à ce qui était attendu par la définition de 1994¹⁸¹ et ce qui avait été observé jusque-là³⁴⁹. Elle semblait même instaurer une nouvelle dichotomie propre à surdéterminer les raisonnements des études ultérieures⁶².

La population était composée de 11 patients séparés selon la CRS-R en 6 MCS/CMS (âge moyen = 39 ans) et 5 UWS/VS (âge moyen = 5 ans) qui présentaient des causes mixtes de coma (vasculaire, traumatique et anoxique). Il existait une très grande hétérogénéité des délais, qui allaient de 25 jours à 25 ans.

Le protocole utilisait un enregistrement EEG à haute densité (256 électrodes) associé à une polygraphie (ECG + EMG + EOG) pour éviter de négliger toute signature de sommeil qui pourrait être perdue par de petits montages à cause des lésions focales. Les auteurs y ont associé une mesure de l'activité homéostatique des ondes lentes entre 0,5 et 4,5 Hz pendant les périodes de sommeil non-REM. Ce choix de la haute densité a contraint la durée de l'enregistrement à 12h au cours d'une nuit. Toutefois, l'analyse du sommeil était limitée aux électrodes C3 et C4, l'emploi des 254 autres électrodes s'était finalement limité à l'obtention de cartes topographiques de prédominance des ondes lentes pour la mesure de la pression homéostatique. L'étape de nettoyage des données a été cruciale puisqu'elle se faisait de manière semi-automatique avec une part de jugement individuel. La perte de données était drastique puisqu'il ne restait que 3,5h et 6h interprétables dans les 2 populations. Il faut noter que l'ouverture des yeux était notée seulement pour les patients en état végétatif et non en état pauci-relationnel alors que tous les patients ont eu un enregistrement comportemental par vidéo.

Résultats par groupe diagnostique

Les patients MCS/CMS se caractériseraient par la présence de cycles de vigilance et des structures de sommeil proches de la normale. On notait par exemple une alternance de sommeil à onde lente avec une dissipation plus importante de la pression homéostatique de sommeil en début de nuit. La quantité d'ondes lentes était supérieure de 600% à la veille. Les périodes de sommeil paradoxal étaient également observées, avec une prédominance en fin de nuit. Par ailleurs des *Spindles* ont été visuellement identifiés (en dehors du sommeil paradoxal) avec une densité moyenne de 16 pour 30 minutes.

Les patients UWS/VS étaient associés à une absence de toute fluctuation neurophysiologique, malgré l'alternance de périodes d'ouverture et de fermeture des yeux au cours de la journée sauf chez un patient qui ne présentait qu'une ouverture erratique des yeux sans qu'on observe de franche modification de son état de vigilance. Par contre, les patients avaient un changement de comportement qui était bien circadien puisque les patients gardaient une prédominance nocturne d'un comportement de type sommeil (avec les yeux fermés). Toutefois, cette information n'était pas mesurée de manière continue puisque les vidéos n'étaient faites que la nuit et que les EEG n'étaient pas maintenus en journée. Aucune caractéristique de sommeil ne pouvait être mise en évidence chez ces patients et les périodes d'ouvertures des yeux n'étaient marquées par aucun changement de l'EEG (proportion d'ondes lentes identiques aux périodes avec yeux ouverts). Le seul patient présentant une telle dissipation homéostatique des ondes lentes avait en fait une épilepsie sous-jacente rendant l'interprétation de l'EEG plus douteuse. On peut noter que ce patient n'avait pas de critère neurophysiologique (d'après les potentiels évoqués) ou métaboliques (d'après la TEP au FDG) d'un état MCS/CMS qui n'aurait pas été reconnu sur la CRS-R. Ce cas allait donc contre la

dichotomie totale proposée par les auteurs, et qui sera justement réduite par les études ultérieures.

Au total, l'interprétation était en faveur d'une altération des générateurs du système d'activation réticulaire ascendant (en particulier quand les cycles veille-sommeil comportementaux étaient réduits) et d'une perte de leur efficacité pour engager le système thalamo-cortical dans des cycles de sommeil. On pourrait expliquer le plus haut niveau cognitif et le meilleur pronostic des patients MCS/CMS par un effet favorable du sommeil à ondes lentes sur la plasticité cérébrale.

Cologan, 2013

La publication de données complémentaires issues du même groupe inciterait à penser que ces séparations ne sont pas absolues mais que la présence de cycle de sommeil, de fuseaux physiologiques et de sommeil paradoxal resteraient des indicateurs de bon pronostic³⁴¹. Cette étude comportait des polysomnographies complètes de 24h chez 20 patients répartis en 2 groupes de 10 UWS/VS et 10 MCS/CMS (âge compris entre 16 et 74 ans ; 9 cas de traumatisme crânien, 6 cas d'anoxie et 5 accidents vasculaires). Le délai était entre 1 et 12 mois après le coma, avec un suivi à 6 mois de l'évaluation.

Définitions méthodologiques particulières

L'étude des *cycle veille-sommeil* a constitué la partie dite chronobiologique de l'analyse, avant une analyse des *stades de sommeil* dans un second temps. L'analyse chronobiologique constituait une forme d'actimétrie multimodale basée sur la polygraphie et l'EEG en analyse spectrale par *Fast Fourier Transform*. Les cycles chronobiologiques étaient définis ainsi :

« On these chronobiological plots, a “rest pattern” was defined as a simultaneous slowing of the EEG relative spectrum and decrease of the global muscle power, EOG power, heart rate, and heart-rate variability, because this is the case in healthy subjects. (...) An EEG slowing was therefore defined here as a reduction of the muscular frequencies from positive (hot colors) to negative (cold colors) relative power values.

Once the chronobiological figures were plotted, we noticed three recurrent patterns. Patients were classified as:

- “cycled” if the patient was at rest during at least 80% of the nighttime and awake during at least 80% of the daytime or

- “uncycled” if this distinction was absent.

- Patients showing at least two periodic rest-wake patterns were classified as “ultradian”. »³⁴¹

Au-delà de ce classement basé sur des définitions en partie arbitraires, une mesure objective des cycles veille-sommeil a été réalisée par comparaison des valeurs moyennes de puissance de l'EMG entre la journée et la nuit. A noter qu'il existait une surveillance vidéo nocturne : elle

n'était pas utilisée pour filmer les périodes d'ouverture des yeux mais seulement l'ambiance lumineuse pour définir la nuit. Le scoring des cycles de sommeil suivait une adaptation des critères du fait d'une très mauvaise concordance interindividuelle manifeste :

« Sleep analysis was performed by three independent, experienced scorers (VC, XD, and SP). (...) The first scorer reiteratively explored the data and listed the different standard and alternative sleep patterns encountered. Next, the other scorers assessed the presence of the reported patterns using a blind method. Ambiguous scoring conflicts were resolved by common consensus. » 341

La classification finalement retenue étant classique, il n'était pas indiqué comment ces consensus indiqués l'avaient amendée. Dans les résultats toutefois, on note les caractéristiques des différents stades dans cette population :

« Another difficulty concerning these patients is that being awake doesn't mean being "aware" for these patients, and there is also no evidence of any electrophysiological difference between an aware and an unaware waking state in the literature. In consequence, the only possible scoring criteria for the waking state in polysomnography of brain-injured patients are the presence of eye blinks and, of course, the absence of sleep patterns. »341

Ce choix contribue à rendre impossible la définition de dissociation entre les aspects comportementaux et neurophysiologiques, le premier étant en parti jugé sur la base du second puisque la veille se définit alors par la négative (absence de sommeil). Le stade N1 comprendrait deux composantes : un éveil calme de type « resting state » et un stade N1 authentique avec les premières figures de sommeil. Deux autres spécificités ont été constatées pour le sommeil lent : l'existence de *Spindles* atypiques (lent, entre 6 et 9Hz) et un sommeil à ondes lentes atténué en amplitude (< 75 microV), qui était particulièrement fréquent en cas de coma d'origine vasculaire. Un cas unique de *cyclic alternating pattern* (comme rapporté dans des études anciennes³⁵⁵, Cf. en page 182) a été décrit avec des épisodes transitoires spécifiques de sommeil à ondes lentes. Enfin, le sommeil paradoxal pouvait être coté sans modification.

Résultats chronobiologiques

Parmi la population de UWS/VS, il existait un cycle d'allure circadienne de l'actimétrie chez 3 patients et un seul cas de rythme ultradien.

Parmi la population de MCS/CMS, les résultats étaient en faveur d'un aspect circadien pour 5 patients et 2 autres cas de rythmes ultradiens. La concordance entre les alternances jour/nuit et l'actimétrie était significative à l'échelle du groupe.

Résultats de l'analyse du sommeil

Parmi la population de UWS/VS, les épisodes de sommeil à ondes lentes étaient paradoxalement plus faciles à distinguer que chez les patients MCS/CMS. La prévalence des *Spindles*, du sommeil à ondes lentes et du sommeil paradoxal étaient respectivement de 40%, 30% et 30%. Les 3 patients UWS/VS ayant des épisodes de sommeil paradoxal présentaient également des signes de réponses émotionnelles congruentes faisant suspecter un état de fonctionnement cortical sous-évalué par la CRS-R. Il était confirmé par un *pattern* métabolique en TEP-FDG atypique pour un état végétatif. Cette observation soutiendrait l'hypothèse d'une place du sommeil paradoxal comme biomarqueur du respect du fonctionnement cortical en plus du respect des noyaux générateurs du tronc cérébral, soit qu'il soit associé aux signes cliniques soit qu'il permette de le prouver à lui seul.

Parmi la population de MCS/CMS, la variabilité interindividuelle des scores était forte pour le sommeil à ondes lentes à cause de période de transition moins claire. Les prévalences des *Spindles*, du sommeil à ondes lentes et du sommeil paradoxal étaient respectivement de 70%, 80% et 100%. Seule la relation entre sommeil paradoxal et l'état MCS/CMS était significative. La durée des époques était paradoxalement inférieure à celle des patients UWS/VS (4,4 min *versus* 9 min).

Valeur pronostique tardive

Elle a été observée avec certains marqueurs de sommeil qui prédisaient l'évolution vers des états de récupération supérieure. C'était en particulier le cas pour la simple existence de *Spindles* car ils étaient associés à l'évolution vers l'état MCS/CMS+ pour 2 patients (chez 1 UWS/VS et 1 MCS/CMS). Une quantité supérieure à 100 *Spindles* au total permettait de prédire l'évolution vers l'état Exit-MCS (chez 1 UWS/VS et 1 MCS/CMS+). Enfin, l'aspect normal de ces *Spindles* était observé chez 6 patients parmi les 7 ayant évolué favorablement. Les auteurs confirmaient donc des études plus anciennes qui avaient déjà conclu que la présence de cette figure physiologique serait un marqueur du respect partiel des boucles thalamo-corticales, associé à un bon pronostic.

Intérêt : vers une modération nosologique

Malgré quelques biais méthodologiques (confusion entre définition de sommeil et de veille par les mêmes outils polysomnographiques), il est notable que ce travail a permis, en complétant celui de Landsness mais en rendant la précédente distinction moins dichotomique, de discuter de la pertinence de l'équivalence entre repos et sommeil. En effet, on constate ici que les périodes sans activité mesurable (avec la pseudo-actimétrie basée sur la polygraphie) ne sont pas toutes associées à des figures de sommeil, de même que les périodes de fermeture des yeux n'avaient pas toutes des corrélats EEG₆₂.

Pavlov, 2017

Une contradiction encore plus radicale à la proposition initiale de Landsness et al. a été apportée par cette étude allemande de 2017³⁴⁰. Les auteurs ont choisi de rechercher des cycles de sommeil dans une population constituée exclusivement de patients UWS/VS (15 patients, âge moyen = 45 ans, CRS-R entre 4 et 9, délai de plus de 3 mois) sur une nuit seulement. Le taux d'échec de cette classification ne concernait que 1 sujet et elle était confirmée par une triple évaluation. Pour tous les autres patients, les auteurs constataient au moins une période de sommeil (stade N1 pour 13/14, stade N2 pour 14/14 mais avec des *Spindles* pour 5 patients seulement et de faible densité, stade N3 pour 9/14 et sommeil paradoxal pour 10/14). Trois patients présentaient au moins une occurrence de tous les stades de sommeil. Au niveau qualitatif toutefois, l'architecture du sommeil était perturbée.

« However, in all but one patient, sleep patterns were severely disturbed as compared with normative data. All patients had frequent and long periods of wakefulness during the night. In some apparent rapid eye movement sleep episodes, no eye movements were recorded. »³⁴⁰

Bedini, 2016-2017

Un nouvel essai de classification de sommeil chez les patients ayant un trouble de la conscience (effectué dans deux articles successifs par l'équipe de Milan) montre que les questions des années 1960 n'ont pas été réglées par les travaux de Cologan et Landsness.

Dans ce cas, les auteurs ont étudié le rôle du polymorphisme circadien de PER3 sur la durée de sommeil hors réanimation et l'évaluation clinique selon la CRS-R^{94, 356}. Ils utilisaient des critères standards de *scoring* du sommeil (classification manuelle par un unique expert) sur des enregistrements polysomnographiques réalisés entre 14h et 9h du matin le lendemain. La veille était à nouveau définie par une absence de signes de sommeil sans artéfacts (mais sans qu'on sache si les artéfacts musculaires « de veille » faisaient rejeter ces périodes, comme pour le prérequis d'études antérieures³³⁶). Évidemment, l'ambiguïté était maximale pour les phases de transition entre les états : de ce fait, le stade N1 n'est pas côté.

« In our DOC patients, we defined epochs as “waking state” if a sleep pattern was absent and PSG data were not polluted by artifacts. Sleep evaluation was performed on 30-second epochs, in accordance to the rules proposed by the American Academy of Sleep Medicine. Moreover, sleep evaluation was interpreted by means of visual inspection by a certified/licensed sleep medical practitioner, blinded to the clinical assessment of DOC patients. (...) We excluded stage 1 of sleep from the subsequent analysis because the standard description of this stage does not match with the altered behavior and PSG of DOC patients, and because we could not clearly distinguish the latter from epochs of relaxed wake in most patients. »⁹⁴

Les auteurs ont appliqué par la suite, sans l'expliciter dans leur méthodologie, les critères d'exclusion *post hoc* suivant :

« excluded from sleep evaluation because they slept less than 15 minutes during polygraphic recordings (DOC diagnosis: 2 VS/UWS and 6 MCS). (...) showed a diffuse EEG attenuation (amplitude <20 μ V) as a predominant/unique sleep pattern. »⁹⁴

En absence de critère de classification reconnu par consensus dans cette population, ces règles *ad hoc* ne sont pas surprenantes mais elles font prendre avec beaucoup de précautions les résultats obtenus avec une classification manuelle par des experts ou par toute classification automatique validée par cette classification humaine. Elles font par ailleurs discuter la pertinence de créer un nouveau *corpus* de règles basées sur les concepts liés au sommeil pour une nouvelle étude.

La principale limite méthodologique de ce travail consistait dans l'absence d'une évaluation complète d'un cycle de 24h en polysomnographie, alors que le focus de l'étude était clairement circadien puisqu'il s'agissait d'étudier l'effet d'un polymorphisme qui concerne la régulation génique de l'horloge interne circadienne. En particulier, ils ne pouvaient rien conclure de leur analyse de sommeil car certains patients ont été exclus car ils présentaient une durée de sommeil de moins de 15 minutes, alors qu'une telle agrypnie pathologique (en utilisant les critères empiriques cités ci-dessus) aurait pu être un fait scientifique *per se*. Ce résultat aurait été d'autant plus significatif que, parmi les 8 sujets concernés par cette exclusion, une majorité (6 sur 8) étaient MCS/CMS. Ce résultat était donc en contradiction avec les données antérieures^{62, 341}. Or, il ne pouvait pas être exclu que ces patients avaient en fait dormi entre 9h et 14h, ce qui constitue le point aveugle de leur analyse neurophysiologique. Cette période est justement critique pour des sujets qui peuvent avoir un retard de phase d'origine circadienne, soit pathologique par l'effet propre des lésions cérébrales, soit génotypique. En effet, le génotype PER3^{5/5} consiste intrinsèquement dans une tendance à accumuler plus rapidement une pression homéostasique de sommeil importante, puis à la dissiper plus vite. Cela correspond à un chronotype dit « du matin »³⁵⁷ encore qualifié de *morning type* présenté plus haut (Cf. en page 91). Par opposition, les patients PER3^{4/4} pourraient avoir eu une tendance à dormir avec retard, donc sur cette période sans polysomnographie. Ce point est susceptible d'avoir modifié les résultats dans le sens d'une moindre durée totale de sommeil au cours de l'après-midi et de la nuit pour le phénotype *evening type* (Cf. en page 91) associé au génotype PER3^{4/4}, bien que la différence soit non significative. Une version pathologique extrême de PER3^{4/4} aurait pu, dans ce cas, décaler leur sommeil au matin, en suivant un pic de mélatonine atypique.

Dans le sous-groupe de 48 patients totalement analysables (après les exclusions successives discutées ci-dessus), les mesures polysomnographiques indiquaient plusieurs résultats intéressants. Il existait une différence significative (mais très modérée en amplitude) pour la

durée totale de sommeil chez les 63 patients analysables (201 min pour MCS/CMS *versus* 160 min pour UWS/VS). De plus, il n'y avait pas de différence significative pour ce qui concernait le sommeil à ondes lentes et le sommeil paradoxal. Seule la durée cumulée des stades N2+N3 était plus longue pour la population MCS/CMS (175 min) que pour la population UWS/VS (105 min), mais à la limite de la significativité ($p = 0.047$).

Au total, on constate un glissement complet : la différence de nature des cycles veille/sommeil selon le statut clinique s'est donc progressivement transformée en petite différence de degré dès lors qu'on considère une population dans laquelle des cycles peuvent être reconnus. En effet, ces résultats tranchaient avec la littérature précédente puisqu'ils s'opposaient à la différence « absolue » qui a été retrouvée dans la population de Liège⁶² mais ils confirmaient par ailleurs le résultat plus nuancé obtenu dans un collectif plus large³⁴¹ où le statut UWS/VS n'était plus qu'un facteur de risque de ne pas présenter de sommeil à ondes lentes ou de sommeil paradoxal (30% dans les deux cas).

De plus, et de manière cette fois totalement contradictoire, le sommeil paradoxal semblait être auparavant l'apanage des MCS/CMS (100% des patients dans deux études antérieures^{341, 358}). Cela avait même conduit certains auteurs à envisager de reclasser les 30% des UWS/VS comme MCS/CMS sur la base de cette preuve neurophysiologique (existence de sommeil paradoxal) de fonctionnement cortical³⁴¹. Au contraire, la population MCS de cette étude présentait une moindre durée de sommeil paradoxal (0 min de médiane ; minimum = 0 min ; maximum = 94 min) que les UWS/VS (11 min de médiane ; minimum = 0 min ; maximum = 128 min).

Toutefois, il faut ici remettre l'accent sur les conditions qui ont permis de réduire la distance entre les 2 populations. En effet, il est bien indiqué l'existence d'un sous-groupe de patient présentant un *pattern* neurophysiologique péjoratif décrit comme *unique sleep pattern* (donc proche de l'aspect retrouvé par Landsness) constitué d'une atténuation diffuse de l'EEG (avec une amplitude de moins de 20 microV). Celui-ci a été identifié chez 15 sujets, qui étaient tous UWS/VS. Il est donc possible que les 5 patients UWS/VS inclus dans l'étude initiale de Landsness en 2011 aient, par hasard, tous été recrutés dans une population équivalente à ce sous-groupe de 15 UWS/VS. Cela expliquerait le manque de reproductibilité des résultats obtenus depuis l'étude séminale de Landsness et al.

Synthèse

En tout état de cause, il semble légitime à ce stade de faire trois constats.

Premièrement, le marqueur comportemental de fonctionnement cortical (statut MCS/CMS) semble en fait peu prédictif de la capacité à générer du sommeil au stade chronique. Cependant, une plus longue durée de sommeil serait associée à un meilleur état comportemental (avec un

effet modeste du statut MCS/CMS sur la durée de sommeil et un effet modeste d'une durée de sommeil supérieure liée au génotype PER3^{5/5} sur le score de CRS-R).

Deuxièmement, la classification en stade de sommeil reste difficile voire arbitraire selon les présupposés de chaque équipe qui en juge des règles de manière adaptée à son jeu de données au lieu de les faire reposer sur des définitions *a priori* qui assureraient une validation externe. Il n'y a, il est vrai, pas d'autres choix, faute de critères internationaux validés. Cet état de fait aboutit à des résultats parfois antagonistes (différence de nature ou de degré, statut du sommeil paradoxal restant ambigu entre les groupes de patients selon choix méthodologiques de chaque auteur).

Troisièmement, il semble légitime de continuer à s'interroger sur deux questions : Dans la mesure où la limite entre sommeil/absence de sommeil ne passe pas clairement entre les groupes de UWS/MCS, qu'en est-il de la validité de sa dynamique de réapparition aux stades préliminaires du réveil de coma (entrée dans l'état UWS/VS) ? Peut-on déterminer de manière générale les relations entre les changements comportementaux et neurophysiologiques pour les patients UWS/VS ?

Car de fait, tous ouvrent et ferment les yeux, alors qu'ils ont parfois des *patterns* de sommeil « unique et inclassable »^{62, 94} ou pour certains, des fluctuations neurophysiologiques semblables aux MCS/CMS^{94, 341}.

b. Synthèse sur les Spindles et le Spindle-coma

Études historiques

Le cas des *Spindle-coma* décrit par Courjon en 1962 a fait l'objet de plusieurs études dédiées. Son incidence est très variable selon les auteurs et les méthodologies d'EEG standard ou prolongé (entre 14 et 67% des cas) avec un pronostic classiquement bon³⁵⁹. Toutefois, la plupart des études se sont surtout intéressées à la mise en évidence de *Spindles* au sein de *patterns* de coma qui n'étaient pas, à proprement parlé, des *Spindles-coma*.

Hansotia, 1981

Certaines études ont apporté des résultats contradictoires. Dans cette population de 370 comas³⁶⁰, ce *pattern* n'avait été observé que dans 5,7% des cas. Il n'était spécifique d'aucune étiologie, ne s'associait pas à des signes cliniques particuliers. Au niveau anatomique, les lésions étaient plus fréquentes dans le noyau thalamique centro-médian et le mésencéphale mais sans lésion pathognomonique. Enfin, il ne possédait pas de valeur pronostique.

Rumpl, 1983

Une autre population de 80 cas de coma (par traumatisme crânien avec dysfonction clinique du tronc cérébral) a été décrite par des enregistrements effectués dans les 12 jours suivants

l'agression³⁵⁹. La durée de coma était de plus de 7 jours et l'apparition d'une ouverture des yeux était fréquente dans les 3 premières semaines. Les *Spindles* étaient caractérisés comme suit :

« Special attention was paid to spindle activity, which was classified as 'typical' and 'atypical.'

'Typical' spindles (TSP) were easily recognizable well organized widespread bursts of 12-14 c/sec activity.

'Atypical' spindles (ASP) were of lower frequency (6-11 c/sec), or of distorted form and sometimes hardly separable from superimposed fast activity. Both types of spindle were generally accompanied by diffuse slowing. »³⁵⁹

Les patients avec une bonne évolution présentaient tous des *Spindles* mais ils étaient atypiques dans 8% des cas seulement. En cas d'évolution vers un handicap modéré, sévère (incluant les états végétatifs) et le décès, les *Spindles* étaient présents dans 90%, 61% et 56% des cas respectivement. La proportion de *Spindles* atypiques augmentait avec la gravité du pronostic et avec la baisse de la prévalence totale des *Spindles*. Notamment, plus les EEG étaient réalisés chez des patients avec un coma prolongé, moins les *Spindles* étaient fréquents (30% au total pour les EEG au-delà de 2 jours, contre 91% dans les premiers jours) et moins les EEG présentaient d'épisodes « d'éveil neurophysiologique ». Pour observer une valeur pronostique, il fallait séparer les patients de manière complexe en fonction d'atteinte primaire ou secondaire, selon des considérations anatomo-cliniques qui ne sont plus applicables.

De manière pragmatique, ce résultat pourrait expliquer la prévalence très variable entre les études précédentes : elle serait liée d'une part aux différences de morphologie mais aussi aux différences de délai d'enregistrement par rapport au début du coma. Il est possible que la prise en compte de *Spindles* atypiques ait fait indirectement perdre une partie de la valeur pronostique à la présence ou l'absence de *Spindles* (s'ils sont trop instables pour être morphologiquement retenus). La perte de la fréquence Sigma des *Spindles* dans les analyses spectrales prolongées pourrait aussi expliquer pourquoi les EEG deviennent plus monotones.

Hulihan, 1994

Le statut pronostique des *Spindles* a été plus récemment étudié dans une population de 14 patients en coma post-anoxique³⁶¹ : leur présence sur des EEG systématiques sans polysomnographie était plus fréquente en cas d'état stuporeux (début de réveil, donc possible ouverture des yeux, prévalence = 6/8) que de coma (prévalence = 3/9).

Au niveau pronostic, elle n'était pas systématiquement en faveur d'une évolution favorable mais leur absence était associée à une mauvaise évolution probable quand elle s'associait à un

rythme de fond altéré. En effet, 100% des patients qui se sont réveillés avaient des *Spindles* mais aussi 60% des patients décédés.

Études récentes après la définition du Minimally Conscious State

Dans l'état UWS/VS, l'étude de la prévalence des *Spindles* a été rendue difficilement comparable entre les études par les adaptations de la bande de fréquence d'étude⁸⁷. Ils étaient par exemple fréquemment retrouvés chez certains auteurs (jusqu'à 55% mais sans valeur pronostique propre³⁵⁸) alors que d'autres études n'en mettaient jamais en évidence⁶².

La valeur pronostique des *Spindles*, y compris pour des patients recrutés entre 1 et 12 mois du début du coma, était retrouvée dans une étude récente³⁴¹. Elle était associée à un nombre total de *Spindles* supérieur à 10 sur 24h avec une fréquence normale plutôt que lente. Le pronostic était d'autant meilleur que ce nombre était supérieur à 100.

Comme on le voit, les résultats de l'étude des *Spindles* pour le pronostic sont hétérogènes : ils ne suffisent en général pas à définir un bon pronostic par leur simple présence s'ils sont peu nombreux³⁴¹ sauf par effet synergique en cas de présence de sommeil paradoxal³⁵⁸. Cela conduit à relativiser le poids pronostique individuel de ce marqueur. Il doit en fait être considéré dans une optique de fonctionnalité thalamo-corticale globale, compatible avec les théories du mesocircuit^{24, 49}. Cela pourrait expliquer que l'association des *Spindles* avec d'autres marqueur de fonctionnalité corticale (sommeil paradoxal) soit associée à de meilleures évolutions cliniques.

c. Pattern alternant et microarchitecture polysomnographique dans le coma

Introduction du Cyclic Alternating pattern : Evans, 1995

En 1995, une équipe londonienne a rapporté l'étude de 154 patients (âge moyen = 27 ans, entre 3 et 72 ans, incluant 113 hommes) dans les 7 jours faisant suite à un traumatisme crânien grave³⁶². Des EEG de 30 à 60 minutes étaient associés à une polygraphie pour rechercher une association de signes neurophysiologiques en faveur de courtes périodes de sommeil dans une optique pronostique. Le suivi clinique était systématique à 3 mois puis prolongé en cas de sortie du coma entre 6 mois et 7 ans (moyenne = 21,5 mois). La méthodologie d'acquisition est originale car elle semblait être tout à fait adaptée à l'état initial du patient, ses premières réactions spontanées et sa réactivité après les premières stimulations, comme indiqué dans cet extrait :

« The recording methods were designed to provide an assessment of the physiological state of the patient coincident with the clinical assessment and were therefore not prolonged, lasting between 30 and 60 minutes. The traces were always observed during the recording by the same electroencephalographer (BME). Particular

care was taken to ensure that the patient achieved the highest level of general arousal possible by stimulation of varying degrees of severity from calling the name to deep pain; the effects of this on the EEG polygraph were noted. Changes in the level of arousal, either spontaneous or after stimulation, were identified from the EEG and polygraph. Activity was considered to be related to arousal if it could be produced, altered, or when spontaneously present, reproduced, by stimulation given at the lower arousal levels. » 362

Une telle méthodologie rend difficile l'extrapolation des résultats à d'autres équipes voire à d'autres expérimentateurs. Les auteurs mettaient toutefois en avant sa similitude avec l'examen clinique réalisé au cours d'un score de Glasgow, avec une information pronostique propre.

La classification était configurée comme suit : 1 = tracé d'éveil avec alpha sur un hémisphère ; 2 = tracé *sleep-like* avec des K-complexes réactionnels à une stimulation, des *Spindles* spontanés n'étaient pas inclus ; 3 = tracé présentant une activité phasique reliée à un éveil spontané anormal incluant des modifications de l'EEG ; 4 = tracé présentant une activité phasique reliée à un éveil spontané anormal sans modification de l'EEG ; 5 = tracé sans activité spontanée d'éveil.

Le groupe 1 présentait les signes d'éveil de plus haut niveau mais leur pronostic n'était pas le plus favorable du fait de la sévérité des lésions provoquant l'asymétrie qui – par engagement secondaire – ont pu expliquer une évolution fatale dans 55% des cas.

Les patients des groupes 2 et 3 avaient un pronostic favorable (avec 93% et 75% de bonne évolution et 0 à 10% de mauvaise évolution définie par le décès ou un état végétatif, respectivement). La très bonne évolution du groupe 2 peut être en lien avec l'âge moyen des patients (15 ans), faisant suspecter une capacité de récupération supérieure après des lésions d'expression transitoirement grave, par contusion du tronc cérébral par exemple.

Au contraire, les groupes 4 et 5 étaient associés à un état végétatif persistant ou au décès dans la majorité des cas mais avec une valeur pronostique restant incertaine dans le groupe 4 (57% d'évolution défavorable avec encore 29% d'évolution favorable) alors qu'elle est radicale dans le groupe 5 (89% d'évolution défavorable avec une seule bonne évolution). L'association de l'EEG et de la polygraphie était plus performante que le score de Glasgow pour réaliser ce pronostic. Cette discordance s'explique notamment du fait de la sévérité clinique des patients du groupe 3, malgré une évolution favorable prédite par l'EEG. La présence de *Spindles* a été observée dans le groupe 4 et dans le groupe 5 sans qu'ils aient l'évolution favorable attendue.

Cette activité phasique EEG, motrice et liée aux fonctions autonomiques intervenait dans un intervalle de moins de 60 secondes et était rapportée comme un *physiological arousal cycle*. Voici la description qui en est faite :

« Polygraphic information was essential to distinguish this group from groups 4 and 5. Changes in arousal were accompanied by increases in beat to beat heart rate, respiration rate, and muscle activity, which could be phasic or irregular, and were often exaggerated, with changes in heart beat of up to 100 beats/min within a few seconds. »³⁶²

On peut noter que cette définition remet en avant la composante de réactivité végétative du score de coma de Jouvét¹⁷⁵, qui était la moins utilisée en pratique courante. La composante ECG apparaissait comme la plus discriminante pour mettre en évidence les profils de *abnormal spontaneous arousal activity* mais l'association à des changements EEG était requise pour s'assurer de la classification dans le groupe 3 (et non 4), et donc d'un pronostic favorable.

Au total, ce rythme, enregistré ici sur une courte période grâce à l'évaluation continue par un spécialiste pourrait être commun à l'initiation du sommeil et au coma. La réactivité EEG du groupe 3 est rapprochée du *pattern* alternant cyclique déjà popularisé par Terzano dans les années 1980³⁵⁵ mais qui peut aussi être rapproché de la description biphasique faite en 1968³³⁸ ou des descriptions du *changeable pattern* ou *alternating pattern*^{178, 363}. Ce même aspect sera encore utilisée dans des études plus récentes comme nous allons le détailler ci-dessous.

Étude récente à la phase subaiguë : Valente, 2002

Cette étude de cohorte italienne est importante car c'est elle qui a décrit les cas de sortie de coma les plus proches, dans leur histoire naturelle, de notre population³³⁹.

Principes méthodologiques originaux et leurs limites

Les auteurs ont décrit les aspects EEG précoces et l'évolution parallèle à l'éveil d'une population composée de 24 patients (âge moyen = 41 ans, entre 16 et 74 ans, 19 hommes) après un coma traumatique initialement grave (score de Glasgow à l'admission ≤ 8). Les évaluations avaient lieu dans un délai de plus de 24h après l'arrêt de toute sédation et entre 7 et 14 jours du coma initial. Toutefois, le point critique de cette étude résidait dans l'absence de standardisation de la gravité clinique lors de l'inclusion. En effet, 11 patients sur 24 avaient des scores de Glasgow ≥ 10 (donc en état MCS/CMS avec les items E = 4 probable et au moins M = 3 et V = 3 ou un des deux items au-dessus, ce qui correspond à des signes de fonctionnement cortical). Parmi eux, 3 patients étaient même cotés Glasgow 15 donc sans aucun enjeu pronostic. Bien qu'une analyse de sous-groupe soit conduite en excluant les patients ayant un score de Glasgow à 15, les résultats principaux indiqués par la suite les incluaient.

Dans une optique ouvertement circadienne, les auteurs ont fait l'hypothèse d'une forte dispersion du sommeil sur le nyctémère par un effet lésionnel propre ou par la désorganisation du sommeil propre à la prise en charge en réanimation avec perte des synchroniseurs sociaux qui peut rendre les stades classiques difficilement interprétables même sans lésion cérébrale³⁴⁴.

Cela a justifié d'utiliser des polysomnographies de 24h avec un montage EEG simple de 5 électrodes pour établir une classification en 5 stades qui était décrite comme suit :

« In increasing order of sleep organization complexity:

1. Monophasic: continuous low voltage theta–delta activity

2. Cyclic alternating pattern (CAP): absence of sleep elements in the presence of recurrent abnormal spontaneous arousal activity. The term CAP was used here because the cyclic alternation between two types of activity resembles that of the CAP (...). In the present study, the term indicates a pattern where epochs characterized by low-voltage theta activity alternate with epochs with bursts of high-voltage monomorphic delta waves

3. Rudimentary sleep: presence of rudimentary NREM sleep elements (K-complexes and/or spindles)

4. Non-rapid eye movement (NREM): presence of well-structured elements of NREM sleep

5. Rapid eye movements (REM): presence of REM sleep elements (REMs and saw-tooth waves) alternating with NREM sleep. »³³⁹

En cas de changement d'état au cours des 24h, le score de l'élément le plus organisé était retenu. Bien que les auteurs se soient assurés ainsi que la meilleure période du nyctémère était bien reconnue, il n'y avait pas donc d'évaluation stricte de la dynamique de l'EEG sur les 24h.

De plus, nonobstant sa pertinence empirique, ce classement ordinal des stades n'était pas classique chez les autres auteurs lors de la publication. Elle laissait par ailleurs une part non négligeable à l'interprétation du fait de l'usage de jugements de valeurs car il n'était pas clairement décrit à partir de quand une figure de sommeil conduisait à passer du stade *rudimentary* au stade *well-structured*.

Résultats

Les auteurs ont retrouvé une relation entre la présence de figures physiologiques du sommeil, même altérées (REM et non REM), et une évolution favorable évaluée à au moins un an. Les groupes 1 et 2 ne présentaient que des évolutions vers le décès ou l'état végétatif, ce qui est en contradiction avec les résultats sur la réactivité d'éveil mesurée par Evans avec des aspects de *cyclic alternating patterns*³⁶².

Dans le groupe 3, on notait toujours une évolution vers un réveil avec handicap sévère. Le caractère pathologique des figures de sommeil était un marqueur de sévérité de l'atteinte cérébrale mais leur présence indiquait que les structures de l'éveil étaient respectées malgré des lésions par ailleurs sévères. Les groupes 4 et 5 étaient par contre marqués par une évolution favorable dans 87,5 et 83,3% des cas, respectivement.

La valeur prédictive positive totale de la présence de figure de sommeil (groupe 4 et 5) pour la survie était donc de 100% et pour une bonne évolution fonctionnelle (aucun handicap ou handicap modéré) de 86%. En plus de cette forte relation aux figures de sommeil, il est notable que l'évolution clinique était associée en univariée à l'âge et au score de Glasgow lors de l'évaluation polysomnographique mais pas au score de Glasgow initial ni aux caractéristiques scannographiques.

En analyse multivariée, la présence de figures de sommeil restait indépendante des facteurs confondants et elle était notamment supérieure au score de Glasgow concomitant, qui avait la courbe ROC la plus proche.

Au final, les nombreux biais méthodologiques liés aux critères d'inclusion justifiaient une confirmation sur une nouvelle cohorte, en utilisant les catégories modernes de classification clinique incluant le stade MCS/CMS mais en excluant les patients Exit-MCS pour plus de clarté.

d. Nouvelles approches et comparaisons multimodales

Reconnaissance automatique des figures de sommeil

Une des premières applications des techniques automatisées issues du *machine learning* a été proposée dès 2013 en utilisant les données EEG de 32 patients de Liège présentant un trouble de conscience chronique (dont 11 UWS/VS, 20 MCS/CMS et 1 patient *locked-in*, avec un délai moyen de 560 jours post-coma)³⁶⁴. Les EEG analysés duraient au minimum 9h mais la base de données était hétérogène avec une majorité d'EEG à haute densité et une minorité de polysomnographie à base densité.

La technologie du *Matching Pursuit* consistait en une forme d'apprentissage non-supervisée pour sélectionner des attributs du signal EEG considérés comme suffisamment différents pour être identifiés. L'expérimentateur n'est intervenu qu'après coup pour définir les limites de critères d'amplitude, de fréquence et de durée qui faisaient sélectionner certaines de ces identités remarquables comme des équivalents valables des figures de sommeil.

*« MP is a suboptimal solution to the problem of optimal representation of a function in a redundant dictionary. When used with dictionary of Gabor functions to decompose time series, it offers an **adaptive time-frequency parameterization** of the structures present in the analyzed signal.*

*We start by creating a **huge, redundant dictionary of candidate waveforms** for representation of structures possibly occurring in the signal. For the time-frequency analysis of signals we use dictionaries composed of sines with Gaussian envelopes, called Gabor functions, which reasonably represent waxing and waning of oscillations.*

From this dictionary we choose only those functions, which fit the local signal structures. This choice is based on a maximum inner product of the function and signal's residuum, left after subtracting the functions fitted in previous iterations.

Local adaptivity of the procedure is somehow similar to the process of visual analysis, where an expert tends to separate local structure and assess their characteristics. »³⁶⁴

Postulant que les figures de sommeil auront été identifiées comme des formes proches des définitions classiques chez les sujets sains, les auteurs ont été capables de reconnaître des formes d'ondes lentes ayant l'amplitude caractéristique du Stade N3, des *Spindles*, des K-complexes et des ondes Theta-Alpha-Beta.

Sans utiliser une classification par hypnogramme du signal disponible (9h), les catégories diagnostiques ont été associées aux paramètres suivants de marqueurs micro-structuraux de sommeil : les *Spindles*, les ondes lentes et une alternance entre des phases de sommeil lent léger ou profond ainsi que la variabilité des rythmes dans les 3 bandes étudiées.

L'association de ces marqueurs autorisait une classification dans 87% des cas. Il faut noter que, alors que l'ensemble de l'algorithme complexe de *machine learning* est accessible en ligne, l'extrapolabilité est limitée car un des principaux paramètres qui ressort de cette analyse est la variabilité des 3 rythmes mesurés. Or cette métrique n'avait pas de lien avec le sommeil et elle ne semblait pas être directement issue du *Matching Pursuit*. Enfin le critère de dichotomisation de la variabilité, pourtant fondamental pour parvenir à ce résultat de classification, n'était pas défini.

Machine learning pour scoring automatisé

Les deux méthodes alternatives aux difficultés conceptuelles rappelées ci-dessus ont été appliquées comme alternatives au *scoring* manuel par l'équipe de Schabus du groupe de recherche de Salzburg en Autriche. Leur recherche s'est focalisée en particulier sur les interactions entre sommeil et rythmes circadiens¹⁸⁸ mais elle sera traitée dans le chapitre consacré à l'analyse des rythmes circadiens par EEG dans le réveil du coma (Cf. en page 200). Nous allons nous concentrer dans le chapitre sur le sommeil à une seconde étude. Elle a proposé d'appliquer au contexte du trouble de la conscience une classification automatisée basée sur une technique innovante d'apprentissage par *machine learning*, comme alternative au *scoring* classique manuel⁸⁷.

Description de la méthode

Les patients présentant un trouble de conscience chronique étaient issus d'une population combinée de Salzburg et de Liège (18 patients UWS/VS et 17 MCS/CMS, âge moyenne = 45 ans, 24 hommes).

Sans entrer dans les subtilités mathématiques de leur analyse, ils ont effectué par « clusterisation de dendrogramme » une séparation forcée en 5 classes des EEG du sommeil de 26 sujets sains. Toutefois, il faut noter que ces enregistrements contrôles duraient seulement 8h donc comportaient peu de variance associée à l'état de veille et à ses artefacts. Une seule métrique était extraite de l'EEG, l'entropie de permutation. Les règles issues de ces *clusters* ont ensuite été appliquées à la classification des patients en deux étapes. Tout d'abord, dans une étude de population afin d'étudier les différences de groupe après moyennage selon le diagnostic (MCS/CMS *versus* UWS/VS *versus* Sains) et en fonction des paramètres externes (jour ou nuit) ou des stades de sommeil (N1, N2, N3, REM). Ensuite, les auteurs ont conduit une étude individuelle pour analyser la stabilité du sommeil réalisée par ce *scoring*.

Les résultats de cette classification étaient comparés à la période du jour ou de la nuit et au comportement. Ce dernier était résumé de manière ordinaire par l'information « yeux ouverts », « yeux fermés » ou « yeux alternativement ouverts ou fermés ». Malheureusement, cette information qui aurait dû être très pertinente n'était au final que peu exploitable du fait de la quantité importante de périodes non cotables (15% du temps de journée et 62% du temps de nuit par défaut ou absence du matériel infra-rouge). Par ailleurs, l'usage qui a été fait de cette information comportementale restait impropre à la mise en évidence de discordances entre ouverture des yeux et EEG. En effet, elle n'était que revue *a posteriori* pour confirmer (ou non) la classification faite par l'EEG : le sommeil ne pouvait par définition être trouvé que durant les périodes avec les yeux fermés.

La classification des sujets sains semblait optimisée avec les paramètres suivants : utilisation de l'algorithme *random forest*, valeur de Tau = 3 (plus sensible au N3), usage de 14 électrodes. On note une performance un peu inférieure pour la classification du sommeil paradoxal qui était optimale en incluant l'EOG pour le N2, l'EMG pour le sommeil paradoxal et Cz + C4 en EEG.

Application au sujets sains

Chez les sujets sains, l'entropie de permutation montraient des différences entre 5 groupes qui correspondaient au stade de vigilance en fonction de leur complexité (haute entropie de permutation, forte complexité du signal) avec un ordre attendu : veille > Sommeil paradoxal > N1/N2/N3 > N1/N2 > N2/N3 (ce dernier groupe étant également caractérisé par une faible variance spatiale de la valeur de l'entropie de permutation entre les électrodes). Ce résultat était en soi surprenant car, si la classification donne bien autant de classes que de stades à classer, elle aboutit à 3 classes qui regroupent plusieurs stades. Il existait d'une part un ordre contre-intuitif (on s'attendrait à ce que le *cluster* mixte de tout le sommeil non paradoxal ait une entropie de permutation inférieure au *cluster* du sommeil lent léger). D'autre part, il existait une

très faible variance entre les *clusters* sur la base de leur entropie de permutation moyenne (compris entre 0,884 pour la veille et 0,83 pour le sommeil lent le plus profond).

Application aux patients

Les patients MCS/CMS avaient une valeur d'entropie de permutation « de jour » assimilée à l'éveil supérieure à la valeur « de nuit » mais inférieure à la valeur de veille de sujets sains (0,869 *versus* 0,884). Durant la période « de nuit » (correspondant à tous les stades de sommeil), l'entropie de permutation est aussi inférieure à celle des sujet sains (0,843 *versus* 0,85). Les périodes les plus fortement assimilables aux périodes N2 des sujets sains étaient regroupées dans un *cluster* uniforme, avec une entropie de permutation basse (0.828) et une variance inter-électrode minimale.

Les patients UWS/VS se différiaient des MCS/CMS par une faible différence entre journée et nuit (à respectivement 0,857 et 0,852) correspondant à la faiblesse de l'amplitude circadienne de leurs fluctuations de vigilance.

La concordance entre la classification neurophysiologique et comportementale des patients était mesurée par un taux de concordance (maximum = 1). La valeur moyenne de concordance était de 0,66 en particulier du fait de la discordance observée pour 4 patients (concordance à 0,1) alors que 1 patients avait une forte concordance (0,87).

Ainsi, même au stade chronique, il n'existe pas de corrélation systématique entre EEG et ouverture des yeux : elle existait dans un sous-groupe mais était intermédiaire ou absente dans d'autres cas. Le palier conceptuel de la description des discordances entre comportement et neurophysiologie n'était pas franchi par les auteurs mais approché dans la discussion :

« (...) the overall performance is likely to be underestimated as wake prediction for an awake patient having eyes closed will be considered as a misclassification. In other words, performance estimates are rather conservative as false negatives are not always false. »¹⁸⁸

Mise à l'épreuve des marqueurs sommeil dans une comparaison multimodale

De Biase, 2014

Les auteurs proposaient de comparer la valeur de la polysomnographie de 24 heures avec les potentiels évoqués (auditifs précoces, somesthésiques et visuels) pour classer une population de 32 patients ayant un trouble de la conscience (âge moyen 53 ans) comprenant une majorité de UWS/VS (27/32, CRS-R moyenne = 4,9) et quelques patients MCS/CMS (5/32, CRS-R moyenne = 9)³⁵⁸. En termes de délai, la population était mixte, avec deux patients qui étaient encore dans la première année post-coma d'origine vasculaire (hémorragie intra-cérébrale) mais la moyenne de délai était de 4 ans.

La classification du sommeil était faite sur la base d'une acquisition polysomnographique sur 19 électrodes avec une polygraphie standard. La classification était réalisée manuellement par un seul expert mais en aveugle de l'état clinique des patients. Il est notable que la difficulté de classification « page par page » a été contournée d'une manière originale. La polysomnographie durait bien 24h, ce qui permettait de s'affranchir du risque de manquer une période de sommeil atypique en fin de matinée. Mais, si les 24h étaient bien totalement cotées (comme on le constate dans les figures), les résultats étaient analysés au regard de la mention que chacune des figures de sommeil a été présente au moins une fois durant les 24h. Ce point est d'ailleurs souligné comme une limitation dans la discussion :

*« (the expert) investigated the presence of sleep-wake cycle, sleep spindles, and K-complexes (indicators of nonrapid eye movement [NREM] sleep) and REM sleep. According to the American Academy of Sleep Medicine Manual for the Scoring of Sleep and Associated Events, **each sleep element** was classified as present, it was sufficient **one ultradian cycle**, and for REM sleep it had to be present at least once in 24 h. »*

« Another unresolved limitation is that at our time sleep stage criteria are undefined in DOCs, and therefore criteria need to be explicitly defined to establish sleep staging. »³⁵⁸

Ce choix pouvait se justifier dans l'optique d'une étude comparative avec les potentiels évoqués, qui sont eux-mêmes décrits comme un résultat ponctuel et dichotomique/ordinal. Mais il illustre aussi la difficulté de se fier à des règles valables dans cette population sans validation externe suffisante pour permettre une comparaison des résultats entre les études.

Leur principal résultat résidait dans l'absence de lien entre l'état clinique des patients et la plupart des critères (potentiels évoqués, figures de sommeil). On notait deux exceptions notables pour la présence de « au moins un épisode de sommeil paradoxal » (100% pour les MCS/MCS *versus* 15% chez les UWS/VS). De plus, le critère combiné de « présence simultanée de tous les éléments » était associé à une bonne évolution (100% pour les MCS/MCS *versus* 7% chez les UWS/VS). Les 3 potentiels évoqués et les critères « *Spindles* / K-complexes / présence d'un cycle » étaient beaucoup moins discriminants (55% de présence au minimum chez les patients UWS/VS).

En se basant sur les scores de CRS-R, les auteurs confirmaient dans l'analyse univariée que les scores de CRS-R étaient significativement plus élevés en cas de sommeil paradoxal (7 *versus* 5 si absence de sommeil paradoxal) et en cas de présence de tous les cycles (8,3 *versus* 4,8 si absence de tous les cycles). Malgré les arguments classiques de la littérature en faveur d'une valeur prédictive favorable des *Spindles*¹⁴, leur présence n'est pas en soi de bon pronostic et leur interaction avec la présence de sommeil paradoxal avait elle-même paradoxale. En effet, en cas de double présence (*Spindles* + Sommeil paradoxal), la CRS-R est était supérieure (8,3)

au *pattern* de double absence (5,2). Mais dans les cas d'absence de l'un ou de l'autre, la CRS-R était inférieure (jusqu'à 2,5 si le sommeil paradoxal était présent sans *Spindles*).

En tout état de cause, et malgré une méthodologie d'analyse du sommeil simple mais robuste (présence d'un seul élément de sommeil paradoxal et d'un seul fuseau), la performance était notablement plus haute que les potentiels évoqués classiques. La valeur des potentiels évoqués de latence tardive n'avait par contre pas été évaluée donc leur supériorité putative n'est pas exclue, bien qu'elle n'ait pas été constatée dans le groupe de trouble chronique de la conscience¹⁹⁸, malgré une bonne valeur pronostique à la phase aiguë de la MMN ²⁵³ et de la réponse P300²⁵⁴.

Forgacs, 2014

L'équipe de New-York a également proposé une démarche multimodale comparable²⁸¹. Les auteurs ont inclus une analyse d'EEG longue durée dans une approche neurophysiologique (sur des critères de repos) et d'imagerie fonctionnelle (IRM fonctionnelle d'activation et TEP au FDG) pour discriminer les patients en *locked-in syndrome* complet, c'est à dire ne présentant aucun signe comportemental de *Overt A-consciousness* mais des signes en IRM fonctionnelle d'activation en faveur d'une *Covert A-consciousness*.

La population totale comprenait 44 patients répondant aux critères comportementaux de 8 patients UWS/VS, 6 patients MCS/CMS « moins », 17 patients MCS/CMS « plus » (dont un qui ne répondait aux ordres qu'après administration de Zolpidem) et 13 patients Exit MCS (CRS-R la plus haute = 23). Ils avaient tous eu un EEG de 24h avec vidéo, une IRM fonctionnelle d'activation et un TEP au FDG. Le délai depuis le coma était compris entre 6 mois et 26 ans.

L'EEG de veille (*EEG backgrounds*) était décrit de manière qualitative en fonction de la composition spectrale (du plus rapide au plus lent), du gradient antéro-postérieur et de la symétrie (mais pas la réactivité). La meilleure période observée était retenue parmi des 4 catégories suivantes : *wakeful*, *mildly abnormal* (dans la première catégorie, il n'existait que 2 cas qui ont donc été combinés avec le deuxième groupe), *moderately abnormal* et enfin *severely abnormal*. La présence de figure de sommeil était décrite comme un marqueur indépendant.

La population analysée comprenait les 4 patients parmi les 26 sujets testés en IRM fonctionnelle d'activation qui présentaient un profil de *Covert A-consciousness*. Il n'y avait aucun patient répondant aux critères de UWS/VS après une évaluation spécialisée mais 3 patients MCS/CMS et un patient Exit MCS. Ces quatre patients avaient pour caractéristiques communes d'avoir un rythme de fond de l'EEG favorable et des *Spindles*.

Les patients MCS/CMS qui étaient aussi répondeurs lors de l'IRMf avaient des scores de CRS-R bas (donc étaient dans un état proche du LIS) : les patients avec peu d'atteinte motrice et un score de CRS-R élevé n'auraient *a priori* pas besoin d'une interface par IRM fonctionnelle

pour montrer qu'ils peuvent répondre aux ordres simples. A l'autre extrémité, malgré la difficulté à faire une évaluation comportementale à cause de l'atteinte motrice pour le patient Exit MCS, la raison justifiant l'emploi d'une interface cerveau-machine reste peu claire.

Le meilleur marqueur d'un état Exit-MCS était la présence d'un rythme de fond favorable, corrélée à la fixation neuronale de glucose en PET. Les aspects de sommeil les plus fréquents étaient, par ordre décroissant, les pointes vertex, les *Spindles*, le sommeil à ondes lentes et le sommeil paradoxal (non corrélés aux valeurs du PET).

La performance de l'EEG était meilleure que l'IRM fonctionnelle car cette dernière pouvait être impactée par les faux négatifs, eu égard à la difficulté de maintenir son attention pour les patients pendant toute la durée de la tâche. Au contraire, les critères neurophysiologiques étaient moins stringents puisque le seul constat d'un marqueur de sommeil ou d'une période de veille courte permettait de considérer le facteur « rythme de fond » ou « sommeil » comme présent (malgré une architecture du sommeil anormale chez tous les patients).

L'étude longitudinale de 11 patients sur 2 à 5 enregistrements ne permettait pas de définir un *pattern* évolutif clair dans le sens d'une amélioration tendancielle de l'EEG. La plupart des évolutions étaient positives. Il n'existait pas de cas de régression du tracé de veille mais des formes d'instabilité du tracé de sommeil (disparition de phases de sommeil lent ou de sommeil paradoxal). Les marqueurs microstructuraux (pointes vertex et *Spindles*) étaient les plus stables en test-retest.

Arico, 2016

Cette étude, qui a déjà été évoqué à propos de l'évaluation de la réactivité à la douleur (Cf. en page 149) portait sur un petit nombre de patients (14 sujets MCS/CMS ou UWS/VS précoces) ²⁹⁹. Les auteurs ont appliqué une classification de sommeil classique, sans adaptation de classes sur des polysomnographies de 24 heures.

Il n'y avait pas de relation entre la présence de ces figures de sommeil et le score de CRS-R, mais seulement avec les signes de fonctionnement cortical. Par contre, en termes de groupe de patients, les auteurs confirmaient le résultat classique, à savoir que les patients MCS/CMS avaient une meilleure préservation des cycles veille-sommeil et également des structures de sommeil (les 6 patients présentant au moins des *Spindles*, des K-complexes, du REM ou une association de ces marqueurs). De telles figures n'étaient observées que chez 3 patients UWS/VS sur 8. Ces patients UWS/VS avaient aussi une architecture de sommeil anormale avec plus de phase de N1 de transition. On peut s'interroger ici, vues les difficultés à coter le stade N1 pour les autres groupes de recherche, s'il ne s'agissait pas de phase de veille atypique avec des ralentissements.

La comparaison avec les potentiels évoqués Laser évaluant la voie spinothalamique montraient des résultats similaires entre les réponses N2/P2 et l'existence de structures de

sommeil, sans dissociation susceptibles d'apporter des informations pronostiques supplémentaires. Toutefois, cette étude ne comprenait pas d'analyse à long terme du pronostic dans les deux groupes malgré une inclusion exclusive de patients en phase de réveil précoce.

Rossi, 2014-2018

Dans une étude comparative de l'équipe de Milan²⁷², les auteurs avaient inclus les marqueurs de sommeil dans une hiérarchisation de la valeur diagnostique au sein des marqueurs suivants : potentiels évoqués (*per se* puis regroupés entre somesthésiques, visuels et auditifs i.e. les potentiels évoqués auditifs précoces du tronc cérébral et de la latence moyenne, MMN et P300), potentiels lents du vertex, EEG standard (score de Synek), analyse spectrale et marqueurs de sommeil. Le collectif était beaucoup plus significatif que dans les études précédentes (142 patients au total, donc 85 UWS/VS et 57 MCS/CMS, avec un délai moyen de 3 ans après le coma).

Le classement du sommeil a été réalisé en utilisant des données EEG de 18h et en suivant une classification revendiquée comme arbitraire et qui ne permettait pas de réaliser un hypnogramme complet. On note que le sommeil était retenu selon le comportement.

« 0 = undetectable EEG changes

1 = epochs of signal attenuation appearing as a predominant pattern

2 = brief epochs of signal attenuation alternating with sequences of slow activity, often including epileptiform transients

3 = epochs of delta sleep repeatedly occurring during the same recording

4 = long EEG epochs with a multiple pattern conceivably equivalent to different stages of slow-sleep, mainly occurring in the late evening and during the night. »

« Sleep was evaluated by means of the visual inspection of epochs characterised by regular breathing, a steady heart rate, and the disappearance of blink and EMG artefacts.»²⁷²

Les puissances absolues et relatives étaient calculées selon 4 bandes canoniques, en faisant des moyennes sur l'ensemble des électrodes puis par régions d'intérêt (fronto-central, pariéto-occipital, temporal et ligne médiane), sur la base de 5 minutes d'EEG après les stimulations douloureuses (sans artefacts EMG, avec les yeux fermés mais sans autres signes comportementaux de sommeil).

Cette puissance statistique supérieure leur a permis de mettre en évidence beaucoup plus de différences entre les deux sous-groupes de patients que De Biase et al. Les auteurs ont ainsi observé que plusieurs paramètres étaient significativement associés au diagnostic, à savoir : le score de Synek, la puissance relative de l'Alpha (supérieure pour les patients MCS/CMS dans toutes les régions), la puissance relative du Delta (inférieure chez les patients MCS/CMS en

fronto-centrale et pariéto-occipitale), la classification « sommeil », les potentiels évoqués visuels, les potentiels évoqués somesthésiques, la MMN, le P300 et les potentiels lents du vertex.

Le score de Synek était peu informatif en cas de classement dans le groupe 3 (prédominance de Delta et/ou présence de *Spindles*) car il regroupait un tiers des patients qui étaient presque équitablement répartis entre les deux classes diagnostiques. En dehors de ce cas, il semblerait que la validité démontrée pour les formes aiguës de coma perdure à distance du délai classique mais seulement pour les patients classés parmi les groupes extrêmes.

On peut aussi noter que la puissance totale du spectre n'était pas discriminante sauf pour l'étiologie (plus basse pour les patients post-anoxiques). La classification du sommeil était impossible chez 21 patients dont la moitié avait le score de Synek le plus péjoratif. Contrairement aux prédictions de Landsness, la plupart des patients UWS/VS avaient bien une cotation réalisable alors qu'un patient MCS/CMS présentait un *pattern* attendu comme spécifique de l'état végétatif. Elle était également associée à l'étiologie du trouble de conscience.

Au niveau des potentiel évoqués, la présence de réponses corticales primaires était associée au groupe MCS/CMS (toutes étiologies confondues) alors que le regroupement des réponses cognitives (MMN et P300) était associé aux patients MCS/CMS dans le sous-groupe post-anoxique seulement.

Les auteurs concluaient en faveur d'une valeur synergique de l'ensemble de ces paramètres pour classer les patients dans deux *clusters* qui discriminaient les patients les plus graves et les moins graves, sans recouper totalement les deux classes diagnostiques. La contribution de l'information fréquentielle était considérée comme faible mais il n'existait pas de hiérarchie claire de l'utilité des marqueurs ou une liste des marqueurs indispensables.

La même équipe a étudié plus récemment le décours polysomnographique sur toute la durée des 18h de tracé qui étaient évoquées dans l'étude de 2014³⁴² mais sans analyse comparative multimodale. Les résultats portaient sur 85 patients (dont 54 UWS/VS et 31 MCS/CMS, avec des délais moyens de plus de 3 ans). Cela constituait le plus grand collectif avec classification polysomnographique complète et c'est encore le cas à ce jour. L'échec de reconnaissance des figures de sommeil qui avait été constaté dans la première étude concernait ici 19 patients UWS/VS. Chez les 30 patients UWS/VS restant, seules les périodes de Stade N2 et N3 étaient quantitativement moins représentées que chez les patients MCS/CMS. Le stade N3 était le plus discriminant entre les deux groupes car il était le seul paramètre corrélé au score de CRS-R.

Ce résultat semblait en tout cas confirmer que le *scoring* de sommeil était faisable dans une majorité de cas chronique. Plutôt que d'adapter indéfiniment et sans consensus les scores à des situations extrêmes, la possibilité d'exclure certains patients de toute analyse de sommeil

réconcilie la littérature qui soutient que certains patients UWS/VS n'ont pas de cycles⁶², et elle assure une bonne comparaison entre les cohortes. Encore faut-il avoir assez de puissance pour s'autoriser la perte de 20% de sa population de base.

3) Dimension « Vigilance » : une lecture dynamique par l'hypothèse cyclique comme interprétation indépendante et descriptive des modifications de l'éveil

*« Even for experts, the vegetative state is a very disturbing condition. It illustrates how the two main components of consciousness can become completely dissociated: wakefulness remains intact, but awareness – encompassing all thoughts and feelings – is abolished. By wakefulness, I mean that patients in a vegetative state have sleep/wake cycles. At the times when they **seem** to be awake, their eyes open and sometimes wander. At other times they keep their eyes shut and **appear** to be asleep, although they may open them and stir when touched or spoken to. » In "Eyes open, brain shut." For Scientific American³⁶⁵*

Puisque nous sommes dans le domaine de l'apparence des cycles de veille et de sommeil, trouvons une nouvelle voie vers une autre description de cette réalité.

a. Étude physiopathologique des rythmes circadiens après une agression cérébrale aiguë

Le concept de rythme ultradien et de rythme circadien a été introduit en 1964 par Halberg en remplacement des notions *poly-phase* et *single-phase*. Le terme circadien a toutefois conservé la valence de rythme « endogène indépendante de l'effet des Zeitgebers »¹⁵¹.

Mécanisme d'altération des rythmes circadiens

Causes anatomiques possibles de leur abolition après agression cérébrale

L'absence de rythmicité circadienne au cours de troubles de vigilance pathologique (qu'elle soit aiguë ou chronique) peut être lésionnelle, si elle altère le générateur du rythme lui-même¹³⁹, des effecteurs hormonaux (telle que la glande pinéale pour la sécrétion de la mélatonine) ou encore des voies de transmission de l'information circadienne entre le noyau supra-chiasmatique et la glande pinéale. Cette transmission peut être altérée en cas de lésions du tronc cérébral ou de la moelle cervicale haute – la problématique circadienne étant bien connue dans la tétraplégie traumatique haute¹²¹ – dès lors qu'elles sont sur le trajet efférent du système sympathique responsable de l'innervation majoritaire de la glande pinéale depuis l'hypothalamus. Comme nous l'avons vu dans le chapitre anatomo-physiologique (Cf. en page 98), dans quelques cas, une voie accessoire de communication entre l'hypothalamus et la

pinéale, à travers le diencephale *via* la commissure habénulaire pourrait être responsable d'altération lésionnelle des rythmes circadiens, bien que cette voie ait peu été étudiée chez l'Homme¹³⁷. Un tel mécanisme a déjà été évoqué pour expliquer la discordance entre pic de mélatonine et sommeil dans un cas de traumatisme crânien sans lésion visible sur l'IRM³⁶⁶.

Toutefois, dans la plupart des cas, la perte des rythmes circadiens pourrait être en lien avec une sidération fonctionnelle. De ce fait, sa récupération ne fait pas nécessairement intervenir le concept de plasticité cérébrale comme c'est le cas pour expliquer certaines récupérations fonctionnelles après une lésion stratégique. En effet, bien que la mise en lumière constante ne soit pas implémentée lors des mesures en contexte pathologique, il est concevable l'ambiance lumineuse générée par la continuité des soins, en particulier en réanimation, crée spontanément un contraste trop faible entre jour et nuit pour constituer un « Zeitgeber » suffisant.

En effet, il a été démontré chez la souris que le rythme circadien peut être aboli durant plusieurs jours après exposition à une luminosité constante et chez l'Homme en cas d'exposition brutale à une lumière intense au moment du point de singularité du rythme (vers 5h du matin¹¹¹). Un tel mécanisme pourrait être en jeu, notamment avec les expositions lumineuses intenses requises par la surveillance pupillaire à toute heure du jour et de la nuit pour les patients cérébro-lésés instables. De fait, pour obtenir des mesures plus robustes sans supprimer les alternances jour-nuit de l'ambiance lumineuse des patients pour les raisons éthiques évoquées, il pourrait être acceptable d'éviter les pics nocturnes de luminosité au-dessus d'un seuil de *dim light melatonin onset* à 50 Lux¹²⁰.

Enfin, l'effet pharmacodynamique du propranolol doit être pris en compte pour les mesures faites chez les patients « en conditions réelles » puisque les bêtabloquants non cardio-sélectifs sont susceptibles d'empêcher la commande de la sécrétion de mélatonine par la pinéale *via* le blocage de la voie sympathique^{120, 122}.

Facteurs étiologiques

L'étiologie de la lésion cérébrale pourrait avoir un rôle dans le respect ou non des rythmes circadiens. En effet, au sein d'une population de 5 patients UWS/VS avec mesure de la température sur 2 jours, l'étiologie traumatique semblait être associée à la conservation du rythme circadien³⁶⁷. Un résultat similaire a été observé dans une autre étude avec des patients MCS/CMS³⁶⁸ évalués par une actimétrie durant 4 à 9 jours : une variation circadienne de l'activité n'a été observée que pour les patients MCS/CMS de cause post-traumatique. Ce facteur étiologique a toutefois été jugé très faible dans une étude récente plus large menée par des mesures actimétriques sur 55 patients ayant un trouble de conscience¹²⁴.

Corrélations anatomo-cliniques

Peu d'études se sont intéressées à associer ces observations comportementales (actimétrie/température) et biologiques à des lésions morphologiques : aucun auteur n'a conduit

cette analyse de manière systématique et la plupart ne précisait pas même si ce point anatomique a été un critère d'inclusion ou d'exclusion, sauf dans deux cas où les lésions hypothalamiques³⁶⁹ ou des relais de commande de la sécrétion de mélatonine au niveau du tronc cérébral¹²⁵ ont été exclus.

Médiation physiopathologique entre l'effet des rythmes circadiens et le fonctionnement cérébral

La physiopathologie de l'effet délétère de l'altération des rythmes circadiens sur la lésion cérébrale pourrait être médiée par l'effet modulateur de la plasticité synaptique par les rythmes circadiens³⁷⁰, l'excitabilité corticale³⁷¹ ou sur le système inflammatoire³⁷². Il faut aussi prendre en compte le fait que, en cas de stimulation lumineuse et bien conduite, une part de l'effet rapide sur la vigilance observé chez des patients UWS/VS³⁷³ pourrait être liée à la capacité de la lumière intense à activer (comme démontré en IRM fonctionnelle) un large réseau occipito-pariétal relié aux réseaux neuronaux de l'éveil¹⁴⁸, concomitamment à la chute induite de mélatonine.

Par ailleurs, on pourrait évoquer un effet antioxydant indirect lié à la sécrétion normale de mélatonine, comme le suggère des études sur l'infarctus cérébral en clinique³⁷⁴ ou dans les modèles animaux³⁷⁵. La relation avec les aspects cognitifs du réveil de coma pourrait par exemple être relié à la cyclicité du processus de *long term potentiation* en agissant sur le signal de transduction cAMP–MAPK–CREB³⁷⁶.

A l'échelle individuelle, il est actuellement impossible de définir quel est le mécanisme qu'il faudrait corriger à un moment donné de la physiopathologie de la lésion cérébrale, mais on peut postuler que l'ensemble des mécanismes cellulaires et tissulaires indiqués ci-dessus pourraient être optimisés par une récupération des rythmes circadiens ou du sommeil et, *a fortiori*, par leur récupération synergique en enclenchant un cercle vertueux de retour à une auto-organisation physiologique.

b. Données existantes chez les patients comateux ou ayant un trouble de conscience prolongé

L'analyse de la vigilance en rapport aux variations nyctémérales (considérant l'environnement) et circadiennes (considérant l'intégration effective de l'environnement dans le fonctionnement endogène) est un champ d'investigation majeur de notre projet. En effet, les influences des facteurs extérieurs au patient sur le cycle de vigilance n'ont pas été analysées sous l'angle d'un effet sur la synchronisation circadienne. Une seule étude a évalué le rôle des cycles nyctéméraux « jour/nuit » sur l'EEG des patients ayant un trouble de conscience¹⁸⁸. Ces cycles ont aussi été évoqués pour rendre compte les fluctuations d'activité comportementale³⁴¹ mais sans en analyser le déterminisme endocrinologique.

Il faut noter qu'une baisse de la sécrétion de la mélatonine dans le cadre d'une atteinte lésionnelle des rythmes circadiens n'est pas spécifique aux troubles de conscience. Dans une étude systématique de leur prévalence dans les suites d'un traumatisme crânien non grave, certains auteurs ont constaté une baisse allant jusqu'à 40% de la production de mélatonine au cours de la nuit, avec un retard de sécrétion allant jusqu'à 1h30³⁷⁷.

Pour les patients en état de coma aigu

Des résultats conflictuels ont été publiés sur de petites cohortes en utilisant les mesures de mélatonine³⁷⁸⁻³⁸⁰ ou de cortisol^{381, 382}. Les rythmes circadiens ont été observés dans certains groupes^{378, 379, 381} mais étaient absents pour d'autres auteurs³⁸⁰. Toutefois, ces études utilisaient souvent un faible nombre de mesure^{378, 382} avec une seule hormone^{378, 381}. Les critères d'inclusion étaient aussi hétérogènes (par exemple avec l'inclusion de traumatismes crâniens non sévères sous sédation³⁷⁹).

Il faut aussi noter que ces études n'ont pas inclus de contrôle ou de mesure des variations lumineuses alors que les pics de lumière lors des soins nocturnes pourraient être une cause de perte de rythme circadien de mélatonine. De plus, la méthodologie de mesure du caractère significatif de la variation mesurée peut rendre certains résultats critiquables³⁷⁹. En effet, la méthode de référence est la concordance de la courbe avec une forme sinusoïdale de période 24h (*cosine waveform analysis*¹²³) qui n'a pas toujours été appliquée dans ce contexte. Enfin, ces études ne se sont pas toutes concentrées sur les patients dont le pronostic de réveil était en question (forme grave d'agression cérébrale sans réveil à l'arrêt des sédations) pour voir dans quelle mesure le respect des rythmes circadiens pourrait être un facteur de bon pronostic.

Chez les patients UWS/VS

Dans cette population, une étude a observé une absence d'augmentation progressive du taux de mélatonine plasmatique au cours du début de nuit³⁶⁹, sans toutefois que l'analyse ne soit complétée sur les 24h, ce qui auraient éliminé un pic en retard ou en opposition de phase. Dans cette expérience, la sécrétion de mélatonine était équivalente en moyenne à celle des sujets contrôles mais avec une perte de sensibilité des patients UWS/VS à la stimulation lumineuse, car elle ne bloquait plus la sécrétion de mélatonine.

Comparaison entre patients UWS/VS et MCS/CMS

Analyse circadienne comportementale

La principale étude dans ce domaine a été réalisée en mesurant des CRS-R de manière répétées durant une évaluation de 13 semaines dans une population de 7 patients UWS/VS et 12 patients MCS/CMS avec un délai de plus de 3 ans depuis le coma³⁸³. Toutefois, il ne s'agissait pas de mesures répétées de la CRS-R sur un nyctémère mais des moyennes faites

pour toutes les CRS-R d'un patient et entre les groupes de patients selon les horaires collectés de passation :

« CRS-r administration was once a week in phases A (in the morning the first week and in the afternoon the second week); in phases B, it was administered in the morning and afternoon at the beginning and end of the week. »³⁸³

Les auteurs constataient que les meilleurs scores étaient obtenus le matin. Les patients UWS/VS avaient 30% de chance d'être classés comme MCS/CMS en cas d'évaluation matinale. La question étant : est-ce qu'une preuve de fonctionnement cortical aussi rare et aussi tardive dans l'évolution a une valeur pronostique ou doit être intégrée à notre évaluation du patient ?

Par ailleurs, ce résultat était en contradiction avec la tendance observée dans une étude par actimétrie au cours de laquelle les fluctuations semblaient être supérieures vers 16h¹²⁴. Les auteurs suggéraient donc au contraire de faire l'évaluation comportementale à cette période du nyctémère pour maximiser les chances d'avoir accès au meilleur contenu de conscience.

Le consensus actuel propose de réaliser au moins 5 évaluations de la CRS-R afin de tenir compte d'existence de ces fluctuations comportementales³⁸⁴. En effet, avec une seule évaluation, le risque d'erreur par la CRS-R est de 36% soit comparable aux erreurs diagnostiques observées en absence de CRS-R systématiques³⁸⁵. Au-delà de 4 évaluations, les risques d'erreur de diagnostic baissaient fortement. Toutefois, les auteurs n'allaient pas jusqu'à recommander un même horaire de passation de la CRS-R pour tous les patients, dans la mesure où certains pourraient être en opposition de phase avec la population de Cortese et al. comme cela a été observé par actigraphie.

Analyse circadienne par actigraphie : Cruse, 2013

Cette comparaison a été menée dans plusieurs études. La plus large a utilisé l'actimétrie chez 55 patients ayant un trouble de la conscience de toutes étiologies¹²⁴ mais avec un délai très hétérogène entre l'enregistrement et la date de la lésion cérébrale (de 1 mois à 24 ans). Sous réserve de cette limite, alors que ces deux catégories de patients étaient supposées avoir retrouvé un cycle veille-sommeil (par opposition aux patients comateux), l'actimétrie ne montrait pas de *pattern* circadien qui pouvait faire évoquer un cycle veille-sommeil systématique chez les patients UWS/VS comme le veut la définition de 1994¹⁸¹ et même chez les patients MCS/CMS comme le voudrait l'extrapolation de l'étude de Landsness⁶². L'abolition du rythme circadien « moteur » était seulement plus fréquente chez les patients végétatifs et était prédite par les scores moteurs et visuels de la CRS-R.

On peut par ailleurs considérer que l'analyse « chronobiologique » proposée dans le travail de Cologan et al. (Cf. en page 174) était une forme de pseudo-actimétrie basée sur la polygraphie et les artéfacts EEG pour définir des patterns de veille et de sommeil³⁴¹.

Analyse circadienne par température : Blume, 2017

Plus récemment, une analyse de température corporelle sur 6 jours chez 18 patients ayant un trouble de conscience a été publiée³⁷³. Contrairement aux données actimétriques, un rythme circadien a été observé chez tous les patients avec un écart allant de 23.5 à 26.3 h, indépendamment de leurs performances comportementales globales sur la CRS-R. La déviation du rythme des patients par rapport au rythme circadien normal était corrélée à la valeur totale de CRS-R mais aussi à la valeur du sous-score « Éveil ». Chez 8 patients, la mesure a été conduite avec une ambiance lumineuse normale puis avec une stimulation lumineuse plus intense : parmi eux, 3 patients UWS/VS ont été significativement améliorés au point de passer dans la catégorie clinique supérieure.

Analyse circadienne par EEG : Wislowska, 2017

Originalité méthodologique

Dans ce travail réalisé sur la même population déjà décrite (Cf. en page 187) comportant des patients chroniques issus de Salzburg et de Liège, les EEG ont été analysés en terme d'amplitude de différence « jour – nuit » pour une association de marqueurs neurophysiologiques¹⁸⁸. La principale limite de cette étude résidait dans l'absence de mesure précise et continue de la luminosité, qui a été remplacée par une mesure des périodes avec lumière et sans artéfacts (entre 8h et 20h) par comparaison avec les périodes de nuit (entre 23h et 5h), en excluant les phases de transitions (alors que l'état des patients lors de la réactivité au changement d'environnement est une question en elle-même). De plus, les auteurs faisaient l'hypothèse, sans la vérifier *a priori*, que la variation nyctémérale était une exacte approximation de la relation de phase avec la luminosité d'un rythme circadien endogène.

Les paramètres dont la répartition était étudiée entre les périodes (jour *versus* nuit) et entre les diagnostics (UWS/VS *versus* MCS/CMS *versus* Sains) étaient l'analyse spectrale, la complexité de l'EEG et les oscillations *sleep-specific*. L'analyse spectrale était estimée par un ratio « Hautes fréquences/Basses fréquences » (cut-off à 8Hz) et le ratio « Alpha/Theta ».

Effet du diagnostic

Les dérivations frontales, centrales et pariétales étaient concernées par ces différences nyctémérales, avec une prédominance des rythmes rapides en journée dans le groupe « sains » (sur toutes les électrodes de la ligne médiane, pour les deux ratios) et dans une moindre mesure dans le groupe MCS/CMS (sur toutes les électrodes de la ligne médiane pour le ratio « Alpha/Theta » et sur Pz seulement pour le ratio « Hautes fréquences/Basses fréquences »)

mais pas dans le groupe UWS/VS. Ces constats étaient objectivés par une différence de groupe significative pour l'amplitude « Jour *versus* Nuit » avec le ratio « Hautes fréquences/Basses fréquences ».

La complexité de l'EEG était estimée par l'entropie de permutation. A l'échelle du groupe, cette mesure était plus basse la nuit que la journée (ce qui serait exploré par la suite dans une l'étude dédiée déjà citée⁸⁷) pour les sujets sains et les MCS/CMS mais pas chez les UWS/VS. Il existait aussi des différences entre les périodes d'ouverture des yeux (l'entropie de permutation étant supérieure à la fermeture des yeux). Mais cette analyse a été faite dans un sous-groupe et avec une trop grande durée d'analyse non interprétable ce qui rend les conclusions incertaines.

Enfin, les oscillations « sleep-specific » étaient définies comme les ondes lentes et les *Spindles* associés aux oscillations cortico-thalamiques du sommeil. Les *Spindles* ne présentaient pas de différence significative entre les groupes en dehors d'une corrélation positive entre leur quantité sur Pz et le score de CRS-R. Les ondes lentes ne présentaient pas de différence entre jour et nuit dans les groupes UWS/VS ou MCS/CMS, contrairement aux sujets sains. Malgré la limite méthodologique liée à au groupe contrôle (seulement 8 heures de nuit enregistrées donc sans information sur la répartition de somnolence possible durant la journée), on peut noter ici deux résultats qui pourront être confrontés à notre méthodologie. Tout d'abord, l'asymétrie réduite entre les ondes lentes était un marqueur d'ondes lentes compatibles avec du sommeil. De plus, la tendance attendue pour une baisse des ondes lentes à la veille est inversée chez les patients cérébro-lésés (plus d'ondes lentes « de veille » la journée, possiblement d'origine lésionnelle) par rapport aux sujets sains (plus d'ondes lentes « de sommeil » la nuit).

En intégrant ce résultat à l'analyse de la complexité, on constate donc que les patients ont des ondes lentes plus complexes en journée. Il ne s'agit pas des marqueurs de sommeil. En définissant cette nouvelle entité, les auteurs ne vont pas jusqu'à leur faire tenir un nouveau rôle, indiquant seulement :

« Our results add to these findings by indicating that the reactivity of these EEG frequencies to a circadian Zeitgeber, namely light, is also different across clinical entities. »¹⁸⁸

Au total, aucune de ces mesures ne permettait de faire de prédiction à l'échelle individuelle sur le diagnostic des patients, ce qui contribuait encore à infirmer la stricte séparation entre UWS/VS et MCS/CMS proposée auparavant⁶².

Étude pronostique

L'étude pronostique proposée était hautement hétérogène : elle mélangeait des patients chroniques jusqu'à 20 ans et des patients subaigus à 1 mois, ayant des délais de suivi

excessivement variables (de 1 mois à plus de 10 ans !) avec des critères de jugement difficiles à comprendre (les MCS et les Exit-MCS sont dans le même groupe évolutif). De ce fait elle ne permettait pas de mettre en évidence autre chose que des tendances (tendance à une plus haute entropie et un plus haut ratio « Alpha/Theta » en cas d'évolution vers MCS ou Exit-MCS). Seule la densité de *Spindles* semblait être un paramètre pertinent pour séparer tous les groupes.

Mesure circadienne du comportement d'ouverture des yeux

La description comportementale de périodes d'ouverture et de fermeture circadienne des yeux dans l'état végétatif a donné lieu à des travaux électrophysiologiques pour en confirmer le corrélat EEG. Mais ces études n'étaient pas homogènes quant à la définition comportementale de l'ouverture des yeux. Une description a été faite avant la catégorisation de du MCS/CMS ce qui les rend souvent inopérantes³⁵³.

Plus récemment, certains auteurs ont rapporté avoir fait un enregistrement vidéo prolongé^{62, 341}. Toutefois, ils ne l'ont pas utilisé comme une variable indépendante mais ne l'ont envisagé que comme une confirmation de l'existence ou non de périodes de sommeil. D'autres auteurs en signalaient l'usage dans leur méthodologie mais sans rapporter aucun résultat²⁸¹. D'autres enfin ont essayé de les analyser mais ont alors rapporté des performances techniques trop faibles pour en tirer une conclusion⁸⁷. Dans une analyse de sous-groupe de petit effectif (les seuls cas interprétables dans l'essai d'enregistrement fait à Salzburg¹⁸⁸), il était noté que l'entropie de permutation étant supérieure à la fermeture des yeux. Mais le rythme circadien de l'ouverture des yeux n'était pas rapporté.

Interaction avec les génotypes définis par analyse génétique

Une équipe italienne a étudié dans deux publications successives le rôle du polymorphisme de PER3 (allèle PER3^{5/5} présent à l'état homozygote dans environ 10% de la population) dans une population de patients ayant un trouble chronique de conscience pour étudier son interaction entre les données neurophysiologiques (et notamment polysomnographiques ⁹⁴ avec la sévérité clinique mesurée par la CRS-R. Dans une seconde étude, les auteurs ont rajouté deux dimensions d'analyse dans l'interaction : l'évaluation morphologique en IRM 3 Teslas de structures clé « du sommeil » et une évaluation fonctionnelle de ces mêmes régions d'intérêt en TEP au FDG³⁵⁶.

Effet clinique du génotype PER3

Le résultat principal est issu de la première publication⁹⁴. Le collectif était constitué de 71 patients (UWS/VS = 62%, avec une majorité de cas vasculaires à 63%, masculin à 58% et avec un âge médian de 45 ans). L'état de sévérité initial était certain (GCS médian en aigu à 3, maximum à 10). Il s'agissait d'évaluation tardive (délai médian à 4 ans, minimal à 2 ans).

La population PER3_{5/5} représentait 13% du total. Pour rappel, ce génotype est associé à une tendance à accumuler plus rapidement une pression homéostasique de sommeil importante, puis à la dissiper plus vite (chronotype « du matin »). Elle n'était pas significativement différente quant à ses caractéristiques démographiques des autres génotypes. Les seules différences significatives concernaient les scores cliniques. La différence entre les valeurs médianes par groupe était faible en utilisant le GCS (8 pour PER3_{4/5}-PER3_{4/4} *versus* 9 pour PER3_{5/5}, $p = 0,008$). Elle était plus ample sur la CRS-R en ne considérant que les génotypes opposés (PER3_{5/5} = 10 *versus* PER3_{4/4} = 7, $p = 0,036$). Les différences concernaient en particulier les sous-scores visuels (3 *versus* 1) et auditifs (2 *versus* 1) de la CRS-R pour les patients PER3_{5/5} et PER3_{4/4}, respectivement. Cette faible amplitude de différence explique pourquoi l'effet du génotype n'était significatif qu'avec le score total de la CRS, et non pour les catégories cliniques des patients. Il y avait toutefois une forte probabilité de constater un état MCS/CMS avec un PER3_{5/5} (55,6% des PER3_{5/5} étaient MCS/CMS). La tendance à un score de CRS-R plus élevé au sein de chacune des catégories UWS/VS et MCS/CMS semblait indiquer que le génotype influençait surtout des items non spécifiques d'un fonctionnement cortical.

Effet sur la polysomnographie

Concernant l'interaction entre le génotype PER3 et les analyses de sommeil, il n'y avait pas de différence significative pour les critères polysomnographiques choisis (temps de sommeil total, N2, N3, N2+N3, REM, autres périodes) mais la puissance était faible en considérant les 3 groupes génotypiques. En effet, seulement 41 patients ont eu cette double analyse génétique et polysomnographique et parmi eux, 7 seulement avaient un génotype PER3_{5/5}. L'amplitude des différences intergroupes était plus importante dans les génotypes extrêmes : les médianes de durée totale de sommeil et de durée « N2+N3 » étaient très largement supérieures pour PER3_{5/5} par rapport à PER3_{4/4} (221 min *versus* 152 min et 186 min *versus* 88 min, respectivement).

Analyse radiologique et métabolique

La spécificité de l'association entre le génotype et l'état clinique a été confirmée dans une étude ultérieure concernant une partie de la population décrite précédemment. Au sein des 48 patients UWS/MCS qui présentaient un tracé polysomnographique interprétable quantitativement, 44 ont pu être analysés de manière complémentaire par une IRM et une TEP au FDG. Dans ce collectif, 11,4% avaient un génotype PER3_{5/5}. La différence clinique (CRS-R inter-génotypique) était identique en amplitude avec la population initiale et restait significative.

On peut regretter les limites inhérentes à une interprétation qualitative des lésions morphologiques. L'intérêt particulier porté à la caractérisation de l'hypothalamus était justifié

par le contexte. Par contre, il existait un caractère arbitraire au choix des régions pour la mesure de *standardized uptake values* du FDG (soit en mesure globale de la substance grise, soit avec un masque pour des régions d'intérêt liées au sommeil). Ces régions étaient limitées au mésencéphale, au thalamus, à l'hypothalamus mais sans aucune mention de régions corticales d'intérêt pourtant bien définies^{5, 7}.

Les données comparant UWS/VS et MCS/CMS confirmaient la supériorité de l'imagerie fonctionnelle pour mettre en évidence une différence entre les états cliniques. Deux des trois régions d'intérêt reliées au sommeil (thalamus et hypothalamus) étaient plus actives chez les patients MCS/CMS de même que pour toute la substance grise, sans différence morphologie détectable par ailleurs en absence de mesure quantitative. Aucune de ces différences n'était observée par contre en contrastant les patients selon leur génotype.

Interprétation physiopathologique

Dans la mesure où le génotype PER3^{5/5} n'est pas en lui-même un facteur de meilleure performance cognitive chez le sujet sain, en particulier dans les conditions de privation de sommeil qui altèrent plus rapidement l'activation corticale liée à l'éveil, tout se passe comme si, non seulement les sujets PER3^{5/5} fonctionnaient en permanence à leur *optimum* cognitif puisqu'ils ne sont jamais en privation de sommeil (temps de sommeil supérieur *ad lib*) et que le sommeil avait une fonction de restauration fonctionnel *per se*, mais modeste puisque n'assurant pas la sortie du stade MCS/CMS. Préserver en particulier ces patients cognitivement sensibles de toute privation de sommeil pourrait être un moyen simple mais chez eux plus particulièrement efficace d'améliorer leur évolution.

Il apparaissait aussi que l'imagerie fonctionnelle était un meilleur biomarqueur de la différence de groupe entre UWS/VS et MCS/CMS que le génotype PER3. Par contre, l'effet modéré du génotype PER3^{5/5} en faveur d'un comportement de plus haut niveau serait indiqué par un biomarqueur neurophysiologique impliquant le sommeil. Étonnement, l'effet « bénéfique » sur la qualité du sommeil se faisait sans corrélat métabolique neuronal compris dans les « région d'intérêt du sommeil » dont le thalamus. Cela indiquait indirectement la grande subtilité de cet effet génotypique avec un changement modeste des scores phénotypiques des patients.

Analyse circadienne multimodale

L'équipe de Salzburg a proposé une comparaison multimodale entre deux populations pour valider et hiérarchiser ces marqueurs³⁸⁶. Les auteurs associaient trois marqueurs circadiens : le caractère sinusoïdal de la courbe de mélatonine urinaire, la correspondance entre actigraphie et alternance jour/nuit et la différence entre la période de température cutanée et la période

normale. Un des points faibles résidait dans l'hétérogénéité entre les groupes avec 13 patients UWS/Vs et 5 patients MCS/CMS associés à 2 patients Exit-MCS.

L'étude simple de la corrélation avec le diagnostic ou avec l'étiologie n'était pas significative. Il a fallu passer par la création d'un modèle pour observer une corrélation avec la somme des CRS-R mesurées lors de l'évaluation prolongée. Dans ce cas, seule la corrélation avec la mélatonine était significative. Il y avait une tendance pour les corrélations entre la CRS-R cumulée et l'heure du maximum de la température ou encore la différence « maximum de température - heure normal ». Enfin, le résultat était non significatif pour l'actigraphie, infirmant en cela les résultats suggérés par d'autres équipes¹²⁴.

Étude longitudinale par actigraphie

L'approche circadienne des alternances entre les phases de sommeil et de veille a été récemment explorée par une approche actigraphique longitudinale pour analyser la dynamique conjointe entre évolution cognitive et récupération des cycles⁸⁹. Cette étude se différencie de l'analyse actigraphique comparative des classes de patients ayant un trouble chronique de conscience dans une optique circadienne pure car sans inférence sur la composition en sommeil de chaque phase¹²⁴.

Description de l'originalité de la méthode

La population recrutée se composait de patients capables de répondre aux ordres simples (les cas les plus graves semblant correspondre aux critères du « MCS plus »). Le recrutement était centré sur un groupe de patients ayant eu un trouble de conscience en aigu (sans réponse aux ordres donc incluant jusqu'au coma) mais avec un réveil net : les patients sans réactivité franche de réveil aux stimulus à 24h d'arrêt des sédatifs ont été exclus (*Rancho Los Amigos scale of cognitive functioning* < 3).

En effet, la mesure du trouble cognitif se faisait par cette échelle fonctionnelle et non pas centrée sur la question de la conscience. Elle permettait d'appréhender plus simplement le degré de confusion chez des patients pour lesquels la conscience elle-même ne fait plus de doute. Sa simple passation présupposait l'obtention d'un éveil stable (ce qui récusait les troubles de conscience les plus sévères).

Malgré ces différences qui limitent la comparabilité avec les autres études déjà citées et nos propres résultats, l'intérêt de ce travail résidait dans la mesure longitudinale et continue de l'actigraphie. Elle était de plus strictement parallèle à l'évaluation clinique des patients (mesurée tous les jours, en réanimation puis dans le service de sortie). Les 30 patients recrutés (âge moyen = 29 ans, entre 17 et 58 ans, incluant 22 hommes) avaient une gravité initiale très variable (Glasgow à l'admission entre 3 et 14). L'usage de l'actigraphie durait 11 jours en moyenne (pour un total de 233 jours enregistrés à l'échelle de la population).

Résultats

Le *Daytime activity ratio* évaluait le temps d'activité motrice en phase avec le jour (% d'activité de jour sur l'activité totale). Lorsque cette proportion dépassait 80%, le cycle veille-sommeil était dit consolidé. L'augmentation de cette proportion était linéairement associée à l'amélioration du score clinique. Le critère de consolidation était atteint en moyenne lors de la sortie de l'état de confusion (apparition de mouvements volontaires et orientés vers un but).

La *Night-time sleep duration* mesurait la durée totale de temps sans activité (moins de 40 coups par minutes). Ce temps était interprété comme lié au sommeil au cours de la période d'inactivité hospitalière (i.e. dans une période du nyctémère définie entre 22h et 7h). L'augmentation de ce temps de sommeil nocturne était aussi positivement corrélée à une amélioration clinique mais avec une moindre significativité.

Enfin, le *Night-time fragmentation index* mesurait le nombre de changement d'état entre immobilité et mobilité, comme indice indirect de la métrique polysomnographique dite *arousal index*. L'association avec l'état clinique était également forte mais inverse : plus le score clinique était haut (i.e. avec des capacités cognitives supérieures) plus la fragmentation diminuait.

Les rapports de phase entre ces co-variations étaient tous en faveur de modifications strictement concomitantes. La significativité de cette relation de phase « nulle » était plus forte pour le rapport entre évaluation clinique et le critère actigraphique *Daytime activity ratio*.

Interprétation pour notre étude

Au total, tous les patients recrutés au-delà de l'état MCS « moins » présentaient des signes actigraphiques non circadiens de veille et de sommeil, dont la consolidation circadienne était temporellement associée à la sortie complète des troubles de la conscience, avec récupération linéaire de capacités cognitives. Au-delà de la phase de consolidation, la qualité du sommeil stagnait malgré une amélioration continue de la clinique, possiblement à cause du contexte de l'hospitalisation qui ne permettait pas de revenir à un *pattern* normal.

Au niveau du mécanisme, il est notable que l'amélioration du sommeil ne précédait pas celle de l'état clinique. Cette concomitance de l'amélioration serait le reflet de processus globaux de récupération qui impliqueraient l'éveil, la conscience comme *A-consciousness*, la cognition et le sommeil mais on ne peut pas conclure que l'amélioration du sommeil conditionne la récupération clinique.

Cet effet global pourrait être en lien avec l'articulation entre le contrôle sous-cortical des cycles veille-sommeil et les structures thalamo-corticales. Ces dernières seraient responsables indirectement de la capacité à avoir un contenu de conscience (ou *awareness*) et à en enrichir le contenu cognitif.

Enfin, on peut noter que l'environnement n'était pas mesuré mais était supposé constant au cours de l'évaluation, avec des patients restant plusieurs jours dans le même service alors que leur état changeait dans le même temps. Ce point indiquerait que le rôle de l'environnement perturbé est négligeable dans la dynamique globale de récupération.

c. Le cas des rythmes ultradiens après une agression cérébrale aiguë

La question des changements ultradiens de rythmes EEG a été peu étudiée pour elle-même, bien qu'il soit probable que certains *patterns* de fluctuations de sommeil décrits plus haut auraient pu correspondre à ces critères s'ils avaient été observés avec cette grille de lecture.

Description de l'originalité de la méthode

Cette interprétation circadienne a été spécifiquement utilisée dans une étude de l'équipe de Liège de 2016²⁸². La méthodologie était cette fois basée sur des EEG de plus courte durée (4 heures sélectionnées entre 17h30 et 21h30) dans une population de 6 UWS/VS, 3 MCS/CMS « moins » et 3 MCS/CMS « plus » (âge moyen = 50 ans ; 9 hommes ; 7 cas de traumatisme crânien). Contrairement aux autres études de cette équipe, il n'y avait pas de patients chroniques tardifs (délai minimal de 2 mois, moyenne de 69 jours). Deux patients UWS/VS ont été inclus plus précocement, à 15 et 16 jours du début du coma. Leur inclusion dans un sous-groupe ne modifiait pas les analyses ultérieures.

Les artéfacts majeurs ont été supprimés par une exclusion des périodes de 4 secondes ayant des valeurs d'amplitude extrême puis par inspection visuelle. Toutefois, la possibilité d'avoir conservé des artéfacts musculaires pour l'analyse était d'emblée annoncée. C'est pourquoi l'analyse a été limitée : i) **au niveau temporel**, aux 4 premières heures de branchement pour avoir un signal de qualité suffisante (ce qui interroge sur les résultats de « sommeil » obtenue auparavant dans cette population avec l'analyse complète qui a été rejetée sauf pour 2 cas³⁴¹) ; ii) **au niveau spatial**, aux dérivations de la ligne médiane qui étaient les plus épargnées (sauf Oz) avec une analyse complémentaire de l'EMG et de l'EOG pour affirmer l'origine cérébrale des fluctuations ; iii) **au niveau fréquentiel**, aux bandes entre 1 et 25 Hz.

Les auteurs ont réalisé une analyse de la puissance relative avec comparaison des valeurs moyennes entre les groupes cliniques. La mesure de l'entropie spectrale était faite en statique mais aussi en dynamique grâce que coefficient de variation et à la mesure de la périodicité. L'état comportemental au cours de cette analyse spectrale de vigilance n'était pas mesuré mais surveillé par un expérimentateur pour confirmer que les yeux étaient ouverts de manière prédominante. La polygraphie était utilisée pour confirmer que les variations de l'EEG ne correspondaient pas à celui d'un passage dans le sommeil.

La définition de la rhythmicité se faisant après extraction des données primaires sur des époques de 4 secondes suivie d'un lissage de 5 minutes puis d'une application d'analyse temps-

fréquence par ondelette de Morlet (statistique par test de randomisation). Selon la composante oscillatoire dominante, il était attribué un pic de périodicité et une probabilité associée à ce pic pour chaque patient.

Résultats ultradiens

Les comparaisons de l'analyse spectrale et de l'entropie entre les 2 groupes de patients ont été abordées dans les paragraphes dédiés (Cf. en page 141 et en page 147, respectivement). La partie la plus originale de cette étude en lien avec notre propre protocole était le résultat de l'analyse en ondelette. Chez les patients MCS/CMS, la période était comprise entre 57 et 80 minutes, avec une valeur moyenne à 70 minutes. Chez les patients UWS/VS (sauf un cas qui ne présentait pas d'oscillation significative), une périodicité existait également mais avec des fluctuations moins amples et des périodes plus variables (entre 25 et 106 minutes) de sorte qu'aucune valeur de pic commun ne pouvait être définie dans ce groupe.

L'effet confondant des modifications de la vigilance sur ces changements de complexité d'EEG à la veille a été éliminé par la comparaison avec des oscillations des bandes spectrales (en puissance absolue pour que les résultats de chaque bande soient indépendants) et de l'EMG. Le changement de complexité ne pouvait pas être attribué à une seule bande dans l'ensemble des patients. La bande Beta présentait aussi un pic moyen d'oscillation à 70 minutes mais il n'y avait pas de corrélation entre les changements du Beta et d'entropie permettant de préciser leur relation respective.

La déviation standard et le coefficient de variation de l'entropie spectrale étaient corrélés de manière significative avec la valeur de CRS-R du jour de l'enregistrement, au contraire de la moyenne de l'entropie.

Résultats circadiens

Des résultats qualitativement intéressants ont aussi été obtenus avec les données de 24h de 2 patients.

Chez un patient MCS/CMS, on constatait des valeurs maximales de Delta au cours d'une période de sommeil définie sur la base de l'analyse visuelle. Les fluctuations du Delta et de l'entropie étaient anti-corrélées, ce qui indiquait que plus il y avait d'ondes lentes de sommeil, moins il y avait de complexité spectrale. Sur l'ensemble des 24h, il existait une oscillation de 7h pouvant correspondre au cycle veille-sommeil. La période ultradienne de 65 minutes observée par l'analyse de 4h était retrouvée au sein de la période de veille complète (entre 9h30 et 17h30).

Chez le patient UWS/VS, des périodes de sommeil ont été retrouvées, ce qui allait dans le sens des versions les moins dichotomiques de la littérature³⁴¹. L'aspect des fluctuations était dissocié avec de faibles changements de l'entropie aux cours des 24h mais avec des

changements du Delta durant le sommeil. Il existait une période de fluctuation de 9h. Au cours de la période de « veille » définie par l'absence de figures de sommeil, aucune fluctuation périodique n'avait été mise en évidence.

Interprétation

L'intérêt principal de cet article résidait dans leur analyse complète des rythmes ultradiens, qui persistent chez certains patients ayant un trouble de la conscience avec une période comparable aux sujets sains (autour de la fréquence du BRAC₁₅₄). En l'absence de changements observés sur le comportement et les ondes lentes plus fortement associées à la vigilance, les auteurs concluaient que cette variation de complexité du signal n'était en lien ni avec les cycles de veille et de sommeil ni avec des artefacts. Elle serait donc en lien avec des changements cycliques du support neurophysiologique d'une autre dimension de la conscience que la vigilance (changement du contenu de conscience assimilable à des éléments cognitifs non rapportables, tel le phénomène de *P-consciousness* ?).

De plus, ce travail mettait en avant la valeur sémiologique de l'analyse dynamique des fluctuations du signal EEG (dans sa complexité dans ce cas) plutôt que statique (la mesure des déviations standards étant supérieure à celle de la moyenne).

Enfin, on peut noter que le *pattern* de sommeil à ondes lentes qui a été constaté chez un patient était associé une faible complexité dans sa composition fréquentielle.

2. Travail expérimental

A.Remarque liminaire : Stratégie de réponse à la problématique

1) Hypothèse générale

Postulant que la caractérisation polysomnographique des troubles de conscience conduit à une impasse épistémologique car elle interdit de concevoir des dissociations entre les dimensions de la vigilance, nous faisons l'hypothèse qu'une exploration multimodale de la conscience lors du coma et de l'éveil permet de mettre en évidence des dynamiques propres des paramètres comportementaux et neurophysiologiques, analysés en parallèle.

Nous faisons l'hypothèse que la caractérisation mathématique – sans *a priori* de classification basée sur les connaissances acquises chez les sujets sains – des fluctuations et des rythmes neurophysiologiques peut être associée au pronostic en tant que marqueur global du respect de la fonctionnalité des structures de l'éveil.

A ce titre, nous faisons l'hypothèse que la complexité du fonctionnement cérébral à court et à long terme – en tant que signe de non-prédictibilité – pourrait être un marqueur de fonctionnement cérébral de haut niveau, car susceptible de générer ses propres états internes.

Nous faisons l'hypothèse que l'apparition de l'ouverture et de la fermeture des yeux n'est pas un marqueur univoque de modification de la vigilance.

Nous faisons l'hypothèse que l'analyse des synergies et des dyssynergies entre les marqueurs comportementaux, biologiques et neurophysiologiques – en tant que signe de l'harmonie ou de la dysharmonie entre des générateurs ayant co-évolué pour fonctionner de concert – est associée au pronostic.

Nous faisons l'hypothèse que l'histoire naturelle de la récupération du coma est une sortie d'un chaos rythmique tendant vers la récupération complète de multiples rythmicités endogènes, de leur mise en phase mutuelle et du retour à une réactivité pour restaurer un état d'équilibre homéostatique entre le cerveau, dans son corps, adapté à son environnement.

Nous faisons l'hypothèse qu'une condition nécessaire à la restauration de la conscience réside dans la fonctionnalité du thalamus comme relais entre les déterminants des fluctuations de long terme dans les structures de la formation réticulée et sa capacité à générer une connectivité à longue distance.

2) Méthodologie mise en œuvre

a. Innovations dans l'interprétation des mesures et dans leur comparaison

Pour répondre à ces questions, nous proposons d'introduire une conception oscillatoire de l'histoire naturelle de la perte et du retour à conscience et de l'associer à une analyse multimodale pour évaluer la dissociation entre les marqueurs de vigilance. Cette multimodalité est synthétisée dans la Figure 14 ci-après. Ce schéma reprend, pour plus de clarté, la contribution de 4 dimensions (temporelle, spatiale, multimodale et anatomo-clinique) pour chacune des modalités. Il servira de base à une présentation synthétique, en *incipit* pour chacune des propositions d'article.

Ainsi, nous pourrions envisager une catégorisation nosologique originale des troubles de conscience, selon que ces dissociations seront absentes, totales, ou ne toucheront que certaines relations. Le cas échéant, ces dissociations permettront de fournir des hypothèses pour des interventions thérapeutiques chez les patients ne présentant pas de preuve d'une reprise précoce de rythmes circadiens.

L'introduction d'une analyse de la rythmicité circadienne ou ultradienne des oscillations, se basant sur des métriques objectives de composition spectrale et de complexité du signal EEG constituera une approche innovante pour sortir du débat associé à une catégorisation de chaque période comme ayant des caractéristiques de veille ou de sommeil. En effet, le *gold standard* comportemental utilisé comme validation croisée dans les études historiques³³⁶ ou récentes³⁴¹ sera rendu *de facto* caduc par l'hypothèse d'une dissociation.

L'association des co-variables exogènes nous autorisera à élargir le champ d'investigation à une analyse de la réactivité de long terme des rythmes cérébraux en relation avec ces fluctuations de vigilance. En effet, l'évaluation classique de la réactivité correspond à une analyse ponctuelle induite par un stimulus, sans avoir contrôlé l'état de vigilance. Pour faire le lien entre les études s'intéressant à l'aspect polysomnographique sans intégration de l'organisme dans son environnement ou, au contraire, à la réactivité des patients indépendamment de leur état de vigilance, nous proposons d'étudier les corrélations des différents marqueurs de vigilance (comportementale et neurophysiologique) avec les modifications de l'environnement.

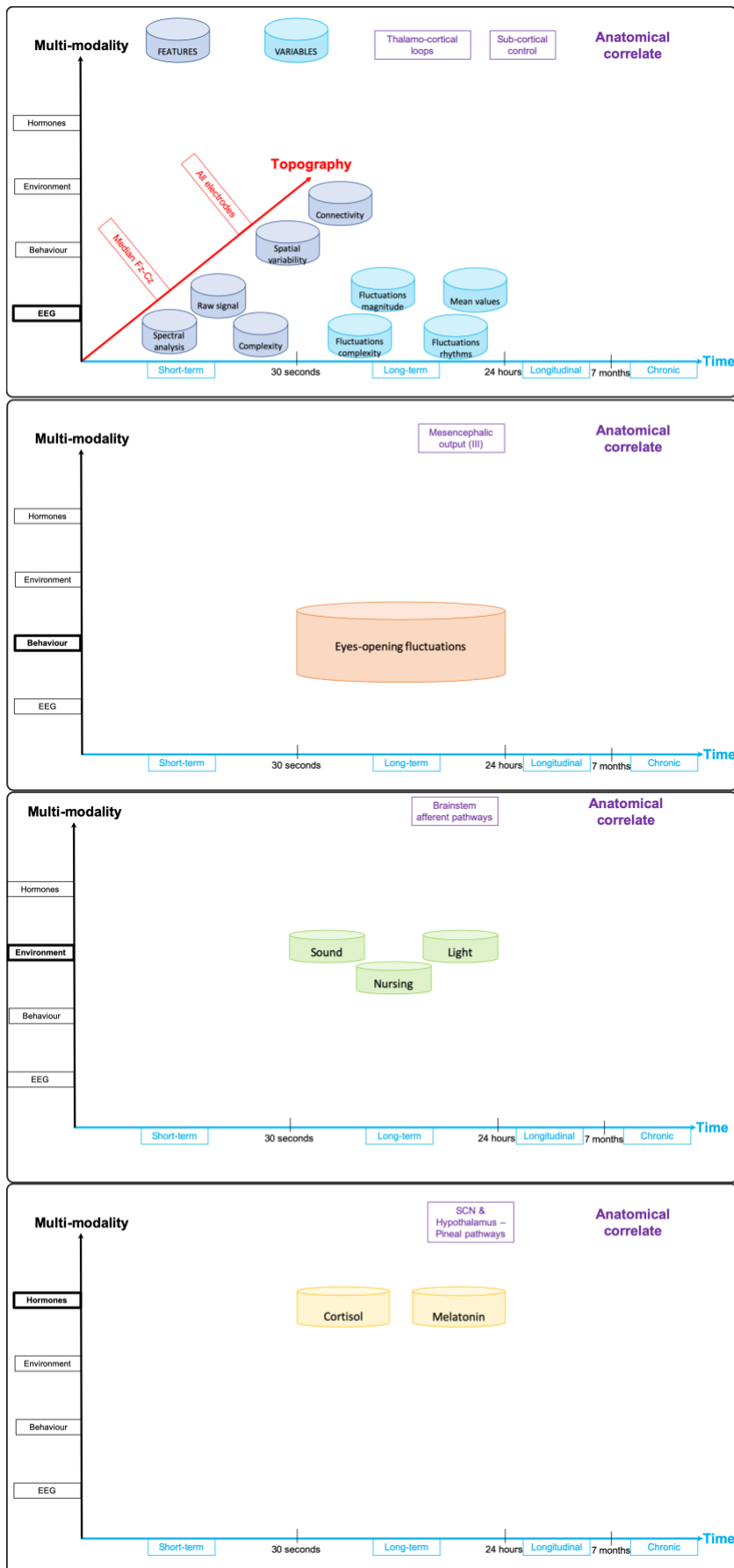


Figure 14: Schéma illustrant les différentes dimensions de la méthodologie de ce travail de thèse

b. Organisation de l'expérience

Ce travail de thèse propose l'étude des fluctuations de vigilance au cours de la phase initiale de réveil du coma en réanimation après l'arrêt des sédations et avant l'extubation. Il consiste dans une étude prospective des modulations dynamiques de la vigilance dans ses multiples dimensions, au cours d'un nyctémère complet. Cette perspective nous permettra d'appréhender les états de coma et de post-coma comme une dynamique à objectiver mathématiquement grâce à cette multimodalité plutôt que comme des sauts entre des états.

Le présupposé hypnographique classique, maintes fois exploré (Cf. en page 160) nous semblait trop à risque de nous faire inférer, par des attributions de changement de vigilance entre veille et sommeil, une modulation de contenu de conscience (Article N°1, N2 et N°3) comme dans cette citation suivante de Cologan et al. en 2013:

« *Rapid eye movement sleep, and therefore dreaming that is a form of consciousness, was present in all MCS and three VS/UWS patients.* »³⁴¹

Pour juger de la fonctionnalité des variations observées, nous proposerons de les confronter à l'état clinique présent d'une part et à la reprise de conscience dans les deux ans suivant le coma d'autre part. Cela permettra de comparer les valeurs pronostiques respectives des fluctuations, de leurs rythmes et de l'éventuelle harmonie entre les rythmes neurophysiologiques (EEG), comportementaux (ouverture des yeux) et biologiques de l'excrétion urinaire de mélatonine et de cortisol (Article N°1).

Notre objectif nosologique principal sera de mettre en évidence des dissociations – partielles ou complètes – entre les indices cliniques utilisés en pratique quotidienne pour juger du caractère « éveillé » d'un patient (d'après les fluctuations de ses périodes d'ouverture et de fermeture des yeux) et leurs corrélats neurophysiologiques ou encore leurs déterminants environnementaux voire biologiques enregistrés concomitamment (Article N°2).

Nous proposons aussi de mesurer l'évolution concomitante des critères cliniques et des rythmes dans une analyse longitudinale pour les patients ne présentant pas de reprise de conscience dans les 6 premiers mois mais ayant présenté une évolution de certains marqueurs cognitifs (Article N°3).

c. Interprétation anatomo-fonctionnelle

L'interprétation de nos analyses pourra aussi se faire dans le respect de la tradition anatomo-clinique.

Les *paramètres décrivant l'EEG de court terme* (mesures extraites des données brutes par page de 30 secondes) pourront être interprétés en lien avec la **fonctionnalité des boucles thalamo-corticales** (Article N°1 et N°2, comme exposé dans l'introduction, Cf. en page 54).

Les *fuseaux de sommeil*, qui pourraient donner des indices sur la fonctionnalité thalamique seront indirectement étudiés par l'analyse de la **bande Sigma** dans une étude de connectivité dédiée (Article N°4).

Les *fluctuations de long-terme des paramètres EEG*, qui pourraient être un reflet de la fonctionnalité en partie respectée des **promoteurs de la veille et du sommeil au niveau de la substance réticulée activatrice et des noyaux hypothalamiques**, seront décrites par des mesures synthétiques de leur magnitude, de leur rythmicité et de leur prédictibilité (Article N°1).

La *réactivité à court terme*, qui informerait sur la sensibilité à l'environnement des **relais ponto-mésencéphalique des promoteurs de l'éveil**, sera analysée par des comparaisons spécifiques pour le comportement et pour l'EEG (Article N°2).

La *persistance d'un rythme circadien endogène* pour l'EEG, le comportement ou les hormones urinaires pourra informer sur la **fonctionnalité hypothalamique propre** (Article N°1).

La *synchronisation de phase des rythmes circadiens avec l'environnement lumineux* renseignera sur la **réactivité de long terme du pacemaker hypothalamique** (Article N°3).

d. Faisabilité des acquisitions

Les **mesures EEG** ont été démontrées comme réalisables dans le contexte du réveil de coma par plusieurs études citées dans les chapitres précédant^{282, 339}. Toutefois, la légitimité à réaliser une analyse basée sur des hypnogrammes continus dans cette population n'est pas validée par un consensus scientifique qui nous permettrait de nous appuyer sur une validité externe de nos conclusions¹⁸⁸. Par ailleurs, les définitions du sommeil – car elles ont été adaptées de manière locale et toujours différente – rendent difficiles une lecture unifiée du *corpus*. De ce fait, nous y renonçons en première analyse pour rechercher des métriques objectives des fluctuations qui soient facilement transposables pour d'autres équipes de recherche.

Au-delà de l'étude des bandes de fréquences canoniques, nous proposons d'enrichir ces analyses par des métriques complémentaires globales, appliquées à tout le spectre comme des évaluations de la complexité (par l'étude des métriques issues de la théorie du chaos, Cf. en page 67) ou par une étude spectrale globale, selon l'amplitude et la variance du signal brut ou par modélisation autorégressive) pour envisager la subtilité de l'EEG dans sa continuité fréquentielle.

L'usage préférentiel des électrodes de la ligne médiane a été suggérée par plusieurs études incluant des patients dans le coma pour réduire les artefacts musculaires qui prédominent dans les dérivations temporales²⁷⁷. Certains auteurs ont aussi suggéré de se fier préférentiellement aux bandes Alpha et Theta car elles sont moins artefactées par les mouvements que le Delta ou le Beta.

Pour réduire l'effet des artefacts, nous avons par ailleurs réalisé une exclusion des valeurs extrêmes et l'analyse spectrale a été conduite avec les puissances absolues mais aussi relatives comme suggéré par plusieurs études²⁸².

Des tentatives d'analyse comportementale ont été décrites avec peu de résultats probants permettant de répondre à notre question par défaut d'une recherche spécifique de dissociation entre chacune des dimensions mesurées^{62, 341}. Dans un cas, l'échec était technique avec une trop grande quantité de données manquantes^{87, 188}. Nous proposons de répondre à ce défi technique en filmant l'ouverture et de la fermeture des yeux de manière continue avec une technologie infra-rouge et avec une surveillance scrupuleuse de la qualité des acquisitions.

Certains **marqueurs biologiques** classiques chez le sujet sain ont déjà été étudiés en réanimation pour évaluer l'effet de la lésion cérébrale sur certains circuits neuroendocrines³⁷⁹ mais l'usage pronostique d'une analyse circadienne au stade des troubles de conscience précoces n'avait à ce jour pas été proposée. Le choix d'un double marqueur pour notre étude (mélatonine plus directement reliée au noyau supra-chiasmatique et cortisol pouvant être plus intégré avec d'autres facteurs environnementaux ou relié au stress physiologique) permettra théoriquement de dissocier les modulations pathologiques du rythme circadien par effet lésionnel d'encéphalique et par effet global.

Nous avons choisi de réaliser des dosages urinaires de sulfatoxymélatonine (métabolite de la mélatonine) et de cortisol libre toutes les 2h depuis les sondes urinaires en place chez les patients (sans aucun caractère invasif sur les voies urinaires donc sans effet éveillant). Le choix de ce délai permettait de mettre en évidence au mieux le pic nocturne éventuel, mais aussi de définir précisément l'amplitude du pic et par suite l'amplitude de la phase, voire d'observer des pics bimodaux. De plus, cet échantillonnage permettait d'obtenir une valeur d'excrétion moyenne sur 2 heures et de réduire les variations erratiques de dosages, en particulier par rapport à la cortisolémie plasmatique qui pourrait être dépendante d'effets pulsatiles de facteurs de stress environnemental. Le protocole a été défini en collaboration avec le Docteur Raverot (Centre de Biologie Est, Département de radioanalyses) pour les dosages et les aspects pré-analytiques et avec le Dr Gronfier (Inserm, Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon) pour l'interprétation du caractère significatif des fluctuations hormonales.

De manière innovante, nous avons **co-acquis des données de l'environnement** du patient qui proviendront de 3 sources : les données vidéo permettant de connaître le début, la fin et donc la durée des périodes de soins ; les données de luminosité grâce à un luxmètre placé au plus près de la tête du lit ; les données de l'ambiance sonore avec un sonomètre placé au plus proche du patient.

3) *Décours temporel de la thèse*

a. **Difficultés pratiques**

L'ensemble des méthodes qui ont été mises en œuvre au cours de cette thèse pour les analyses finales sont rapportées dans la partie *Online methods* du papier N°1 qui contient tous les détails utiles.

Pour arriver à cette synthèse, j'ai dû collecter avec le plus de rigueur possible (pour éviter les données manquantes) un *corpus* de mesures électriques à risque de corruption par des artefacts (EEG, polygraphie), par des erreurs de manipulation (dosages urinaires) ou par des

défauts de mise en place (caméra en face des yeux) dans un environnement hostile à la réalisation de travaux de recherche de longue durée : la réanimation. En effet, cette dernière est, par définition, un lieu de soin, et de soins aigus graves, incluant donc des patients ayant une priorité plus impérieuse que la bonne qualité des acquisitions. Ce processus n'a été possible que parce que je travaillais personnellement dans chacune des réanimations où les patients étaient admis, que j'étais personnellement et physiquement présent durant toute la durée des acquisitions, avec des passages très réguliers, entre toutes les 30 minutes (voire plus fréquemment selon les circonstances comme des soins en cours ou des électrodes à recoller) et toutes les 2h au plus (pour vérifier que les dosages urinaires étaient bien effectués et pour contrôler à titre systématique le bon déroulement des multiples co-acquisitions).

Cette phase expérimentale m'a permis de savoir poser un holter-EEG et une polygraphie en autonomie totale chez des sujets alités et intubés, d'utiliser Micromed et de surveiller la qualité visuelle du signal sans avoir recours aux impédances (pour ne pas perdre la continuité du tracé) et de réaliser l'acquisition des données comportementales et environnementales avec le logiciel développé par Marc Thevenet (Volcan Acquisition) en m'assurant du respect de la stricte synchronisation entre les différentes modalités co-registrées et du fonctionnement effectif de tous les instruments jusqu'à la fin de l'acquisition.

Au cours d'une longue phase de prétraitement, j'ai tout d'abord pu conduire une analyse comportementale exhaustive grâce au logiciel Volcan Analyse. Après avoir défini des critères reproductibles de cotation, cette tâche consistait dans la description précise de l'ouverture et de la fermeture des yeux par visualisation et cotation concomitante de 24h d'enregistrement à 1 image par seconde. Cette dernière se faisait à 2 reprises (une fois pour l'état moteur du patient, l'autre fois pour l'ouverture yeux).

Grâce aux outils développés par Alexandra Corneyllie (ingénieure au Centre de Recherche en Neurosciences de Lyon), j'ai pu améliorer la fiabilité des analyses neurophysiologiques grâce à une cotation manuelle des artéfacts dans un *viewer* dédié qui permettait la visualisation des 24h d'EEG pour tous les patients. Après application d'un filtre entre 1 et 30 Hz (pour limiter les artéfacts communs) sur un montage bipolaire (pour nous affranchir des artéfacts liés aux mouvements et aux soins du visage) chaque période illisible a été retirée (mouvements lents de fils associés aux soins ou aux épisodes de transpiration ; augmentation importante du tonus musculaire).

Sur le plan de la formation méthodologique personnelle, plusieurs outils d'analyse de données ont été utilisés.

Les mesures de l'EEG de court terme ont été définies par une programmation en langage Python par Alexandra Corneyllie et Jonas Abernot, son étudiant de master 2, associant des analyses linéaires ou non linéaires.

Le logiciel Sigmaplot a été utilisé initialement pour mesurer les cycles biologiques, en fournissant un indice de significativité par rapport à une courbe sinusoïdale idéale, centrée sur une période de 24h.

Dans la phase finale du post-traitement, j'ai utilisé en autonomie le logiciel R (*package Rcmdr*) pour les interprétations statistiques en fonction des facteurs, pour les comparaisons avec les autres marqueurs pronostiques cliniques, les analyses data-driven, les analyses de corrélation, les analyses des fits circadiens ou ultradiens et pour les graphiques.

b. Difficultés théoriques

L'introduction a eu une vocation historique centrée l'évolution des classements des phases de vigilance des patients présentant un trouble de conscience.

Mais l'échec ou la variabilité des critères propres des hypnogrammes employés avait aussi une vocation historiographique pour la construction intellectuelle de cette thèse.

Historique, car il fallait bien partir d'un point connu. Et dans l'espace multidimensionnel qui s'offrait à nous pour débiter cette étude, l'intersection entre conscience et sommeil était la piste depuis le plus longtemps explorée (pour l'aspect historique). Elle nous a donc semblé au début de la thèse la plus pertinente. Or, nous nous sommes aperçus à la lecture des auteurs précédents que les apports des techniques récentes dans l'étude du sommeil chez ces patients restaient très incomplets et que peu de certitudes avaient dissipé les doutes des premiers auteurs des années 1960. Tout au plus, la littérature s'assure-t-elle de son auto-renouveau régulier par la création de nouvelles entités cliniques qui permettent de tester de nouvelles classifications de biomarqueurs. Ainsi, la plupart des études de l'ère pré-MCS/CMS sont à considérer avec méfiance, comme en attestent certains auteurs :

« It should be emphasized that some of the patients who were previously reported as VS by the older literature may actually be MCS, as the latter was established as a separate entity only in 2002. »³⁵⁸

Pour ces raisons méthodologiques (indiquées entre les lignes dans plusieurs articles) et pour y avoir personnellement échoué malgré les tentatives pour obtenir une bonne confiance dans notre propre classification *ad hoc* des troubles du sommeil au cours des troubles de conscience, nous avons conclu que cette interprétation sommeil ne sera pas exposée dans les articles bien qu'elle reste en filigrane de l'interprétation, comme grille de lecture de résultats obtenus par une autre méthode.

De fait, j'ai conduit dans les premiers mois une interprétation visuelle des enregistrements polysomnographiques avec le Dr H. Bastuji (spécialiste du sommeil à l'Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer et chercheuse reconnue dans ce domaine). Il apparaissait possible de visualiser des périodes de sommeil, en particulier de sommeil paradoxal chez la plupart des

patients. Mais, eu égard à des périodes de veille trop atypiques (riches en ondes lentes et en muscles) mais non reproductibles entre les patients, il était impossible d'y appliquer les critères classiques du sommeil normal d'après Rechtschaffen et Kales (1968) pour en faire un hypnogramme fiable. Il était également impossible de s'assurer que les méthodes utilisées dans la littérature étaient bien celles que nous allions appliquer car certaines semblaient très opérateurs-dépendants vues les discordances inter-scoreurs³⁴¹. Ou encore, ce qui était le plus grave, de les modifier par un score « fait maison » de manière unilatérale.

Une autre tentative a été faite par des outils cliniques de classification automatisée des périodes de sommeil⁸⁶ qui commencent à être validés chez les sujets sains. Nous avons à ce titre débuté une collaboration avec Christian Berthomier de la société Physip®, qui nous a permis d'utiliser gracieusement les résultats de son algorithme ASEEGA. Le principal problème résidait dans son absence de validation préalable dans ce contexte particulier, ce qui semblait être très à risque pour une première présentation scientifique de nos résultats. L'introduction de cet outil ne résolvait qu'en partie la question du sommeil : il réduisait la variabilité inter-scoreur et autorisait une extrapolation de nos résultats facile, puisqu'il suffirait d'utiliser le même algorithme avec les mêmes paramètres. Bien que plusieurs résultats préliminaires de ASEEGA soient utilisables, l'attribution qui est faite *in fine* d'une période à un état était, d'une part considérée comme peu fiable par le concepteur même de l'algorithme, et d'autre part, comporte la même limite d'attribuer un contenu de conscience probable à certaines périodes (veille et sommeil paradoxal).

De ce fait, des éléments objectifs ont été préférés pour des raisons de continuité des classifications (afin d'éviter que la plupart des pages ne puisse être classées comme « indéfinies » chez certains patients) et d'attribution.

Pour résumer ce problème, nous évoquerons deux questions qui se sont posés à plusieurs reprises et qui étaient, quoique simples, conceptuellement le plus difficiles à appréhender :

Quid des pages de 30 secondes pleines d'ondes lentes chargées de muscle, durant lesquelles des arguments utiles à l'hypnologue certifié viennent à manquer et où il faudrait avoir accès à des éléments indirects de comportement pour trancher (« ouvrir-il les yeux ? ») à cause d'une polygraphie possiblement prise en défaut par l'atteinte motrice ?

Quid des pages de 30 secondes, sans activité musculaire mais sans atonie, pour lesquelles l'apport comportemental seul (« ouvrir-il les yeux ? ») permettrait de trancher entre une veille calme et un sommeil paradoxal pathologique par son atonie incomplète, d'origine lésionnelle ?

4) Présentation du travail sous un format d'article

Un seul de ces 4 articles présentés ici est publié (Article N°3). Il est placé dans cette position car il s'agit d'une association de 2 cas longitudinaux sur la base de la seule dimension biologique circadienne comparée à l'évolution clinique.

Or, le corps de l'étude est constitué d'une étude principale, à l'échelle de toute la population et incluant toutes les dimensions. Pour plus de clarté, la description de cette étude complète est proposée sous forme de deux articles finalisés en anglais (Article N°1 et Article N°2), incluant pour plus de facilité de lecture les figures principales dans le corps du texte et les matériels supplémentaires à la fin de l'article.

Ce travail expérimental a été séparé en deux parties : dans le premier article, la dimension temporelle est conservée (analyse des cycles) ou résumée par la mesure de ses fluctuations. Dans le second article, la dimension temporelle est perdue : seules les corrélations entre les dimensions sont présentées en fonction d'hypothèses physiopathologiques.

Enfin, l'Article N°4 n'est encore qu'une version initiale des résultats obtenus avec l'équipe de Cambridge (Srivivas Chennu et David Menon) utilisant notre jeu de données (réduit en durée) et la base d'enregistrements de 12h d'EEG de haute densité (réduit en nombre de capteur) qui avaient été réalisés par Stein Silva au cours de son post-doctorat et j'ai eu l'occasion d'analyser au cours d'un séjour dans cette université entre janvier et octobre 2016. Cette approche fournit une lecture topographique plus précise que ce qui a pu être fait dans les Articles N°1 et N°2 en explorant une métrique de connectivité tout en gardant l'originalité de la longue durée et en ajoutant une analyse plus proche du phénomène de *Spindles*, grâce à l'introduction d'une bande Sigma. Toutefois, cette étude ne comporte pas de versant multimodal ni d'analyse circadienne. En effet, ces acquisitions des co-variables n'étaient pas disponibles dans la population de Cambridge et ces dernières ne pouvaient pas durer 24 heures pour des raisons techniques liées au matériel à haute densité utilisé.

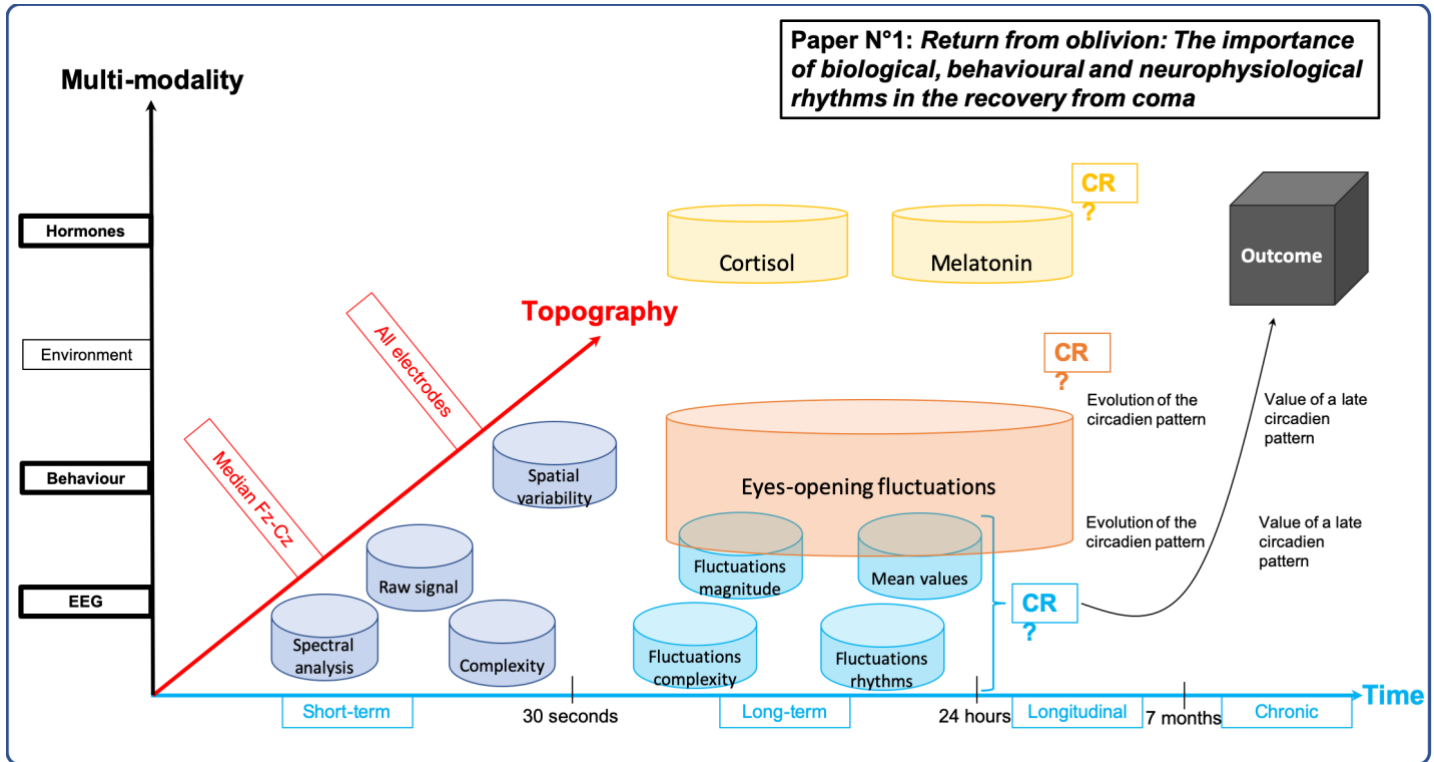
Le détail de la méthodologie d'acquisition est dans la partie *Online materials* de l'Article N°1 puis elle est résumée dans l'Article N°2.

La méthodologie biologique est plus détaillée dans l'Article N°3.

Enfin, les **éléments propres à la méthode de connectivité** de l'Article N°4 qui est sous forme d'abstract sont expliqués dans sa figure N°1 et dans l'introduction, à propos d'un article déjà publié par le Dr Srivivas Chennu (Cf. en page 153). Les résultats seront explicités plus en détail par la suite (Cf. en page 229).

B.Article N°1

Synthèse



Numérotation

I - XXI: Manuscript

XXII - XXIX: Main Figures

XXX - XL: Online materials

XLI-XLVII: Supplementary materials

Return from oblivion:

The importance of biological, behavioural and neurophysiological rhythms in the recovery from coma

Running title: Recovery of multimodal rhythms after coma

Florent Gobert, M.D.^{1,2,3}, Alexandra Corneyllie, Eng.³, Hélène Bastuji, M.D., Ph.D.⁴, Christian Berthomier, Ph.D.⁵, Claude Gronfier, Ph.D.⁶, Marc Thevenet, Eng.³, V eronique Raverot, Pharm.D.⁷, Frédéric Dailler, M.D.¹, Claude Guérin, M.D., Ph.D.⁸, Jacques Luauté*, M.D., Ph.D.^{2,9} and Fabien Perrin*, Ph.D.³

¹Neuro-Intensive care unit, Hospices Civils de Lyon, Neurological hospital Pierre-Wertheimer, 59 Boulevard Pinel, BRON 69677, France

²ImpAct Team (Integrative, Multisensory, Perception, Action & Cognition), Lyon Neuroscience Research Centre (Université Claude Bernard Lyon 1, INSERM U1028, CNRS UMR5292), Bâtiment Inserm 16 avenue Doyen Lépine BRON 69676, France

³CAP Team (Cognition Auditive et Psychoacoustique), Lyon Neuroscience Research Center (Université Claude Bernard Lyon 1, INSERM U1028, CNRS UMR5292), 50 avenue Tony Garnier, LYON 69366, France

⁴Service de Neurologie Fonctionnelle et d'épileptologie, Hôpital Neurologique

⁵PHYSIP SA, Paris, France

⁶Lyon Neuroscience Research Center (CRNL), Integrative Physiology of the Brain Arousal Systems (Waking) team, INSERM UMRS 1028, CNRS UMR 5292, Université Claude Bernard Lyon 1, Université de Lyon, 69000, Lyon, France

⁷Hormone Laboratory, Hospices Civils de Lyon, Neurological hospital Pierre-Wertheimer, 59 Boulevard Pinel, BRON 69677, France

⁸Intensive care unit, Hospices Civils de Lyon, Croix-Rousse hospital, 103 Grande-Rue de la Croix-Rousse, 69004, Lyon, France

⁹Neuro-rehabilitation unit, Hospices Civils de Lyon, Neurological hospital Pierre-Wertheimer, 59 Boulevard Pinel, BRON 69677, France

Additional Authorship Options:

*Fabien Perrin and Jacques Luauté should be considered joint senior author.

Corresponding Author

Florent Gobert

Neuro-Intensive care unit, Hospices Civils de Lyon, Neurological hospital Pierre-Wertheimer, Lyon, France 1

59, Boulevard Pinel, 69003, Lyon FRANCE

+33 (0)6 78 64 90 66

florent.gobert01@chu-lyon.fr

Keywords: Fluctuation, Complexity, Circadian Rhythms, Coma, Prognosis

Abbreviations:

CRS-R: Coma Recovery Scale – Revised

EEG: Electroencephalogramm

UWS: Unresponsive Wakefulness Syndrome

VS: Vegetative State

MCS: Minimally Conscious State

CMS: Cortically Mediated State

DOC: Disorders of consciousness

AIC: Akaike information criterion

MANOVA: Multivariate ANalysis Of VAriance

Abstract = 160 words

Text = 5671 words

On-line Methods = 3717 words

1 **Abstract**

2 Coma recovery after brain injury allows to observe the return of the “world-body-
3 brain function” interactions. Recently, the restoration of hormonal circadian rhythms
4 has been unexpectedly related to a partial awareness recovery rather than wakefulness
5 reappearance. How the fine-tuned synchrony between environmental stimulations and
6 an integrated assessment of organism functions might be a clue for the riddle of
7 awareness restoration is unknown. Hypothesising that dynamical measures of EEG
8 fluctuations and multiparametric approaches were more efficient to assess the residual
9 functionality and the prognosis than static or unimodal assessments, 24-hour EEG
10 recordings were synchronised to behaviour (eyes opening/closure), circadian hormones
11 (melatonin, cortisol) and environment (sound, luminance and nursing) in 19 brain-
12 injured patients including 18 acute post-comatose states unable to respond to simple
13 commands. The neurophysiological correlates for clinical signs of cortical function,
14 behavioural or biological (hormonal) circadian rhythms and outcome were selected
15 among the parameters of short and long-term fluctuations. Then, the relations between
16 each dimension considering the circadian pattern were scrutinized: the existence of a
17 homogeneity among EEG, behaviour and hormones was defined as a novel variable.
18 Patients were more likely to restore communication when EEG fluctuated with a high
19 long-term predictability and sharp “up-and-down” switches indicating the viability of
20 an instable sleep-wake promoting system. The systematic favourable outcome of
21 patients presenting congruent circadian rhythms highlighted the crucial role of a
22 harmonious relationship between the brain-body basis of consciousness and the
23 external world.

1 **Introduction**

2 For healthy humans, normal consciousness is classically described as a two-
3 dimensional process, associating wakefulness (or arousal, i.e. the level of vigilance at
4 the time of consciousness assessment) and awareness (i.e., the content of consciousness
5 of both environment and the self¹). Despite not formally included in this classic
6 definition, one main feature of normal consciousness is its transient disappearance
7 during non-REM sleep² to ensure the perpetuation of the neural structure³. This
8 intrinsically limited description of static “arousal/awareness” states is yet operational
9 for healthy human subjects, whose nycthemeral routine in phase with environment can
10 be easily confirmed by behaviour. Notwithstanding, as soon as the time factor is taken
11 into account, this obvious equivalence between a static evaluation of consciousness
12 and the actual behaviour-neurophysiology relationship may be lacking in rare
13 circumstances: during the ontological development of consciousness in early
14 childhood^{4,5} or during the abnormal states of consciousness^{6,7}. To accurately study these
15 cases in a dynamic perspective, the previous static definition shall be refined as the
16 association between the physiological cyclicity of arousal during the sleep/wake cycle
17 and the ability to rapidly access to highly integrated cognitive functions. This
18 alternative view implies a third component, underlying the singularity of the
19 consciousness synergy: the quality of arousal reactivity must be sufficient to switch on
20 the system to the most appropriate cognitive level required by the environmental
21 circumstances.

22 In physiology, wakefulness variations are determined by a double constraint.
23 First, the endogenous cyclicity keeps a deeply engraved genetically-based circadian
24 rhythmicity (promoted by the free-run spontaneous neural activity in the supra-
25 chiasmatic nucleus of the hypothalamus⁸). This rhythm has a phylogenetically
26 conserved period of 23,5-24.5h, which dominates most ultradian rhythms (<24-hour
27 periods) in human adults, at least by a masking effect⁹. Wakefulness cycles are also
28 regulated by the homeostatic sleep pressure², a mechanism of functional and structural
29 maintenance in relation to the intrinsic history of brain metabolism during wake³ that
30 interacts also with the circadian system¹⁰. Second, the complexity of the neural
31 phenomenon required by the conscious processes should adapt to the evolutionary
32 selective pressure thanks to an immediate reactivity driven by the external world, as
33 defined by the “readiness for action” from the enaction principle¹¹ of the “embodiment
34 of mind” hypothesis¹². In case of danger, both alertness and cognitive ability must be

1 immediately unified. The supra-chiasmatic nucleus remains sensitive to day/night-light
2 fluctuations¹³ but also to short changes of light exposure¹⁴. Moreover, to improve the
3 ability to switch on concomitantly both arousal and awareness, the neurophysiological
4 processing of external stimulus should persist despite arousal switch-off during
5 sleep^{15,16}.

6 Brain damages may alter both the genesis of endogenous rhythms and the ability
7 of the organism to modulate these rhythms according to the context. The comatose state
8 is the inaugural phenotype of consciousness loss that is observed at the acute stage of
9 brain injury, when both arousal and awareness are abolished (no reactivity to stimulus
10 and no clues of wakefulness without eyes opening¹). In absence of behavioural signs of
11 fluctuations, coma is described as a steady condition. However, historical works have
12 illustrated the heterogeneity of the underlying neurophysiological patterns¹⁷. The
13 apparition of eyes-opening periods is the classical surrogate for the re-appearance of
14 sleep-wake cycles. This step labels the beginning of the vegetative state¹⁸ or
15 “Unresponsive Wakefulness Syndrome” (UWS)¹⁹. Nevertheless, it remains debated
16 whether the behavioural assessment of eyelid movements is a reliable marker of the
17 fluctuations of brain function because the lesion heterogeneity would imply dissociated
18 patterns⁶.

19 The “fluctuations of consciousness” issue has been poorly addressed in clinical
20 practice and in literature using quantitative metrics. During the acute state of brain
21 injury, deeply comatose patients are regarded as stable as long as the reflexes are
22 present. When some signs of reactivity are present, any change could alarm about a
23 worsening of the lesion (justifying the use of rigorous and reproducible scales of
24 behavioural assessment²⁰). Beyond this medical monitoring, assessing more rigorously
25 the cyclicity of neurophysiological or behavioural fluctuations is challenging because
26 it implies long-term assessments and large amounts of data that may be difficult to
27 interpret because of confounding factors (external movements induced by nursing, noisy
28 environment, medication and intercurrent diseases). As background EEG rhythms are
29 modified by the disorder of consciousness itself²¹, using standard rules of classification
30 based on healthy subjects seems not to be effective to define normative data for
31 pathological cases^{7,22,23}.

32 The interpretation of fluctuations as sleep episode has been proposed for
33 decades^{17,24}, in particular by introducing the concept of cycling alternating pattern^{25,26}.
34 This observation of transient sleep periods was confirmed in the acute context with a

1 prognostic value based on an ordinal classification²⁷. Complete hypnograms were built
2 for chronic patients²⁸ with very inconsistent results between studies, even from the
3 same group²². The possibility of reliably classifying sleep period has been recused by
4 some authors²³, leading to develop alternative deep-learning methods²⁹. Quantitative
5 fluctuation measurements were proposed for short-term³⁰ and mid-term ultradian
6 periodicity³¹. Circadian assessments of post-coma pathophysiology have been proposed
7 using temperature³², hormonal markers³³⁻³⁵ and EEG^{22,23}. The results were inconsistent
8 despite a common general trend: the closer to circadian rhythms, the better the outcome.

9 As no clear pattern emerged, several questions remain about the relationship
10 between fluctuations, clinical status and outcome. Can we affirm that
11 neurophysiological fluctuations are not present before the appearance of the eyes-
12 opening periods? Would the main determinant of fluctuations be rather non-rhythmic,
13 circadian or ultradian (as an alternative pattern in case of a circadian failure)? For
14 heterogenous patterns of rhythmicity, which dimension would have a specific
15 predictive value? What are the relations among “world, body and brain” dimensions?

16 The present study scrutinized behavioural, biological (hormonal) and
17 neurophysiological fluctuations in a group of 18 patients with acute Disorders Of
18 Consciousness – DOC – in a neurological intensive care unit. The assessments of 3
19 patients at the chronic stage (including 2 longitudinal cases of acute patients who were
20 both alive and not recovered at 6 months) and 3 healthy subjects were conducted to
21 bring comparative and normative results, respectively. Consciousness has been
22 considered as a whole and in its continuity by coupling during a complete nycthemeral
23 period (24 hours) the following assessments (Figure 1): i) neurophysiological
24 fluctuations based on 13-derivations EEG recordings; ii) behavioural fluctuations based
25 on eyes-opening status using a continuous video recording (standard and infra-red); iii)
26 biological fluctuations based on urinary circadian markers (melatonin and cortisol); iv)
27 environmental recordings (nursing periods, sound and light levels) to inform about
28 some possible external causes of fluctuations. The fluctuation levels of each multimodal
29 assessment were described by distribution (standard deviation and coefficients of
30 variation) and complexity (entropy) variables. The rhythmic features of fluctuations
31 were calculated using a least-square harmonic regression model for circadian or
32 ultradian sinusoids. The neurophysiological correlates for the disorder of
33 consciousness, the initial clinical status, the behavioural or biological circadian
34 rhythmicity and the favourable outcome were selected among the parameters

1 describing EEG fluctuations. Then, the prognostic value of the “harmony between
2 circadian rhythms” criteria was compared to usual prognosis markers.

3 4 **Results**

5 *The neurophysiological correlates for the clinical and circadian status were*
6 *explained by the long-term predictability of broad fluctuations.*

7 The separation of patients according to 5 factors (“disorder of consciousness”
8 with no response to simple command, comparing DOC patients to healthy subjects ;
9 “initial clinical status”, comparing the existence or absence of any sign of cortical
10 function assessed by the CRS-R₃₆ ; “behavioural circadian rhythm” and “biological
11 circadian rhythm” among all DOC patients ; “final outcome” among acute DOC
12 patients only) was performed using every EEG parameter in a supervised data-driven
13 analysis (Figure 1). The best discriminant features were selected among the parameters
14 univariately associated to the five factors (Figure 2 and SOM 1). The models build on
15 the three best EEG parameters were able to distinguish the 5 dichotomic factors
16 (corrected p-values < 0.01 for the Multivariate Analysis Of Variance – MANOVA). No
17 parameter was independently associated to factor in multivariate logistic regression.

18 The distinction by the “disorder of consciousness” factor (Figure SOM 1) was
19 highly significant with 3 parameters (Akaike information criterion – AIC= 8; p-value=
20 0.00023) or 2 dimensions (AIC= 6; p= 0.00004). The DOC status was related to lower
21 periods of fluctuations for Determinism (p-value= 0.0452, mean= 9.09 ±7.19 for DOC
22 *versus* 20.83 ±7.22). Lower fluctuations in the spatial variability was observed for the
23 Theta-band (with the coefficients of variation: p-value= 0.0394, mean= 20.53%
24 ±7.66% for DOC *versus* 39.51% ±4.10%) and for the Delta-band (with the standard
25 deviation: p-value= 0.0463, mean= 0.012 ±0.0097 for DOC *versus* 0.029 ±0.0091).

26 Concerning the “initial clinic state” (Figure 2), the clustering performances of
27 clinical factors were lower but still significant with 3 parameters (AIC= 17.23; p-value=
28 0.01028) or even with a single EEG parameter (Total power permutation entropy with
29 AIC= 15.28; p-value= 0.00225). The patients presenting any clue of a cortical function
30 had constantly lower values of permutation entropy for 3 selected EEG features:
31 Determinism (p-value= 0.0382, mean = 3.95 ±0.14 if present *versus* 4.18 ±0.12), Total
32 power (p-value= 0.0418, mean= 3.97 ±0.09 if present *versus* 4.19 ±0.11) and Alpha
33 Relative power (p-value= 0.0444, mean= 3.98 ±0.11 if present *versus* 4.16 ±0.12).

1 Concerning the “behavioural circadian rhythm” (Figure 2), the model was
2 significant for 3 parameters (AIC= 8; p-value= 0.00432). The group of patients without
3 circadian rhythms of eyes-opening periods was heterogenous. The patients with a
4 behavioural circadian rhythm presented a higher permutation entropy of the spatial
5 variability in the Theta-band (p-value= 0.0449, mean= 4.28 ± 0.06 if present *versus* 4.15
6 ± 0.13) and a higher standard deviation of the AR4 Total (p-value= 0.0442, mean = 2.22
7 ± 0.41 if present *versus* 1.67 ± 0.54), which summarised the spectral fluctuation in
8 magnitude and frequency. With a more severe overlap, these patients had also shorter
9 period of fluctuations in the Delta Relative power (p-value= 0.0447, mean = 5.85 ± 4.81
10 if present *versus* 15.48 ± 9.84).

11 Considering the “biological circadian rhythm” factor (Figure 2), the clustering
12 was more efficient (AIC= 8; p= 0.00045). The pattern was more coherent, as it implied
13 the ultradian variables for the high frequency or spatial variability features. For the
14 patients presenting this biological rhythm, the coefficients of correlation for ultradian
15 fits were higher in the Beta-band (p-value= 0.0247, mean= 0.299 ± 0.1441 if present
16 *versus* 0.063 ± 0.1130) and lower in the Delta-band (p-value= 0.0419, mean= 0.091
17 ± 0.1397 if present *versus* 0.269 ± 0.1660). The period of ultradian fluctuations of Beta
18 Relative power was shorter (p-value= 0.0480, mean= 5.18 ± 4.57 if present *versus* 12.44
19 ± 7.44).

20 Finally, the dynamic of high frequency features separated also accurately the
21 patients according to the “final outcome” (Figure 2) with 3 (AIC= 8; p= 0.00422) or 2
22 parameters (AIC= 6; p= 0.00188). The patients with a favourable outcome had an
23 higher standard deviation in the Alpha-band, either for the Absolute power (p-value=
24 0.0380 , mean= 183098 ± 146175 if present *versus* 35905 ± 27793) or for the spatial
25 variability (p-value= 0.0184, mean= 0.006 ± 0.0070 if present *versus* 0.002 ± 0.0009).
26 They also had a lower permutation entropy of the spatial variability in the Beta-band
27 (p-value= 0.0222, mean= 4.20 ± 0.06 if present *versus* 4.30 ± 0.06).

28

29 ***Gathering DOC patients according to the harmony of their circadian pattern***
30 ***refined the prognosis with a high positive predictive value of favourable outcome***

31 *Role of normal circadian rhythms*

32 For each assessment of neurophysiology, behaviour and biology, the individual
33 description (columns in Figure 3) allowed to pool patients according to the

1 homogeneous presence of circadian rhythms (for normally circadian EEG features,
2 orange-frame) defined as the “harmony between circadian rhythms”, in opposition to
3 the “homogeneous absence of circadian rhythms” (green-frame) or to “heterogeneity
4 between circadian rhythms” (blue-frame). The normally circadian EEG features were
5 “Determinism”, “DFA”, “Alpha variability” and “Beta variability” (see On-line
6 methods). EEG, behavioural and hormonal circadian rhythms were presented for 6, 7
7 and 8 patients respectively.

8 Notably, at least one environmental parameter was circadian for every patients
9 and healthy subjects, indicating that Zeitgeber remained even in the ICU setting (light:
10 24/24 recordings, sound and light: 18/24 recordings, see Table SOM1). As this
11 assessment was not discriminant, the correlations between behavioural and
12 environmental assessments were scrutinized : one significant correlation was found for
13 the 4 patients presenting a “harmony between circadian rhythms” pattern.

14 The fitted scatter plots of illustrative patients are in Figure 4. The most significant
15 examples of complete time series description are in supplementary materials (Figure
16 SOM 2: homogenous patterns; Figure SOM 3: heterogenous pattern with emergent
17 circadian and ultradian EEG rhythms; Figure SOM 4: heterogenous pattern with a
18 complete behaviour-EEG dissociation; Figure SOM 5: healthy subject).

19 According to the “initial clinical status” and the “final outcome” factors (Figure
20 3: bottom-line with orange-squares and top-line with green-squares, respectively), it
21 appeared that the “harmony between circadian rhythms” was an absolute marker of
22 favourable outcome for acute patients. It predicted a full awareness recovery with
23 communication ability with a 100% positive predictive value (PPV). This information
24 was not redundant with the “initial clinical status” as two acute patients were
25 “UWS/VS” and only one was “MCS/CMS”. The chronic patient clinically classified as
26 UWS/VS after 7 years post-injury presented this pattern. No patients classified as
27 “Coma” without eyes-opening during the CRS-R (3 patients) or constantly during the
28 24-hour recording (2 patients) presented this favourable pattern.

29

30 *Significance of other rhythms*

31 Some patients had an “emergent circadian EEG pattern” – i.e. a feature that was
32 not “normally” circadian for healthy subjects – (Figure 3: red-squares) or any ultradian
33 rhythm for EEG or behaviour defining an “emergent ultradian EEG pattern” (Figure 3:
34 violet-squares) or an “emergent ultradian behavioural pattern” (Figure 3: grey-squares).

1 Most of these patients had no pattern of “harmony between circadian rhythms”,
2 excepted for the single chronic patient presenting an additional “emergent ultradian
3 EEG pattern” for Alpha Relative power and SVD entropy with a 6h15 period.

4 In a mechanistic approach, the type of circadian rhythm emerging in the Alpha-
5 band was associated to the topography of lesions. Atypical circadian rhythms had an
6 equivocal predictive value for most features because they were alternatively observed
7 for patients with favourable or unfavourable outcome. Only a strong circadian fit for
8 the dominant frequency of the Alpha-band had a favourable predictive value for 2
9 patients with non-anoxic lesions while a strong circadian fit for the Alpha Relative
10 power had an unfavourable predictive value for 3 patients with a diffuse post-anoxic
11 encephalopathy (see Figure 6 for details).

12

13 ***Comparing the pattern of circadian harmony with clinical and***
14 ***neurophysiological prognostic markers confirmed the existence of a synergic and***
15 ***original information for both qualitative and quantitative markers***

16 Including the novel criteria “harmony between circadian rhythms” in a combined
17 analysis with other clinical and neurophysiological dichotomic parameters, no marker
18 was able to reach the statistical threshold to predict the final outcome alone (Table 1,
19 left-part, defining the previous final outcome with communication as “functional
20 outcome”).

21 Because of a lack of sensitivity and despite its absolute predictive value, the
22 “harmony between circadian rhythms” pattern did not reach the significance threshold
23 either (Se= 37.5%; Fisher’s Exact test, p-value= 0.2). The criteria “any clinical clue of
24 cortical function at the recording” (“MCS/CMS” *versus* other states) had a 100% PPV
25 but a low sensitivity (Fisher’s Exact test, p-value= 0.107). With a 100% NPV, the
26 criteria “absent EEG reactivity” was the best predictor of an unfavourable outcome but
27 had a low specificity (Fisher’s Exact test, p-value= 0.082). Only a combined parameter
28 (“any clinical clues of cortical function at the recording” or “harmony between
29 circadian rhythms”) had a sufficient sensitivity (55.6%) to reach significance (Fisher’s
30 Exact test, p-value= 0.029). No predictive value of emergent rhythms appeared visually
31 or statistically for the prognostication of favourable outcome. The existence of
32 “emergent circadian EEG pattern” was only more frequently observed for patients
33 evolving to “UWS/Vs” but the difference was not significant (Table 1, PPV= 83,3%,
34 Fisher’s Exact test, p-value= 0.107). Notably neither clinical or neurophysiological

1 (cortical EPs or ERPs) markers had a prognostic value for favourable outcome in this
2 setting.

3 The prognosis value for the prognosis of minimal awakening (i.e. if including the
4 “MCS/CMS” with the favourable final outcome, Table 1, right-part) was limited
5 excepted for the “mechanism of lesion” as most TBI patients could evolved at least to
6 the outcome “MCS/CMS”.

7 A classification-tree based on a combination of dichotomic factors (initial status,
8 EEG reactivity, mechanism of lesions and the novel criteria “harmony between
9 circadian rhythms”) may delineate some original boundaries for the prediction of a
10 favourable or unfavourable outcome by minimizing the grey-zone of uncertainty
11 (Figure 5).

12
13 Concerning quantitative continuous parameters (Table 2), the association of
14 clinical variables had a low ability to distinguish outcome groups in univariate analysis
15 using a general linear model (age: p-value= 0.0815; initial GCS: p-value= 0.492; initial
16 pupillary state: p-value= 0.630; GCS at recording: p-value= 0.623), excepting the score
17 of the CRS-R at the date of recording (p-value= 0.0353, not independent from other
18 clinical markers in multivariate analysis). No association between two clinical markers
19 outperformed the CRS-R at the date of recording. The association within clinical
20 markers underperformed combined non-clinical markers or the association between
21 clinical and non-clinical markers.

22 A single EEG feature (the spatial distribution in the Beta-band) outperformed
23 systematically the others and appeared for every association of two markers (in abscises
24 for Figure SOM6). Every patient with a favourable outcome had lower values of
25 permutation entropy for this EEG feature. However, a significant overlap remained
26 using this single dimension but three associations of markers including this EEG
27 parameter were significantly associated to outcome (Table 2, Figure SOM6). The
28 Glasgow outcome scale at the date of admission, the Alpha absolute Power (see Figure
29 2) and the fit of Cortisol were the most synergic clinical, EEG and hormonal makers,
30 respectively.

31
32
33
34

1 **Discussion**

2
3 Exploring in an original way comatose and post-comatose states in the acute
4 setting, we objectified the most discriminant neurophysiological correlates within long-
5 term EEG fluctuations for a selection of factors based on the multimodal assessment of
6 patients (using clinical, behavioural, biological and prognostic factors).

7 First, the neurophysiological signs for the absence of consciousness were a lower
8 fluctuation magnitude for the spatial variability in the Theta- and Delta-band (whose
9 down phases corresponded possibly to switches in slow waves sleep²³). The
10 fluctuations of *short-term* complexity were more probably ultradian than circadian (as
11 already emphasised in chronic DOC using spectral entropy oscillations^{22,31}).

12 Second, for the patients presenting clinical signs of cortical function, EEG
13 fluctuations were accurately described by a high *long-term* predictability, whatever the
14 kind of *short-term* fluctuations was considered (i.e. Determinism from the complexity
15 group; Total and Alpha Relative powers for the spectral analysis group).

16 Third, the circadian fluctuations of eyes-opening periods was used as an
17 “artificially pure” definition of the historical vegetative state based on a gold standard
18 of behavioural sleep/wake cycles¹⁸. For those “actual UWS/VS”, the EEG changes had
19 a specific short period for slow waves and high magnitude for the full spectrum. This
20 pattern had some pseudo-ultradian characteristics despite a high fit for a ultradian
21 sinusoid may have been too stringent to be reached. This finding emphasised that
22 ultradian oscillations could concern the spectral analysis and not only the spectral
23 entropy³¹. Contrary to the correlate of cortical function, an increased *long-term*
24 complexity of the fluctuating pattern was observed for the spatial variability in the
25 Theta-band (see the next section for a features-specific discussion).

26 Forth, every parameter associated to a circadian rhythm of hormonal assessment
27 concerned the ultradian variables of the spatial variability in high frequency bands. The
28 fluctuation period was shorter, as if EEG rhythms were less resilient to circadian
29 disruption and presented first a circadian decay leading to a BRAC-like ultradian
30 oscillation³⁷.

31 Fifth, the favourable outcome was more related to fluctuations in high frequency
32 bands, considering either the absolute power of the Alpha-band or the spatial variability
33 in Alpha- and Beta-bands (see the next section for a frequency-specific discussion).

1 Together, as synthesized in the table of Figure 2, the major discriminant EEG
2 features for *short-term* fluctuations (accounting for the thalamo-cortical wakefulness
3 effector³⁸) were related to the spectral analysis (with Total power), the spatial
4 variability and, in isolation, Determinism. For the variables assessing the *long-term*
5 fluctuations (accounting for the sub-cortical control on the wakefulness effector³⁹), the
6 mean value were useless but fluctuations were fundamental, in particular complexity
7 and rhythms.

8 These results had strong technical consequence: the space-dimension cannot be
9 summarised (all EEG channels must be used to get every relevant metric) and the time-
10 dimension must be taken into account (a simple 20-minute EEG cannot catch a
11 sufficient amount of fluctuations. The prognostic value based on the “harmony between
12 circadian rhythms” implied also a complete 24-hour recordings.

13 14 *Mechanistic view of wakefulness instability*

15 Different levels of brain function have been historically described in post-coma
16 using neurophysiological changes of muscular tonus or EEG rhythms^{17,24}. The
17 alteration of eyes-opening and eye-closing periods may denote a self-evident clue of
18 “behavioural wakefulness”, whose disappearance after a while may be interpreted as
19 sleep periods in the historical definition of the vegetative state¹⁸. Despite weak
20 evidences, the Spindle density and Spindle coma were regarded as favourable prognosis
21 markers because they can proof the viability of thalamo-cortical connections⁷. It was
22 proposed that “UWS/VS” patients had in fact not real changes of neurophysiological
23 wakefulness, contrary to “MCS/CMS” patients²⁸ but this small-sample study was not
24 confirmed in a larger population of 20 DOC patients²² as few “UWS/VS” patients
25 presented sleep patterns.

26 Following on from these highly inconsistent results and the claimed impossibility
27 to reliably score sleep in the chronic setting^{23,29} (*a fortiori* for acute patients, excepted
28 in a single study⁴⁰), we proposed a rhythm-based interpretation of EEG changes. Our
29 findings allowed a novel view of wakefulness fluctuations after severe brain injuries:
30 in case of favourable outcome, EEG changes had more frequently a high magnitude
31 and a reduced *long-term* complexity, delineating a sharp “up-and-down” pattern as a
32 positive argument of recovery. This shape of EEG pattern could be compatible with the
33 persistence of a viable but instable system to promote and regulate sleep-wake cycles.
34 In other words, a reduction of wake inputs in the Flip-Flop balance may destabilize the

1 length of each oscillation², leading to accelerate the speed of the vigilance-switch
2 metronome. The transitions remained as sharp as normal transitions to sleep (because
3 the system physiologically avoids useless periods of incomplete arousal). By the way,
4 it becomes highly predictable, as it tends perpetually towards the recovery of another
5 state of wakefulness, that never remains steady.

6 EEG complexity assessed by spectral entropy was previously used as a marker of
7 cognitive fluctuations, independently from sleep/wake cycles³¹. Using 4h-long EEG
8 recordings, the spectral entropy appeared to be steady in “UWS/VS” but fluctuated in
9 a 70-min ultradian period for “MCS/CMS minus” patients. The circadian fluctuations
10 were not systematically ruled out in absence of a 24-hour analysis. In the present
11 setting, we observed that circadian rhythms might persist in rare cases and had then an
12 exceptional favourable value for a further functional evolution. In common
13 circumstances, the unpredictable changes of vigilance were non-circadian, that could
14 indirectly explain the instability of wakefulness and responsiveness, for “UWS/VS”
15 and “MCS/CMS” patients, respectively.

16 This fragility of arousal might have led to define awareness as being “minimal”
17 for some patients, in spite of the singularity of the conscious process³⁶. We propose that
18 the in-between state of post-comatose patients might be rather described as “fragile”
19 than “minimal”. An instable wakefulness on the way to recovery could negatively
20 interact with impaired cognitive processes due to direct telencephalic lesions or
21 transient disruption of the diffuse neuromodulation projections from the brainstem
22 monoaminergic and cholinergic structures². This altered content of consciousness
23 would only be reached when the dynamic of vigilance is at its highest level. But
24 inconstantly, because of a failed Flip-Flop system.

25 As soon as the underlying structures remains viable, recovery may engage in a
26 virtuous circle, as illustrated in a longitudinal study on 30 traumatic patients emerging
27 from disorders of consciousness (corresponding to “MCS plus” or “Exit-MCS”⁴¹).
28 Stabilising the Flip-Flop system to restore 24-hour sleep-wake cycles could explain the
29 concomitant robust cognitive recovery (indicated by goal-directed behaviours), in
30 particular if the circadian system generator recovered in the same time³⁵.

31
32
33

1 *Interpretation per features: Complexity and the question of scale of complexity*
2 *analysis*

3 Interestingly, the Determinism (a feature assessing the predictability of EEG
4 times series and inversely related to *short-term* complexity⁴²) was discriminant for
5 several analysis. A short period of fluctuation was correlated to DOC status while its
6 circadian cyclicity was a reference for the “normal” neurophysiological circadian
7 rhythm. Determinism *long-term* fluctuations were less complex when cortical function
8 was present. The other EEG features assessing temporal distribution (variance) or
9 complexity (DFA and entropy) were less discriminant: only DFA was a reference for
10 the circadian “normality” of EEG.

11 Concerning the *long-term* fluctuations of complexity, they were previously
12 analysed using the standard deviation and the coefficients of variation of the spectral
13 entropy³¹. It segregated “UWS/VS” from “MCS/CMS” better than the mean value only.

14 Previous studies have proposed that, among a large set of features, a high level
15 of *short-term* EEG complexity was a marker of awareness³⁰. In this 30-minute protocol,
16 mean values of complexity (*short-term*, scale of “seconds of EEG”) and standard
17 deviation values (*long-term*, scale of “minutes of EEG”) appeared complementary
18 because “MCS/CMS” presented the same pattern of low *long-term* fluctuation (namely:
19 the standard deviation of the permutation entropy metrics in the Theta- and Alpha-
20 bands) of high *short-term* complexity (namely, the mean values of these metrics).

21 In our 24-hour protocol, the main difference consisted in a direct assessment of
22 *long-term* complexity (by permutation entropy) while the *short-term* features were
23 rarely related to complexity (with Determinism) and more rarely to the spectral features
24 and to the spatial variability.

25
26 *Interpretation per features: Spectral analysis*

27 A similar overall effect can be delineated for the absolute/relative powers. The
28 variations of low frequency (Delta- and Theta-bands) were different from those of high
29 frequency (Alpha- and Beta-bands). It explained the sensitivity of the AR4 model to
30 global changes of EEG spectrum. DOC patients had reduced variations of low
31 frequency in general. For patients presenting a behavioural arousal, the amplitude of
32 the low frequency fluctuations was high with a short period. A high Alpha absolute
33 power was correlated to outcome.

1 The role of Alpha power for diagnosis (e.g. the high Alpha Relative power *long-*
2 *term* predictability in the “MCS/CMS” group) or prognosis (e.g. the high Alpha
3 Absolute power standard deviation observed in the favourable outcome group) has been
4 reported previously by using either static power ratio^{31,43}, or day-night contrast²³ or the
5 richness of the spatial repertoire in the Alpha-band connectivity⁴⁴. The preeminent
6 place of Alpha Relative power in the ability to classify DOC has been recently
7 emphasised in a multimodal/multicentric study⁴⁵. Despite the strength of the Alpha-
8 band alone, complementary assessments of connectivity or complexity allowed more
9 robust classifications, that were valuable to be extrapolated to other centres.

10 On the other side, the ultradian fluctuations of the Beta-band were particularly
11 associated to the hormonal circadian rhythmicity. In spite of its interest, this result
12 cannot be discussed *per se* in comparison to the present literature. Indeed, even the most
13 recent and specified studies about circadian rhythms during coma have not compared
14 the EEG pattern to hormonal clues of supra-chiasmatic nucleus function. Most studies
15 were focused on defining the correlates of clinical groups using temperature³²,
16 actigraphy⁴⁶, day/night changes of EEG²³ or a combination of factors (such as
17 actigraphy, temperature and melatonin³³). Isolated hormonal results were reported in
18 the acute³⁴ or chronic⁴⁷ settings. Longitudinal studies have implicated hormonal³⁵ and
19 EEG⁴¹ assessments independently to show that the cognitive recovery entailed a
20 circadian rhythmicity. But so far, no study has addressed a comparable
21 neurophysiological correlate of hormonal dosage with the explicit aim to extrapolate
22 the actual neurobiological function of the supra-chiasmatic nucleus master clock.

23 24 *Interpretation per features: Spatial analysis*

25 Most spatial variability features presented a similar pattern: the *long-term*
26 predictability of the spatial variability in the Delta-, Alpha- and Beta-bands was
27 associated to more physiological patterns or to a favourable outcome. Importantly, two
28 metrics of high frequency spatial variability (in the Alpha- and Beta-bands) were key
29 for several results: they defined the “normality” for the neurophysiological circadian
30 rhythms (related to outcome in case of “harmony between circadian rhythms”) and they
31 had a predictive value for favourable outcome in case of high fluctuation magnitude for
32 the Alpha-band and low long-term complexity for the Beta-band. Only an inverse
33 relationship was observed for the spatial variability in the Theta-band whose *long-term*

1 complexity (and not predictability) was higher for “actual UWS/VS” group, based on
2 an objective circadian fluctuation of behaviour.

3 No such *long-term* spatial variability metrics did exist in literature for prolonged
4 coma assessment to allow proper comparisons. Nonetheless, indirect analogy may be
5 done for some connectivity metrics^{30,44} that took into account the topographical issues
6 in a more integrated method or for simpler measures of heterogeneity²³. The reversal
7 of effect between the Alpha-band and the Theta-band has been reported for clustering
8 coefficient⁴⁴. As this study did not assessed *long-term* fluctuations, this reversal implied
9 the network efficiency, which was higher – but still abnormal – in the Theta-band for
10 DOC patients while healthy subjects had a higher network efficiency in the Alpha-band.
11 The Theta-band pattern was opposite to the Alpha-band but similar to the Delta-band
12 when considering topological (normalised mutual information between brain networks)
13 and topographical (modular span) variability in the spatial domain.

14 In the study of Sitt et al., even if *long-term* fluctuation magnitude could not
15 strictly stand for *long-term* complexity, the metric assessing the Theta connectivity
16 (weighted symbolic mutual information) fluctuated with a higher magnitude in the
17 “MCS/CMS” group³⁰. Of note, in our study, the standard deviation of the spatial
18 variability in the Theta-band was not different according to the circadian behavioural
19 factor (not shown). So, our observation of a paradoxically complex Theta spatial
20 variability appeared as specific to this metric (permutation entropy) for the *long-term*
21 fluctuations.

22 The use of a ratio of asymmetry for day-night EEG patterns in chronic DOC
23 patients may also be regarded as a spatial variability²³. Slow waves were clearly
24 difference between day (high asymmetry) and night (low asymmetry) for healthy
25 subjects. These day-night difference was lower or absent for DOC patients. It implied
26 that normal slow waves had a higher spatial homogeneity during sleep (and
27 consequently a lower spatial variability in the Delta-band) and that most periods with
28 reduced spatial variability could be regarded as potential sleep phases. Further studies
29 should be specifically dedicated to a visual inspection and a systematic comparison of
30 EEG features dynamic for these periods.

31 *Clinical interpretation*

32 Taking altogether every prognostic result, it appeared that the clinical status was
33 not a major contributor to the outcome prediction. On the opposite, these findings
34

1 reinforced the theoretical framework highlighting the dependence between the neural
2 basis of consciousness and the internal-external worlds relationship^{11,12}. Indeed, the
3 “harmony between circadian rhythms” was a marker of favourable outcome that
4 outperformed the classic EPs and ERPs markers because of its high positive predictive
5 value. In spite of a low sensitivity, it improved the overall prediction in a classification-
6 tree based on dichotomic factors. Finally, associating quantitative EEG markers from
7 the 24-hour recordings outperformed the associations within clinical markers (at the
8 date of admission or at the date of recording) but could be synergic with the initial
9 Glasgow Coma Scale or with the cortisol fit.

10 Notably, the outcome prediction was more clinically relevant than the one for
11 previous studies in the field because it improved the level of outcome predicted (in
12 including “Exit-MCS” but not “MCS/CMS” as a favourable outcome). In other words,
13 the threshold was the “communicative ability” or “functional object use”⁴⁸ rather than
14 “any clue of cortical function”³⁶, what could be of ethical concern when considering
15 the “MCS minus” category as favourable. Despite early assessment of “MCS/CMS”
16 criteria may have a predictive value for a late favourable outcome⁴⁹, the probability to
17 reach a good functional status for later “MCS/CMS” observation (at a 2-year follow-
18 up) have been reported as low⁵⁰.

19 Most previous prognostic markers have not been able to predict outcome beyond
20 “MCS/CMS”. Cognitive ERPs after musical stimulations predicted “any improvement”
21 on the CRS-R⁵¹. The use of MMN in anoxic coma was able to anticipate with a 100%
22 PPV the evolution to the “MCS/CMS” or higher for “Coma” or “UWS/VS” patients⁵².
23 The same performance has been observed for the local-global MMN paradigm at the
24 population levels⁵³ despite the first report of this technic used to predict a good recovery
25 beyond a “minimal awareness” but only for patients already in a “MCS/CMS” at the
26 date of recording⁵⁴.

27

28 *Limitations of the study*

29 The number of recruited subjects was the main limitation. However, significant
30 results were obtained, even after the most stringent Bonferroni-corrections, indicating
31 that the amplitude of the observed effects was even higher than if a larger sample had
32 been necessary. The lack of representativeness for every brain injury was more difficult
33 to tackle. One could argue that this heterogeneity is so huge that no sample would ever
34 represent the infinity of possible patterns. Finding a common pattern despite

1 heterogeneity should be regarded as a strong sign that a common hub of pathogenesis
2 has been discovered. Its universality should be confirmed by further studies.

3 The arbitrary definition of the normal combination of circadian EEG features was
4 also matter of concern. Despite the sample of healthy subject was very limited, the
5 distribution in age and sex represented a sufficient variety of normal sleep-wake
6 patterns to define normative boundaries. Even through our classification was based on
7 an independent “normal pattern” definition, it was not associated to a random
8 population. The final outcome confirmed this non-supervised selection because
9 “normal” healthy patterns predicted “normal” function of patients associated to
10 recovery. This definition allowed us to infirm the initial claim that no chronic
11 “UWS/VS” patients presented significant fluctuations of EEG₂₈. But it was not in
12 contradiction with the previous literature as many UWS/VS patients have been
13 demonstrated to have modulable pattern, according to sleep-like definitions^{22,55,56}.

14 The inclusion of healthy subjects for a direct comparison to patients in logistic
15 regression could be criticized because both populations were not matched or balanced
16 (21 EEG recordings for patients *versus* 3 subjects). But the difference between EEG
17 patterns was so broad for the three selected parameters (Figure SOM 1) and the cluster
18 of healthy subjects so clearly homogeneous that little doubt remained.

19 Finally, the absence of possible direct comparison to previous equivalent studies
20 to confirm the extrinsic validity of our results was a paradoxical limitation that merely
21 confirmed the originality of our approach.

22
23 Altogether, assessing the stability or cyclicity of EEG after severe brain injury
24 reflected an innovative and non-invasive way for investigating the function of strategic
25 brain structures that regulate the balance between “up and down” states of wakefulness
26 (by the effect on thalamo-cortical loops of brainstem structures including the SRAA).
27 Interrogating further the harmony of EEG cyclicity with hormonal rhythms (directly
28 related to the hypothalamic circadian master clock), behaviour (as the mesencephalic
29 output to the oculomotor nucleus commanding eyes opening) and environment (to
30 assess the reactivity to sensory inputs) may provide a comprehensive understanding of
31 consciousness loss and reappearance, in accordance with a “world-body-brain” holistic
32 perspective.

References

- 1 Laureys, S., Owen, A. M. & Schiff, N. D. Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. *Lancet Neurol* **3**, 537-546, doi:10.1016/s1474-4422(04)00852-x (2004).
- 2 Saper, C. B., Scammell, T. E. & Lu, J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature* **437**, 1257-1263, doi:10.1038/nature04284 (2005).
- 3 DiNuzzo, M. & Nedergaard, M. Brain energetics during the sleep-wake cycle. *Current Opinion in Neurobiology* **47**, 65-72, doi:10.1016/j.conb.2017.09.010 (2017).
- 4 Curzi-Dascalova, L. [Waking and sleeping E.E.G. in normal babies before 6 months of age (author's transl)]. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin* **7**, 316-326 (1977).
- 5 Lynch, J. A. & Aserinsky, E. Developmental changes of oculomotor characteristics in infants when awake and in the 'active state of sleep'. *Behav Brain Res* **20**, 175-183 (1986).
- 6 Bekinschtein, T., Cologan, V., Dahmen, B. & Golombek, D. You are only coming through in waves: wakefulness variability and assessment in patients with impaired consciousness. **177**, 171-189, doi:10.1016/s0079-6123(09)17712-9 (2009).
- 7 Cologan, V. *et al.* Sleep in disorders of consciousness. *Sleep Medicine Reviews* **14**, 97-105, doi:10.1016/j.smr.2009.04.003 (2010).
- 8 Reppert, S. M. & Weaver, D. R. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature* **418**, 935-941, doi:10.1038/nature00965 (2002).
- 9 Lavie, P. Ultradian rhythms in arousal--the problem of masking. *Chronobiol Int* **6**, 21-28 (1989).
- 10 Schmidt, C. *et al.* Homeostatic sleep pressure and responses to sustained attention in the suprachiasmatic area. *Science* **324**, 516-519, doi:10.1126/science.1167337 (2009).
- 11 Ceruti, M. & Damiano, L. Plural Embodiment(s) of Mind. Genealogy and Guidelines for a Radically Embodied Approach to Mind and Consciousness. *Front Psychol* **9**, doi:10.3389/fpsyg.2018.02204 (2018).
- 12 Thompson, E. & Varela, F. J. Radical embodiment: neural dynamics and consciousness. *Trends Cogn Sci* **5**, 418-425 (2001).
- 13 Saper, C. B., Lu, J., Chou, T. C. & Gooley, J. The hypothalamic integrator for circadian rhythms. *Trends Neurosci* **28**, 152-157, doi:10.1016/j.tins.2004.12.009 (2005).
- 14 Perrin, F. *et al.* Nonvisual responses to light exposure in the human brain during the circadian night. *Current biology : CB* **14**, 1842-1846, doi:10.1016/j.cub.2004.09.082 (2004).
- 15 Bastuji, H., Garcia-Larrea, L., Franc, C. & Mauguiere, F. Brain processing of stimulus deviance during slow-wave and paradoxical sleep: a study of human auditory evoked responses using the oddball paradigm. *Journal of clinical neurophysiology : official publication of the American Electroencephalographic Society* **12**, 155-167 (1995).
- 16 Andrillon, T., Poulsen, A. T., Hansen, L. K., Leger, D. & Kouider, S. Neural Markers of Responsiveness to the Environment in Human Sleep. *J Neurosci* **36**, 6583-6596, doi:10.1523/JNEUROSCI.0902-16.2016 (2016).
- 17 Chatrian, G. E., White, L. E., Jr. & Daly, D. Electroencephalographic patterns resembling those of sleep in certain comatose states after injuries to the head. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* **15**, 272-280 (1963).
- 18 PVS, T. M.-S. T. F. o. Medical aspects of the persistent vegetative state (1). *The New England journal of medicine* **330**, 1499-1508, doi:10.1056/NEJM199405263302107 (1994).
- 19 Laureys, S. *et al.* Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome. *BMC Med* **8**, 68, doi:10.1186/1741-7015-8-68 (2010).
- 20 Teasdale, G. & Jennett, B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* **2**, 81-84 (1974).
- 21 Schiff, N. D., Nauvel, T. & Victor, J. D. Large-scale brain dynamics in disorders of consciousness. *Curr Opin Neurobiol* **25**, 7-14, doi:10.1016/j.conb.2013.10.007 (2014).
- 22 Cologan, V. *et al.* Sleep in the Unresponsive Wakefulness Syndrome and Minimally Conscious State. *Journal of neurotrauma*, doi:10.1089/neu.2012.2654 (2013).
- 23 Wislowska, M. *et al.* Night and day variations of sleep in patients with disorders of consciousness. *Scientific reports* **7**, 266, doi:10.1038/s41598-017-00323-4 (2017).
- 24 Jouvet, M., Pellin, B. & Mounier, D. [Polygraphic study of the different phases of sleep during chronic consciousness disorders (prolonged comas)]. *Revue neurologique* **105**, 181-186 (1961).
- 25 Evans, B. M. & Bartlett, J. R. Prediction of outcome in severe head injury based on recognition of sleep related activity in the polygraphic electroencephalogram. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* **59**, 17-25 (1995).
- 26 Terzano, M. G., Gatti, P. L., Manzoni, G. C., Formentini, E. & Mancina, D. Is the EEG cyclic alternating pattern a true autonomous entity? Analytic study in a case of post-traumatic coma with good prognosis. *European neurology* **21**, 324-334 (1982).
- 27 Valente, M. *et al.* Sleep organization pattern as a prognostic marker at the subacute stage of post-traumatic coma. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* **113**, 1798-1805 (2002).

- 28 Landsness, E. *et al.* Electrophysiological correlates of behavioural changes in vigilance in vegetative state and minimally conscious state. *Brain : a journal of neurology* **134**, 2222-2232, doi:10.1093/brain/awr152 (2011).
- 29 Wielek, T. *et al.* Sleep in patients with disorders of consciousness characterized by means of machine learning. *PLoS One* **13**, e0190458, doi:10.1371/journal.pone.0190458 (2018).
- 30 Sitt, J. D. *et al.* Large scale screening of neural signatures of consciousness in patients in a vegetative or minimally conscious state. *Brain* **137**, 2258-2270, doi:10.1093/brain/awu141 (2014).
- 31 Piarulli, A. *et al.* EEG ultradian rhythmicity differences in disorders of consciousness during wakefulness. *J Neuro* **263**, 1746-1760, doi:10.1007/s00415-016-8196-y (2016).
- 32 Blume, C. *et al.* Significance of circadian rhythms in severely brain-injured patients: A clue to consciousness? *Neurology* **88**, 1933-1941, doi:10.1212/WNL.0000000000003942 (2017).
- 33 Blume, C. *et al.* Healthier rhythm, healthier brain? Integrity of circadian melatonin and temperature rhythms relates to the clinical state of brain-injured patients. *Eur J Neurol* **26**, 1051-1059, doi:10.1111/ene.13935 (2019).
- 34 Paparrigopoulos, T. *et al.* Melatonin secretion after head injury: a pilot study. *Brain Inj* **20**, 873-878, doi:10.1080/02699050600832114 (2006).
- 35 Gobert, F. *et al.* Is circadian rhythmicity a prerequisite to coma recovery? Circadian recovery concomitant to cognitive improvement in two comatose patients. *J Pineal Res* **66**, e12555, doi:10.1111/jpi.12555 (2019).
- 36 Naccache, L. Minimally conscious state or cortically mediated state? *Brain*, doi:10.1093/brain/awx324 (2017).
- 37 Kleitman, N. Basic rest-activity cycle--22 years later. *Sleep* **5**, 311-317, doi:10.1093/sleep/5.4.311 (1982).
- 38 Steriade, M. Grouping of brain rhythms in corticothalamic systems. *Neuroscience* **137**, 1087-1106, doi:10.1016/j.neuroscience.2005.10.029 (2006).
- 39 Schiff, N. D. Central thalamic contributions to arousal regulation and neurological disorders of consciousness. *Ann N Y Acad Sci* **1129**, 105-118, doi:10.1196/annals.1417.029 (2008).
- 40 Arico, I. *et al.* Could combined sleep and pain evaluation be useful in the diagnosis of disorders of consciousness (DOC)? Preliminary findings. *Brain Inj* **30**, 159-163, doi:10.3109/02699052.2015.1089595 (2016).
- 41 Duclos, C. *et al.* Parallel recovery of consciousness and sleep in acute traumatic brain injury. *Neurology* **88**, 268-275, doi:10.1212/WNL.0000000000003508 (2017).
- 42 Ouyang, G., Li, X., Dang, C. & Richards, D. A. Using recurrence plot for determinism analysis of EEG recordings in genetic absence epilepsy rats. *Clin Neurophysiol* **119**, 1747-1755, doi:10.1016/j.clinph.2008.04.005 (2008).
- 43 Lehembre, R. *et al.* Resting-state EEG study of comatose patients: a connectivity and frequency analysis to find differences between vegetative and minimally conscious states. *Funct Neurol* **27**, 41-47 (2012).
- 44 Chennu, S. *et al.* Spectral signatures of reorganised brain networks in disorders of consciousness. *PLoS Comput Biol* **10**, e1003887, doi:10.1371/journal.pcbi.1003887 (2014).
- 45 Engemann, D. A. *et al.* Robust EEG-based cross-site and cross-protocol classification of states of consciousness. *Brain* **141**, 3179-3192, doi:10.1093/brain/awy251 (2018).
- 46 Cruse, D. *et al.* Actigraphy assessments of circadian sleep-wake cycles in the Vegetative and Minimally Conscious States. *BMC Med* **11**, 18, doi:10.1186/1741-7015-11-18 (2013).
- 47 Guaraldi, P. *et al.* Nocturnal melatonin regulation in post-traumatic vegetative state: a possible role for melatonin supplementation? *Chronobiol Int* **31**, 741-745, doi:10.3109/07420528.2014.901972 (2014).
- 48 Giacino, J. T., Kalmar, K. & Whyte, J. The JFK Coma Recovery Scale-Revised: measurement characteristics and diagnostic utility. *Archives of physical medicine and rehabilitation* **85**, 2020-2029 (2004).
- 49 Faugeras, F. *et al.* Survival and consciousness recovery are better in the minimally conscious state than in the vegetative state. *Brain Inj* **32**, 72-77, doi:10.1080/02699052.2017.1364421 (2018).
- 50 Luaute, J. *et al.* Long-term outcomes of chronic minimally conscious and vegetative states. *Neurology* **75**, 246-252, doi:10.1212/WNL.0b013e3181e8e8df (2010).
- 51 Castro, M. *et al.* Boosting Cognition With Music in Patients With Disorders of Consciousness. *Neurorehabil Neural Repair*, doi:10.1177/1545968314565464 (2015).
- 52 Fischer, C. *et al.* Improved prediction of awakening or nonawakening from severe anoxic coma using tree-based classification analysis. *Crit Care Med* **34**, 1520-1524, doi:10.1097/01.ccm.0000215823.36344.99 (2006).
- 53 Faugeras, F. *et al.* Probing consciousness with event-related potentials in the vegetative state. *Neurology* **77**, 264-268, doi:10.1212/WNL.0b013e3182217ee8 (2011).
- 54 Bekinschtein, T. A. *et al.* Neural signature of the conscious processing of auditory regularities. *Proc Natl Acad Sci U S A* **106**, 1672-1677, doi:10.1073/pnas.0809667106 (2009).
- 55 Bedini, G. *et al.* Is Period3 Genotype Associated With Sleep and Recovery in Patients With Disorders of Consciousness? *Neurorehabil Neural Repair* **30**, 461-469, doi:10.1177/1545968315604398 (2016).
- 56 Rossi Sebastiano, D. *et al.* Sleep patterns associated with the severity of impairment in a large cohort of patients with chronic disorders of consciousness. *Clin Neurophysiol* **129**, 687-693, doi:10.1016/j.clinph.2017.12.012 (2018).

Figure 1: Methodological overview

Pipeline describing the synchronised assessments (blue) and analysis (in black box) of behavioural, environmental, biological and neurophysiological markers of wakefulness (see Methods of a complete description of the 21 EEG features calculated at the 30-second epochs level in orange). The statistical variables extracted from the curves build at the 10-minute smoothing level (in green) were defined as: i) for “**Distribution**”: Mean assessing the relative values of each feature for every patients / Standard deviation assessing the absolute magnitude of the feature fluctuation / Coefficient of variation assessing the relative magnitude of the feature fluctuation compared to the mean; ii) for “**Information theory**”: SVD Entropy and Permutation Entropy assessing the long-term complexity of the fluctuations; iii) for “**Rhythms**”: the value of the circadian fit indicated to which extend the data were closed to a sinusoid waveform presenting a period between 23,5 and 24,5 hours; for ultradian fluctuations, the strength of the ultradian fit was calculated for the ultradian dominant period (+/- 5%) extracted from a spectral analysis of each smoothed curve (if not circadian).

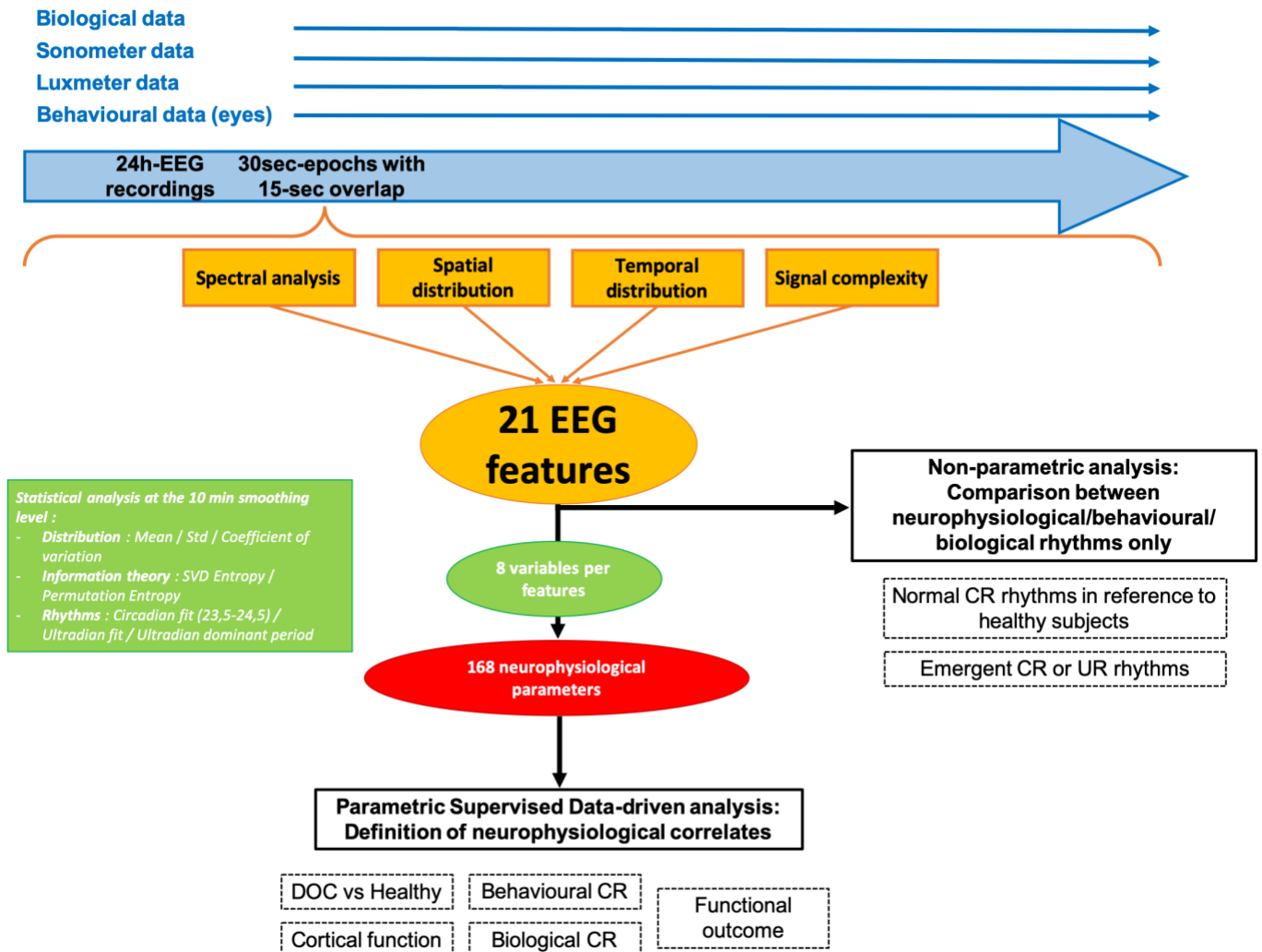
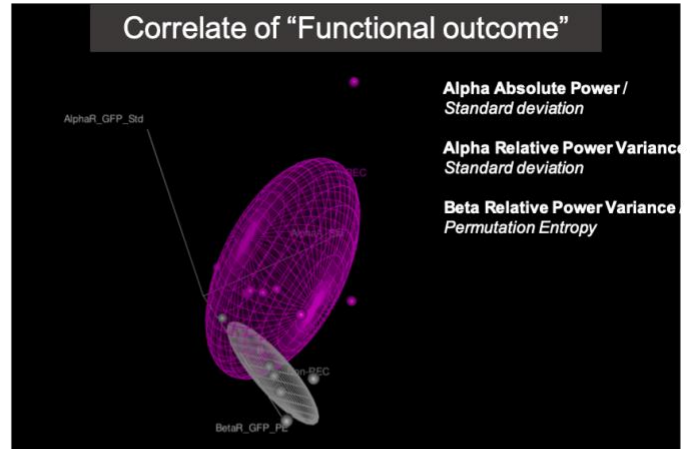
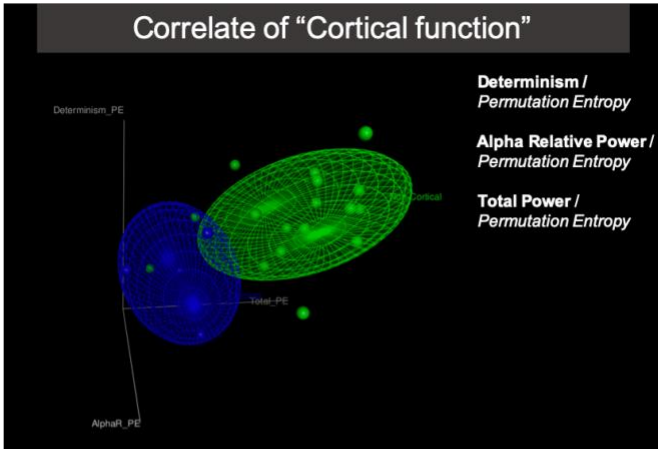


Figure 2: Supervised data-driven analysis

Multidimensional classifications of patients based on EEG parameters only (*variables in italic, features in bold*) to perform a dichotomic segregation for 4 factors defining the “initial clinical status” at the inclusion (*cortical function in blue Vs. green*), the “behavioural circadian rhythm” (*presence in orange Vs. cyan*), the “biological circadian rhythm” (*presence in red Vs. yellow*) and the “final outcome” (*exit-MCS in magenta Vs. grey*). Among the parameters univariately associated to the factor using a binomial logistic regression, the models with the 3 most accurate parameters were selected (*backward method to minimize the AIC parameter*). The table synthesises the most pertinent short-term and long-term parameters for every factor (*yellow if one occurrence, orange if two occurrences*).



		<i>Short-term analysis : EEG features</i>			
		Raw signal	Spectral analysis	Complexity	Spatial variance
<i>Long-term analysis : Variables</i>	Mean values				
	Fluctuation Magnitude		OUTCOME		OUTCOME
	Fluctuation Complexity				OUTCOME
	Fluctuation Rhythms				

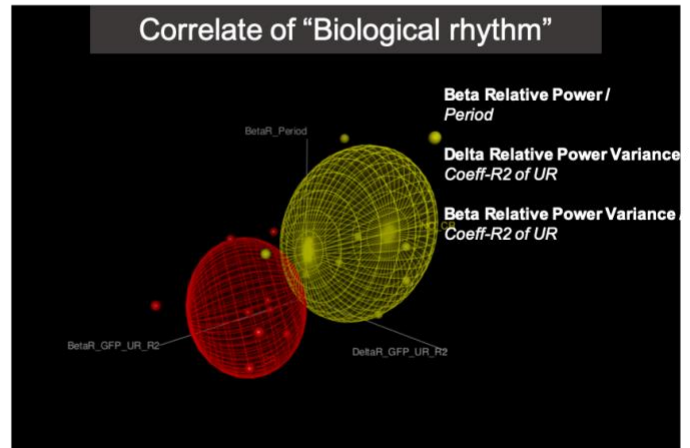
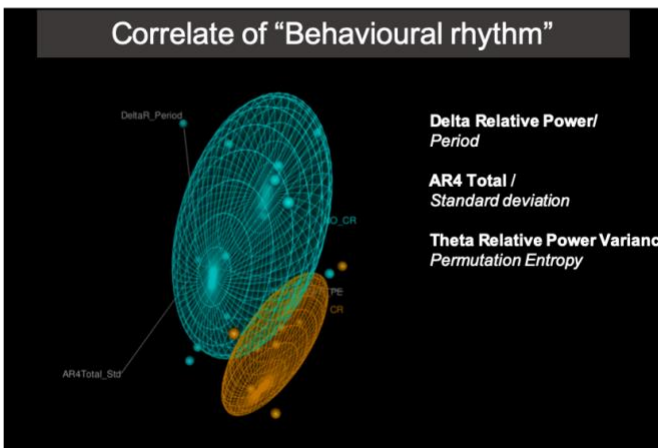


Figure 3: Synthetic overview of homogeneity and heterogeneity between circadian rhythms

Rhythm-based classification of patients (one patient per column), using a combination of dichotomic assessments of Circadian Rhythms (CR) for biology (yellow box), behaviour (blue box) and EEG (red box). Among each group, a qualitative description of emergent circadian rhythms for EEG (purple box) or emergent Ultradian Rhythms (UR) for EEG (violet box) or behaviour (grey box) are provided. A pathophysiological interpretation of each profile is indicated by symbols in the bottom line. Symbols are defined in the box on the left-bottom part. Standard neurophysiological assessments of primary and associative cortices function along with the EEG reactivity are presented below the symbols line (+: presence of the response; -: absence of the response, +/-: disappearance after the 24h EEG recording; “-/+: reappearance after the 24h EEG recording).

The cases illustrated in Figures 8 and Figure SOM 5-8 are mentioned as “Illustration” on the top. Longitudinal assessments of acute comatose patients are presented with dotted green arrows.

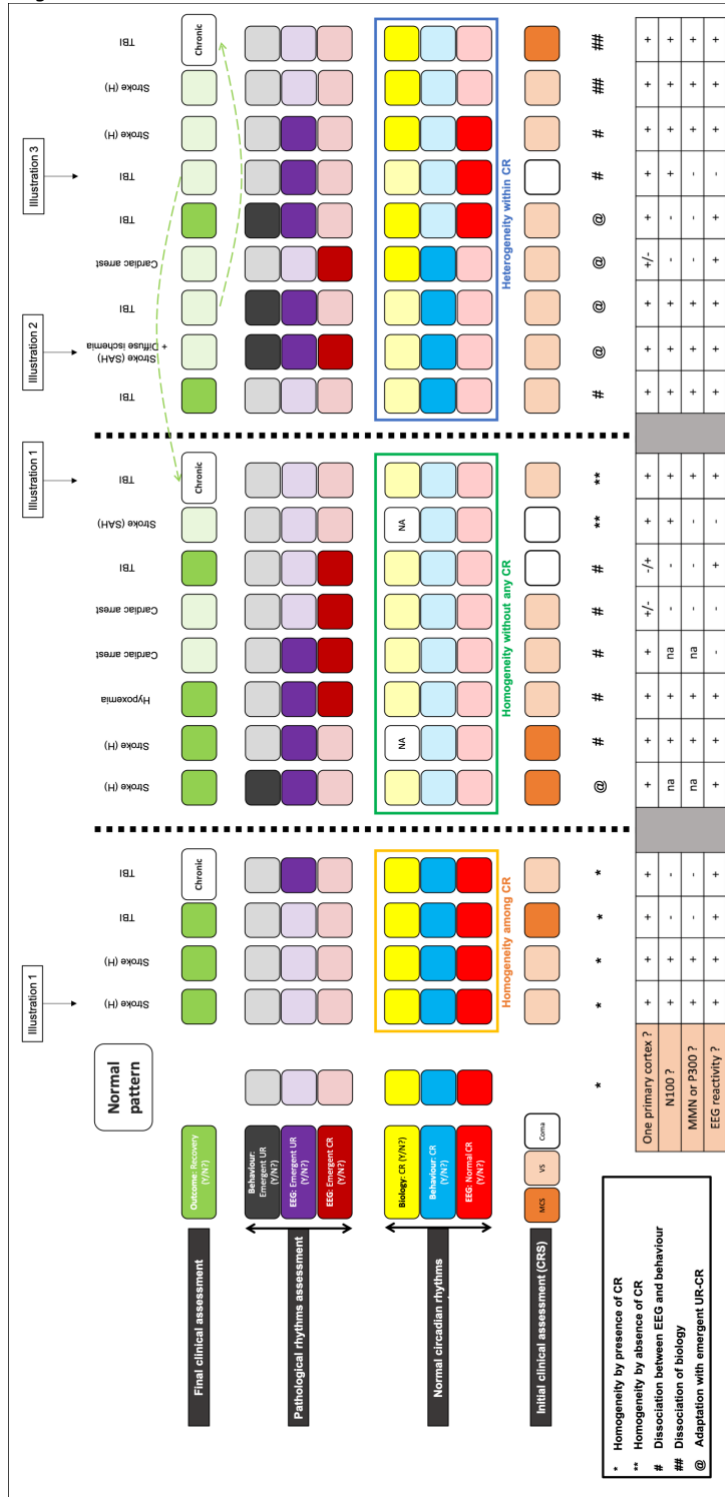


Figure 4: Illustration of the four rhythmic patterns existing for healthy subjects and patients during coma and post-coma
 Four possible situations are presented: Homogeneous presence of circadian rhythms (green), absence of circadian rhythm (yellow), emergence of abnormal EEG rhythms (blue) and dissociation behaviour-EEG (orange).
 Only the scatter plots of raw data are presented with a common timescale in abscise (24h) and feature-specific ordinates for each line (with ad hoc scales for each plot). The name of the features is indicated on the left (black box for features presented for every patient; grey box for patient-specific EEG features). The four EEG features presented for every patient (Determinism; Detrended Fluctuation Analysis, Alpha Relative Power Variance, Beta relative power Variance) are those presenting a significant circadian rhythm among healthy subjects. The fits for circadian (black box on the top) or ultradian (grey box on the top) rhythms are illustrated by sinusoidal curves (red highlight for significant fits). The comparisons with line curves presenting the fluctuations with a common scale are available at the individual scale in Figure SOM 5-8.

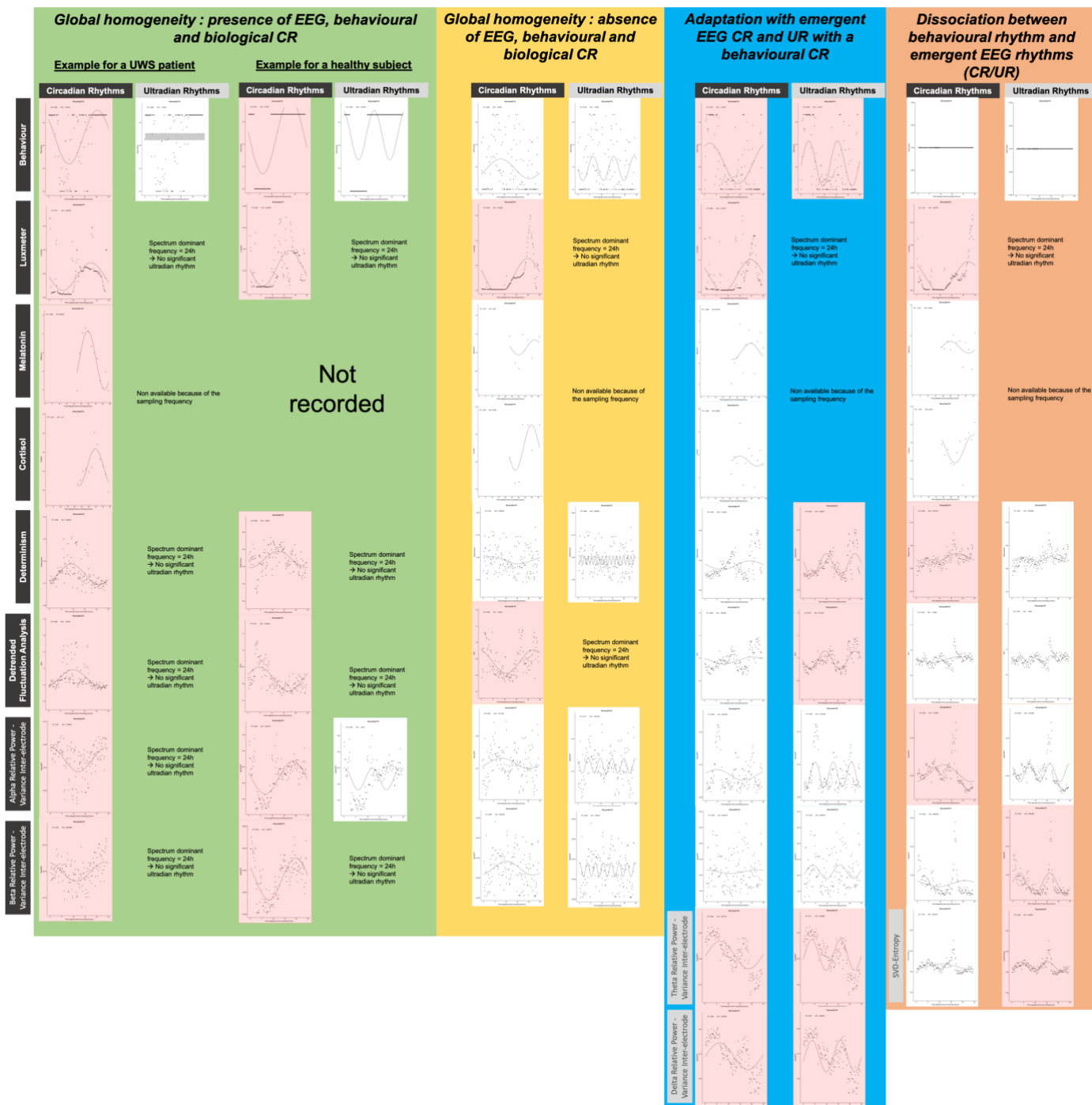


Figure 5: Classification tree of outcome prediction for acute patients

The classification was based on the most discriminant markers defined in Table 1. The order of markers was defined according to the clinical management proceedings (clinical markers then simple EEG then complex multimodal analysis) as long as the statistics allow it. Initial Clinical status and Homogeneity of Circadian Rhythms had a 100% PPV for functional recovery (but only their association had a significant Fisher’s Exact test, p -value = 0.029). EEG reactivity had a 100% NPV (but a non-significant Fisher’s Exact test, p -value = 0.082). The mechanism of lesions was counterintuitively introduced at the end for statistical purposes because this marker had no association with functional outcome (Fisher’s Exact test, p -value = 0.294) but had an accurate PPV (84.6%) and NPV (80%) for awakening outcome (Fisher’s Exact test, p -value = 0.022). Only 2 patients with a multifocal lesion did not evolve at least up to the MCS (none of them had a TBI). When applied in the population of “coma/UWS patients with reactivity on EEG but absence of homogeneity of CR”, the existence of TBI was the most discriminant feature to predict awakening independently from disability. Notably, no brainstem (BAEPs), primary cortices (SEPs and MLAEPs) or secondary/associative cortices (N100, MMN, P300) neurophysiological responses were significantly associated to outcome, even by taking into account their simple presence or a more stringent “normal morphology” criteria.

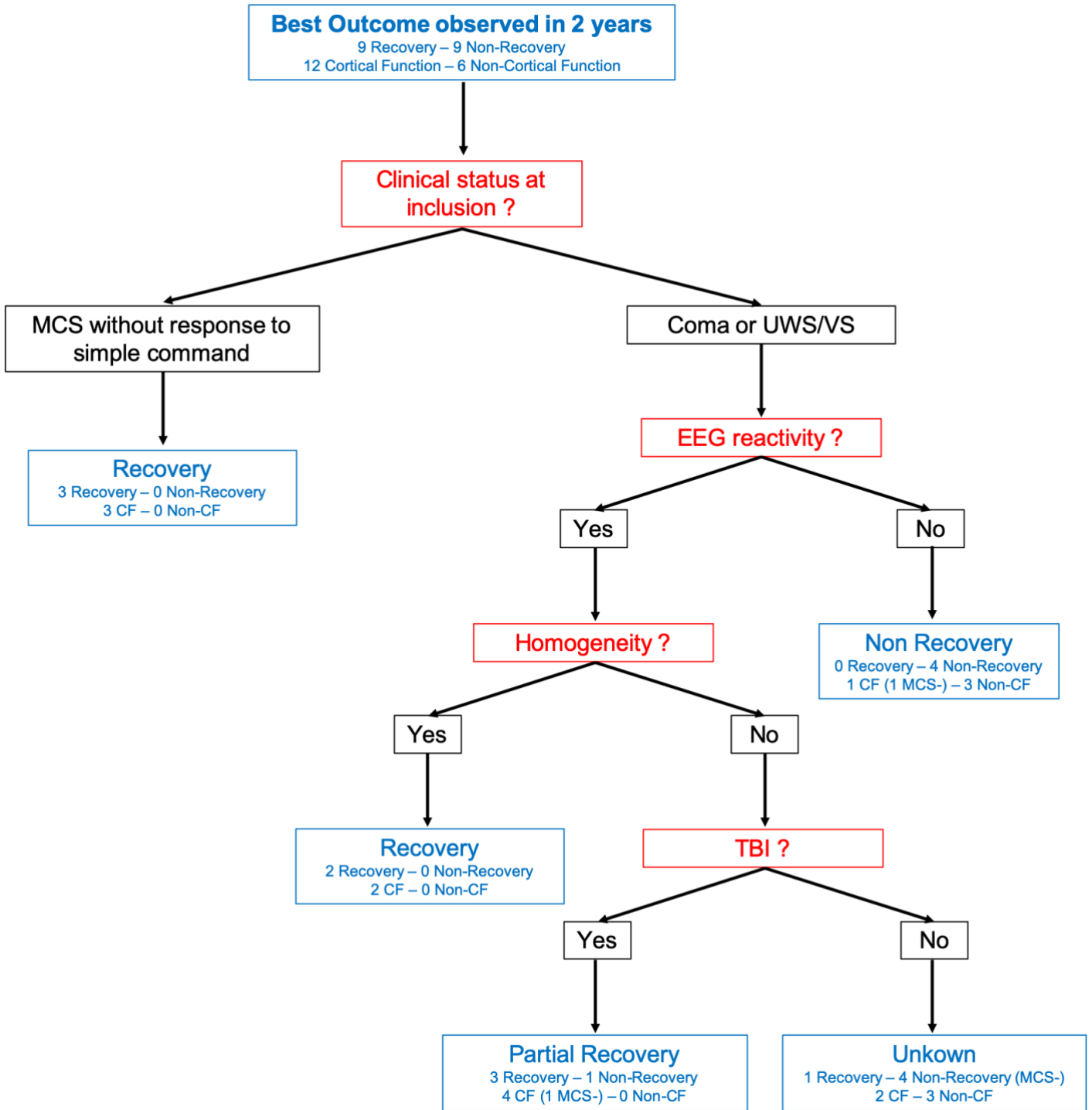


Figure 6: Illustration of two emergent circadian rhythm patterns (in EEG), associated to opposite outcomes

High values of circadian rhythms fits were observed for 12 features. Fluctuations of the Dominant Frequency in the Alpha band was the only one systematically associated to a favourable outcome (REC: exit-MCS). Fluctuations of the Alpha relative power was the only one systematically associated to an unfavourable outcome (Non-REC: composite of Coma, VS and MCS).

Raw data (continuous curves in the middle, with common scales to compare the values across patients) and circadian fits (plots on the left side with individualized scales to emphasize the magnitude of fluctuations) were presented for Dominant Frequency in the Alpha band (green) and Alpha relative power (purple). Plots with high circadian fits ($R^2 > 0.3$) were indicated by red frames. The mechanisms of lesions were indicated on the left and illustrated by MRI sections of Diffusion Weighted Imaging for the 3 patients with ischemic lesion and by Susceptibility Weighted Imaging for the single patient with post-traumatic diffuse axonal injuries. No MRI was available for one patient with a post-cardiac arrest renal failure with continuous renal replacement therapy.

For the two patients with a strong circadian fit for the dominant frequency of the Alpha-band (but a non-circadian Alpha Relative power), the lesions were multifocal but involved only the subcortical white matter (hypoxia), the corpus callosum (hypoxia and traumatic brain injury) and the thalamo-mesencephalic junction (traumatic brain injury only).

On the contrary, a strong circadian fit for the Alpha Relative power only (without circadian effect on the Alpha dominant frequency) had an unfavourable predictive value for 3 patients, presenting an anoxo-ischemic lesion after cardiac arrest with comparable MRI patterns (multifocal ischemic lesions in basal ganglia and diffuse cortical areas).

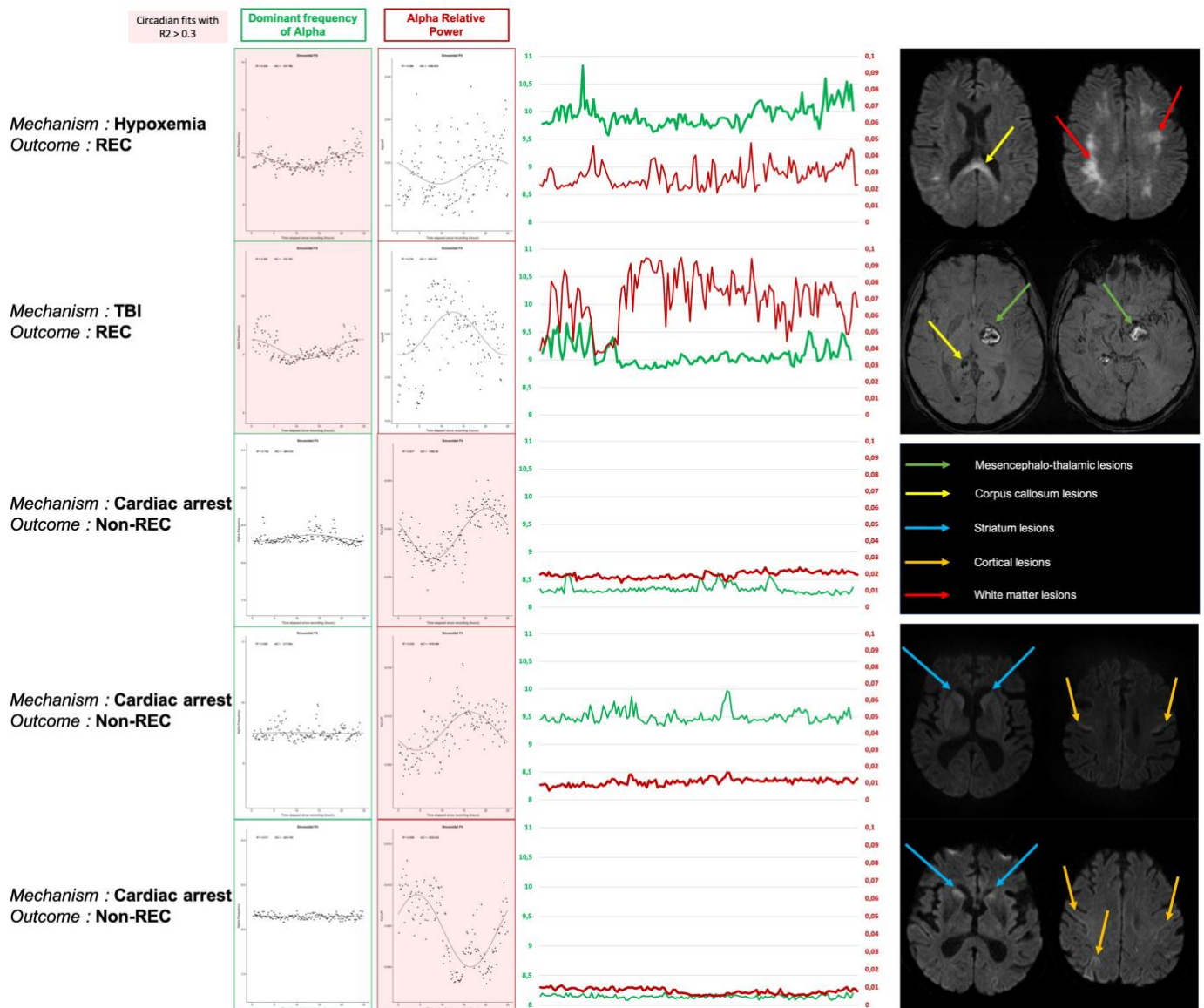


Table 1: Comparison of the predictive values for dichotomic qualitative clinical and neurophysiological markers

Two complementary levels of outcome were considered:

On the left: functional outcome segregating the final outcome at 2-year follow-up as "Recovery" for patients at least Exit-MCS (including severe disability, moderate disability and good recovery) and "Non-Recovery" for patients at best MCS+ (including coma, UWS and MCS).

On the right: awakening outcome segregating the last available outcome at 2-year follow-up as "Cortical Function" for patients at least MCS (including MCS, severe disability, moderate disability and good recovery) and "Non- Cortical Function" for patients at best UWS (including coma and UWS).

The clinical markers tested were: "Initial Clinical Status", "Mechanism of lesions", "Existence of behavioural Circadian Rhythms", "Existence of biological Circadian Rhythms".

The neurophysiological markers tested were: "Normal SEPs morphology", "Normal BAEPs morphology", "Normal MLAEPs morphology", "Bilateral and Multimodal abolition of primary cortex response", "Existence of N100", "Existence of Mismatch Negativity", "Existence of P300 response", "Existence of MMN or P300 response", "Existence of EEG reactivity", "Existence of typical EEG Circadian Rhythms", "Existence of atypical EEG Circadian Rhythms", "Existence of atypical EEG Ultradian Rhythms".

The composite markers tested were: "Homogeneity of Circadian Rhythms", "Combination between EEG reactivity OR homogeneity", "Combination between Initial Clinical Status OR homogeneity".

Chi2 tests were used as a non-parametric statistic to identify the markers strongly associated to outcome in both classifications. Only the markers with a trend (p-value < 0.1) are presented on both sides. The markers in bold had a p-value < 0.05 for the Fisher's Exact test, which was used as a more stringent criteria due to this reduced sample (18 acute patients).

	Functional outcome		Statistics (selection of variable with X-squared p-values < 0.1)	Awakening outcome		Statistics (selection of variable with X-squared p-values < 0.1)	
	Recovery	Non-Recovery		Cortical function	No cortical function		
Initial Clinical status	Se = 33,3%	Sp = 100%	Fisher's Exact Test = 0,206				
<i>Cortical function</i>	3	0	PPV = 100%				
<i>No cortical function</i>	6	9	NPV = 60%				
EEG Reactivity	Se = 100%	Sp = 44,4%	Fisher's Exact Test = 0,082	EEG Reactivity	Se = 91,7%	Sp = 50%	Fisher's Exact Test = 0,083
<i>Presence</i>	9	5	PPV = 64,3%	<i>Presence</i>	11	3	PPV = 78,6%
<i>Absence</i>	0	4	NPV = 100%	<i>Absence</i>	1	3	NPV = 75%
Harmony between circadian rhythms	Se = 37,5%	Sp = 100%	Fisher's Exact Test = 0,2				
<i>Presence</i>	3	0	PPV = 100%				
<i>Absence</i>	5	8	NPV = 61,5%				
EEG Reactivity OR Harmony between circadian rhythms	Se = 100%	Sp = 44,4%	Fisher's Exact Test = 0,082	EEG Reactivity OR Harmony between circadian rhythms	Se = 91,7%	Sp = 50%	Fisher's Exact Test = 0,083
<i>At least one present</i>	9	5	PPV = 64,29%	<i>At least one present</i>	11	3	PPV = 78,6%
<i>Both absent</i>	0	4	NPV = 100%	<i>Both absent</i>	1	3	NPV = 75%
Initial Clinical status OR Harmony between circadian rhythms	Se = 55,6%	Sp = 100%	Fisher's Exact Test = 0,029	Initial Clinical status OR Harmony between circadian rhythms	Se = 41,7%	Sp = 100%	Fisher's Exact Test = 0,114
<i>At least one present</i>	5	0	PPV = 100%	<i>At least one present</i>	5	0	PPV = 100%
<i>Both absent</i>	4	9	NPV = 69,2%	<i>Both absent</i>	7	6	NPV = 46,2%
				Mechanism of lesions	Se = 91,7%	Sp = 66,7%	Fisher's Exact Test = 0,022
				Multifocal lesions (stroke, TBI)	11	2	PPV = 84,6%
				Diffuse lesions	1	4	NPV = 80%
				Primary cortical response	Se = 100%	Sp = 33,3%	Fisher's Exact Test = 0,098
				<i>No bilateral multimodal abolition</i>	12	4	PPV = 75%
				<i>Bilateral multimodal abolition</i>	0	2	NPV = 100%
				Emergent EEG Circadian Rhythm	Se = 83,3%	Sp = 66,7%	Fisher's Exact Test = 0,107
				<i>Absence</i>	10	2	PPV = 83,3%
				<i>Presence</i>	2	4	NPV = 66,7%
				Morphology of MLAEPs	Se = 75%	Sp = 66,7%	Fisher's Exact Test = 0,141
				<i>Normal</i>	9	2	PPV = 81,8%
				<i>Any reduction of amplitude</i>	3	4	NPV = 57,1%

Table 2: Comparison between quantitative clinical and multimodal markers

A selection of EEG parameters was associated with circadian behavioural and hormonal markers to predict the favourable outcome.

The type of comparison was indicated in yellow for each part of the table. The comparison between every marker from each group (clinical or non-clinical) indicated that EEG-based segregation was more effective.

The markers significantly associated to outcome in univariate analysis are in bold. For significant association between two makers (Bonferroni-corrected), p-values are highlighted in red.

EEG/Clinical markers	Age	Initial GCS	Initial pupil	GCS at recording	CRS-R at recording	
AlphaA Std	0,0143	0,0369	0,0339	0,0245	0,0060	
AlphaR Variability Std	0,0774	0,1621	0,1137	0,0970	0,0245	
BetaR Variability PE	0,0091	0,0027	0,0139	0,0077	0,0049	
Non Clinical markers	Behaviour CR	Melatonin CR	Cortisol CR	AlphaA Std	AlphaR Variability Std	BetaR Variability PE
Behaviour CR						
Melatonin CR	0,9237					
Cortisol CR	0,2006	0,2058				
AlphaA Std	0,0181	0,0973	0,0151			
AlphaR Variability Std	0,1138	0,1823	0,0240	0,0315		
BetaR Variability PE	0,0216	0,0224	0,0023	0,0019	0,0091	
Clinical markers	Age	Initial GCS	Initial pupil	GCS at recording	CRS-R at recording	
Age						
Initial GCS	0,1818					
Initial pupil	0,1794	0,7205				
GCS at recording	0,1358	0,7574	0,7969			
CRS-R at recording	0,0406	0,1239	0,1174	0,1161		
Clinical & Non Clinical markers	0,0331					
All Clinical markers	0,1920					
All Non Clinical markers	0,0423					
All Non EEG markers	0,3733					
All EEG markers	0,0042					

1 **On-line methods**

2
3 ***I. Acquisition***

4 **Population of the study**

5 The *inclusion criteria* were defined as follow: age between 18 and 80 years old; acute
6 disorder of consciousness (DOC) after traumatic brain injury, infarct, spontaneous
7 haemorrhage, sub-arachnoid haemorrhage or post-anoxic encephalopathy; absence of response
8 to simple command more than 2 days after sedation withdrawal; patient requiring a persistent
9 intubation for mechanical ventilation or a tracheotomy due to a wakefulness level incompatible
10 with physiological airways management; delay after initial coma lower than 2 months; stable
11 clinical state; signed written informed consent.

12 The *exclusion criteria* were defined as follow: neurophysiological signs of bilateral
13 deafness on the Peak 1 and 2 of the Early Auditory Evoked Potentials (EAEPs) as patients were
14 concomitantly included in an oddball paradigm associated to a musical stimulation as published
15 previously¹; severe non-controlled neurovegetative crisis; non-controlled epilepsy; pregnant
16 women; coma of unknown aetiology or without defined evolution (such as auto-immune
17 encephalitis).

18
19 Based on the French version of the CRS-R₂, the inclusion criteria allowed the diagnosis
20 of Coma, Unresponsive Wakefulness Syndrome³ (previously named Vegetative State⁴,) and
21 Minimally Conscious States⁵ or Cortically Mediated State⁶ without response to simple
22 command, corresponding to the sub-group “MCS minus”⁷. In the present study, these clinical
23 states were coined as “Coma”, “UWS/VS” and “MCS/CMS”, respectively.

24
25 The final population of post-comatose patients was composed of 19 patients. 18 of them
26 were acute patients (mean age = 51 years-old, SD = 16.5), including 5 women and 13 men. The
27 mean delay after coma onset and sedation withdrawal was 25 days ± 14 (minimum = 7,
28 maximum = 59) and 18.4 days ± 10 (minimum = 7, maximum = 40) respectively. One chronic
29 “UWS/VS” patient was recorded 7 years after a traumatic brain injury (30 year-old, initial GCS
30 = 3, GCS = 9 and CRS-R = 5 at the date of recording) as a control of the radical conclusion of
31 previous studies in the field⁸. The 3 healthy subjects were 2 women (29 and 66 year-old) and 1
32 man 41 year-old). Two patients were recorded longitudinally⁹ more than 6 months after a
33 traumatic brain injury without recovery of awareness (outcome “UWS/VS” for the first and
34 “MCS/CMS” for the second patient).

1 The mean Glasgow Coma Scale (GCS) at the admission in the intensive care unit was 4.2
2 (minimum = 3, maximum = 8). At the date of the multimodal recording, the mean GCS was 8.1
3 (minimum = 5, maximum = 10) and the mean CRS-R was 5.3 (minimum = 3, maximum = 18).
4 The final diagnosis retained was “Coma” for 3 patients (no eyes-opening during the CRS-R
5 assessment), “UWS/VS” for 12 patients and “MCS/CMS” for 3 patients (without response to
6 simple command). The aetiologies were traumatic brain injury for 7 patients, stroke for 8
7 patients, severe hypoxia for 1 patient and anoxia after cardiac arrest for 3 patients.

8 The outcome of patient was described by the Glasgow Outcome Scale assessed at 3, 6,
9 12 and 24 months by a clinical assessment of the CRS-R when the patient was still unconscious
10 or by the measure of the functional ability (autonomy for daily living) otherwise. For the
11 patients inaccessible for a clinical examination, a systematic interview of the physician in
12 charge was performed (or alternatively of the relatives in case of complete discharge for
13 conscious patients). 4 patients were concerned by this situation. In the single case of
14 unconscious patient without possible local CRS-R assessments for logistic reason, he was
15 examined in the local hospital by the first author (FG).

16 9 patients among the acute DOC groups evolved favourably (including, according to the
17 Glasgow Outcome Scale: 6 patients with a severe disability, 2 patients with a moderate
18 disability and one patient with a good recovery). 9 had consequently an unfavourable outcome
19 (including, according to the Glasgow Outcome Scale: 4 patients who died before the first
20 follow-up at 3 months, 3 and 2 patients in the “MCS/CMS” or “UWS/VS” group for their best
21 assessment, respectively). Of note, the 2 patients recorded longitudinally reached at least the
22 “MCS/CMS” state⁹ but did not present reliable signs of communication despite a 2-year follow-
23 up.

24 **Acquisition technics for neurophysiological, behavioural and environment** 25 **assessments**

26 The polysomnographic recordings were performed using a Micromed system
27 (Micromed®, Italy). 13 EEG electrodes were placed on the scalp according to the 10-20 system
28 (F3, Fz, F4, C3, Cz, C4, P3, Pz, P4, T3, T4, O1, O2 with a sampling rate at 256 Hz, analogic
29 filtering at the acquisition 0.16-60 Hz) with a common reference on the nose and a ground
30 electrode on the forehead. The polygraph montage consisted in 5 pairs of bipolar electrodes: on
31 the submental area for EMG, on the precordial area for ECG, around the orbits for vertical and
32 horizontal EOG, on the epigastric area for the respiratory piezoelectric device.
33

1 A dual video acquisition (sampling = 1 Hz) was provided using a standard camera
2 (Hercules®) and an infra-red camera (Carl Zeiss Tessar, HD 1080p, Logitech®), combined
3 with an infra-red light (850 nm, EcoLine®) placed on the wall and oriented to the patient face.
4 Both cameras were placed on a metallic arm whose position in front of the patient face was
5 regularly adapted by the caregivers after the nursing periods or the spontaneous movements.
6 The complete device was checked by the first author at least one time every 2 hours.

7 Environmental light and sound intensities were recorded during 24 hours in each room
8 using a dedicated luxmeter (CHY630, IDDM+®) and sonometer (SoundTest-Master,
9 configured in dBA, FAST: 125ms, setup level between 30 and 130 dB, Laserliner®). Both
10 devices were placed near the head to be as close as possible from the eyes and ears of the
11 patients.

12 During the 24-hour recordings, each assessment was synchronized between every device
13 using a common homemade software (Volcan Acquisition). A back-up trigger was sent by the
14 software every 2 minutes on the EEG signal to avoid any time distortion at the end of the 24-
15 hour period.

17 **Biological assessment of circadian rhythms using urinary metabolite of melatonin** 18 **and cortisol**

19 The levels of urinary free cortisol (UFC, CMIA technology, Abbott Diagnostics, Illinois,
20 USA) and urinary 6 sulfatoxymelatonin (AMT6S, the main hepatic melatonin metabolite,
21 assessed by RIA¹⁰) were measured on samples taken every 2 hours during the 24-hour recording
22 (12 samples). We used a bladder probe and a per-hour urine quantification. Results were given
23 in ng/h for AMT6S and nmol/h for UFC. These measurements were available for most acute
24 and post-acute DOC excepted for two patients due to logistical issues at the beginning of the
25 study.

26 AMT6S assays were run in duplicate samples by batch. Samples from the same
27 assessment were run all together in a batch, but samples from different observations were run
28 in different batches. Assays of UFC were run in single samples on a i2000 instrument (Abbott
29 diagnostics).

30 Urinary instead of plasmatic markers have been previously used as an appropriate
31 markers of circadian rhythm to diagnose Circadian Rhythm Sleep Wake Disorders¹¹, to study
32 the circadian rhythm of blind subjects¹² and to analyse UFC and aMT6S oscillations in elderly
33 subjects with a 90-min sampling¹³, close to the present 2-hour sampling.

34

1 **Ethical aspects**

2 The experiment was conducted in agreement with the guidelines of the Declaration of
3 Helsinki and approved by the local ethics committee (CPP Sud-Est II, NCT02742506),
4 including a written informed consent from the patients' relatives⁹.

6 2. ***Pre-processing***

8 **Neurophysiological pre-processing**

9 The 24-hour EEG assessments were performed for every patient with a 256Hz sampling.
10 A bipolar montage was used to avoid facial artefacts received by the nose common reference
11 (longitudinal left hemisphere: F3-C3, C3-P3, P3-O1; longitudinal median line: Fz-Cz, Cz-Pz;
12 longitudinal right hemisphere: F4-C4, C4-P4, P4-O2; transversal line: T3-C3, C3-Cz, Cz-C4,
13 C4-T4).

14 A pre-processing step of manual artefact rejection was conducted by the first author using
15 an *ad hoc* python software with a direct visualisation of the raw EEG signal on 30-seconds
16 pages with low- and high-pass filters. The optimal visualisation was selected and uniformly
17 applied for every patient, to avoid excluding prolonged EEG low rhythm artefacts (due to slow
18 electric wire movement and sweating) and rapid artefacts (increased muscular tonus and electric
19 noise at 50Hz). The analysis was finally restricted to the band "1-30Hz".

20 Artefacts were uniformly defined after the inclusion of every patient and during a unique
21 period of analysis as: artefact duration > 1 sec, visible only using the bipolar montage,
22 concerning more than 1 derivation. The interpretability of the median line derivation (Fz-Cz)
23 was checked to be used as a reliable and continuous marker during the complete 24-hour
24 recording. An automatic exclusion of extreme values (assessed as the 5 first/last percentiles in
25 the distribution of each 30-seconds epochs) was performed to obtain a complementary
26 correction of artefacts limited in time (< 1 sec) and space (one derivation).

27
28 During the first step of processing, both linear and non-linear EEG features were extracted
29 as a selection of the possible relevant markers for residual brain activity during DOC. The time
30 window for analysis was 30 seconds by analogy to the canonical definition of sleep scoring
31 pages proposed by Rechtschaffen et Kales (1968) and confirmed in recent scoring methods¹⁴.
32 Each feature was calculated on these 30-seconds epochs with a 15-seconds overlap (Figure 1).

33 *The features assessing the raw signal* were defined as follow: Total power values (1-30
34 Hz in Hz²) and the variance of the EEG signal distribution in the 30-seconds epochs.

1 *The features assessing the frequential variability* were defined as follow: canonical
2 Absolute power values (Delta 1-4 Hz, Theta 4-8 Hz, Alpha 8-12 Hz, Beta 12-30 Hz, in Hz²);
3 Relative power ratio (Absolute power in one band divided by the Total power, normalized
4 between 0 and 1) and the dominant frequency of the Alpha-band. An integrated spectral analysis
5 was provided by an autoregressive model¹⁵ of order 4, named “AR4” in this study. It was used
6 as a frequential smoothing (less sensitive to small changes of frequency as the order is low)
7 based on a temporal prediction (assuming a short-term stationarity hypothesis). Its magnitude
8 and frequency peak were expressed in Db and Hz, respectively.

9 *The features assessing the changes of the signal complexity* were defined as follow: using
10 chaos theory, the Determinism¹⁶ metric (assessing a predictability value as the probability for
11 the occurrence of recurrent patterns); using information theory, the SVD-entropy (a temporal
12 entropy metric calculated after a singular value decomposition¹⁷); using fractal geometry, the
13 Detrended Fluctuation Analysis (defined as the geometrical precision required to synthesis the
14 raw EEG¹⁸).

15 Only the Fz-Cz derivation was used for all the metrics from these 3 groups, as mid-line
16 derivations seemed classically less impaired by muscle artefacts¹⁹.

17 On the contrary, *the features assessing the spatial variability according to bands* used
18 every bipolar derivation and were defined as follow: the values of the inter-electrode standard
19 deviation for the Relative power ratios in the Delta/Theta/Alpha/Beta-bands.

21 *EEG features synthesis for mathematical extraction*

22 At the 30-seconds epochs scale, each feature value summarised 7680 time points of EEG
23 signal (256 points per sec * 30 sec) for every channel pair. At the 24-hour EEG scale, the time
24 series was constituted by 5760 feature values (24-hour*60 min*4 values per minutes) before
25 smoothing.

27 **Behavioural analysis using dual video recordings of eyes-opening periods**

28 A homemade software dedicated to behavioural scoring (Volcan Analysis, designed by
29 one the author, MT) was used to visualise at once the standard and infra-red video continuously
30 recorded. Two complementary scorings were provided: a *motricity score* (“rest” and “agitation”
31 for endogenous movements and “nursing” for exogeneous movements) and a *eyes score* (“eyes
32 fully open”, “eyes slightly open”, then added as “eyes-opening periods” in opposition to “eyes
33 closed”). 24-hour video recordings were visualised twice to provide successively a specific
34 scoring for each parameter. Motricity was first scored as its fluctuations were less frequent,

1 allowing the first author to observe the global pattern of the patient activity. The definition of
2 eyes-opening periods required a slower visualisation to assess the modifications of facial
3 movements. The minimal speed was one image per second (visualisation of the “real-time”
4 acquisition at 1 Hz). For the *motor score*, the viewing could be accelerated up to 1 out of 10
5 images per second for motor score during periods of stability or 1 out of 2 images in case of
6 agitation and nursing. For the *eyes score*, the maximal acceleration was maintained below 1 out
7 of 5 images for stable periods defined “at rest”. The viewing speed was minimal during agitation
8 (to assess any clue of spontaneous wakefulness when the motor tonus was the highest) and
9 nursing periods (to capture any reactivity to external stimuli).

10 Some periods were scored as “non-available” when the patient was out of the field for
11 cameras (concerning both the *motor* and *eyes scores*) or when the patient was completely turned
12 over for nursing (concerning only the *eyes score*).

13 14 **Environmental assessment using luxmeter and sonometer recordings**

15 Despite the circadian implication of this study, it was not possible for ethical reason to
16 hold patients in a dim-light protocol. Comatose patients presented several features of a constant
17 routine protocol (the gold standard to experimentally unmask circadian rhythmicity in healthy
18 subjects²⁰) with enteral continuous feeding and continuous position lying in a bed. However,
19 the absence of constant light levels in our study would not qualify our protocol as a gold
20 standard “constant routine” but rather as a “near-constant routine” protocol⁹.

21 Raw sound and light values were extracted using a Python script without artefact rejection
22 at a 10 Hz sampling. Results were provided in Volt and then converted in Lux ($1V = 1000 \text{ Lux}$)
23 and dB ($1V = 100 \text{ dB}$).

24 25 **Common smoothing for comparison between the different assessments**

26 For neurophysiological assessments, the artefact and extreme rejection step induced
27 numerous periods without reliable signal. For behavioural assessments, nursing periods
28 prevented from obtaining a completely continuous visualisation of eyes-opening periods. Only
29 environmental assessments were strictly continuous. To avoid periods with missing data for
30 EEG and behavioural features, a common smoothing by simple moving average was applied to
31 compare identical numbers of points for every time series. A 10-minute period for the moving
32 average was selected after visual inspection of alternative smoothing results. It was assumed
33 that each 24-hour times series would be summarised by at least ($24\text{-hour} \times 6 \text{ values per hour} =$
34 144 points) to illustrate the short-term trends of each feature. A single patient recording was

1 smaller than 24-hour because of a medical indication for a thoracic CT-scan implying the
2 disconnection of the patient from the EEG. Other recordings were comprised between 24 and
3 25 hours.

4 This 10-minute smoothing allowed a sufficient number of values to manage statistical
5 analysis of distribution and correlations between pairs of features but missed every fluctuation
6 below 10 minutes. However, this threshold remained compatible with the analysis of classical
7 ultradian oscillations (according to the theoretical framework of the Basic Rest-Activity Cycle
8 or BRAC²¹), in particular around 70 minutes as recently demonstrated for DOC²². To allow the
9 comparisons with hormonal assessments, times series were smoothed further at the 2-hour
10 level.

11 12 13 3. *Statistical Analysis*

14 **Assessing fluctuations by distribution and complexity**

15 To synthetize the information from all the 10-minute smoothed times series in singular
16 values, the mean and standard deviation stood for the *overall level* and the *fluctuation*
17 *magnitude* of each feature, respectively. Assuming a classical correlation between mean and
18 standard deviation, the coefficients of variation ($\text{Std}/\text{Mean} \times 100$, in %) was calculated as a
19 synthetic measure of a *relative fluctuation magnitude*. The analysis of SVD-entropy and
20 permutation entropy was extracted as a supplementary information about the *fluctuation long-*
21 *term complexity* at the 24-hour recording scale.

22 When required, the results of EEG features are expressed by the mean value (\pm standard
23 deviation).

24 25 **Spectral analysis of fluctuations and sinusoidal fit assessments**

26 The dominant period of ultradian fluctuations was calculated for behavioural and
27 neurophysiological assessment (eyes-opening periods and EEG features) using the *spectrum*
28 *function* (RCore Team, 2015, R: A language and environment for statistical computing, R
29 Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). The dominant period of fluctuations
30 was comprised between 20 min and 24 hours (according to the Nyquist-Shannon theorem as
31 the sampling was 10 minutes after smoothing). In case of missing values despite smoothing, a
32 linear interpolation was performed before running the *spectrum function*.

33 Ultradian and circadian sinusoidal fits were assessed for every time serie using a least-
34 square single-harmonic regression model (RCore Team, 2015, R: A language and environment

1 for statistical computing, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria). Log-
2 transformed values were used for hormonal dosages (one point per 2-hour period) but smoothed
3 raw values were kept for eyes-opening periods, sound/light and levels EEG features (one point
4 per 10 minutes).

5 The circadian period was constrained between 23h30 and 24h30 (eyes-opening periods,
6 sound/light levels, hormonal dosages and EEG features). The ultradian period was constrained
7 at the dominant period of fluctuations provided by the *spectrum function* (+/- 5%) (eyes-
8 opening periods and EEG features). Regressions coefficients (R2) were reported as continuous
9 parameters if they reached a convenient minimal threshold (R2>0.1).

10 The fits for environmental data (light and sound) were qualitatively described as
11 presented or not (if R2 < 0.15) but not entered in the comparison with the other parameters in
12 this study. The fits for behavioural and biological assessments were used to create a
13 complementary categorisation of patients based on two dichotomizations: i) circadian rhythm
14 of at least one hormone (melatonin or cortisol); ii) circadian rhythm of eyes-opening periods
15 (“fully + half” eyes-opening). The patients were categorised as “presence of circadian rhythm”
16 if the R2 using R script was > 0.1 and it was confirmed by a significant p-value (< 0.05) using
17 a complementary assessment of the model fitting (SigmaPlot 12, Systat Software Inc., San Jose,
18 CA, USA) as reported previously⁹.

19

20 **Neurophysiological correlates of clinical and circadian factors selected by a** 21 **supervised data-driven analysis**

22 At this stage, a reduced number of synthetic continuous variables were available for each
23 EEG features: the Mean, the Standard Deviation, the Coefficients of Variation, the SVD
24 entropy, the Permutation Entropy, the dominant period of fluctuations, the R2 coefficient of the
25 circadian fit and the R2 coefficient of the ultradian fit. We obtained 168 parameters to test (8*21
26 for the number of descriptive variables per EEG features).

27 Logistic regression models were designed to test the relationship between these
28 parameters and 5 dichotomic factors describing: i) the effect of “disorder of consciousness” on
29 the EEG features (*existence of any type of DOC Vs. healthy subjects*); ii) the “initial clinical
30 status” assessed by the CRS-R during the 24-hour recording (*initial cortical function*, i.e.
31 “MCS/CMS” Vs. *no sign of cortical function*, i.e. “Coma” and “UWS/VS”), iii) the “biological
32 circadian rhythm” in case of the existence of a significant circadian fit for at least one urinary
33 hormonal dosage, iv) the “behavioural circadian rhythm” in case of the existence of a significant
34 circadian fit for eyes-opening periods, v) the “final outcome” dichotomized according to the

1 last available Glasgow Outcome Scale score (*non-recovery of consciousness* i.e. “Coma”,
2 “UWS/VS” and “MCS/CMS” Vs. *recovery of consciousness* i.e. at least “Exit-MCS” or “severe
3 disability”).

4 The analysis was performed for the 168 EEG parameters (e.g. Mean value of Delta
5 Relative power) to delineate which parameters were related to these 5 dichotomic factors in
6 univariate analysis and independently related in multivariate analysis (using respectively a
7 binomial or multivariate binomial logistic regression model with the *glm function*, RCore Team,
8 2015, R: A language and environment for statistical computing, R Foundation for Statistical
9 Computing, Vienna, Austria). The best model was selected among parameters with a p-value
10 <0.05 in univariate by a backward selection method based on the minimization of the Akaike
11 information criterion – AIC metric.

12 The parameters finally selected in the best model for each factor were presented in 3-
13 dimensional graphs (*scatter3D*, RCore Team, 2015, R: A language and environment for
14 statistical computing, R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria).

15 As the best models included one to 3 three dimensions, common 3-dimensional
16 segregation was tested to allow comparison between each factor. The selected parameters were
17 specific to each factor. The relative distance between groups was illustrated by coloured
18 ellipsoids.

19 The significance of the difference observed between the groups defined by each factor
20 was tested by a Multivariate ANalysis Of VAriance (*manova function*, RCore Team, 2015, R:
21 A language and environment for statistical computing, R Foundation for Statistical Computing,
22 Vienna, Austria). The significance threshold the 5 factors was corrected by the Bonferroni
23 method (corrected p-values < 0.01). Complementary models with lower dimension (if allowed
24 by the model selection) were also compared by the MANOVA p-values.

25 26 **Definition of circadian or ultradian patterns**

27 To assure the congruence of circadian rhythm assessment between each dimension, a
28 uniform “circadian status” was be extracted among the 21 EEG features. Contrary to
29 behavioural results of healthy subjects which were uniformly and strongly circadian ($R^2 > 0.6$),
30 few EEG features of 3 healthy subjects presented a circadian pattern which could be considered
31 as “normal”. Determinism, DFA and the inter-electrode variability of Alpha- and Beta-bands
32 were the only features presenting high mean of fits (mean $R^2 > 0.2$) and a uniformity across
33 subjects (minimum $R^2 > 0.1$). The patients were defined as presenting a “circadian EEG pattern”

1 if more than one “normal” EEG feature had a high circadian fit ($R^2 > 0.2$). Of note, no ultradian-
2 like EEG pattern was observed for healthy subjects.

3 An “emergent circadian EEG pattern” was defined if high circadian fits ($R^2 > 0.3$) were
4 observed for any other EEG feature that was not defined as “normal” for healthy subjects.
5 “Emergent ultradian EEG pattern” or “emergent ultradian behavioural pattern” were retained if
6 high ultradian fits were observed for any EEG feature ($R^2 > 0.3$) or for eyes-opening periods
7 ($R^2 > 0.2$), respectively. These “emergent” patterns were regarded as possibly abnormal because
8 they were not present for healthy subjects.

9 According to the combination of the 3 “normal” circadian rhythms (neurophysiology
10 “yes/no”, behaviour “yes/no”, biology “yes/no”), three groups were defined: “homogeneous
11 presence of circadian rhythms”, “homogeneous absence of circadian rhythms” and
12 “heterogeneity between circadian rhythms”. Then, the differential circadian and ultradian
13 dynamics for other EEG features or behaviour were described qualitatively as adaptative
14 patterns to absent circadian rhythm or as additional rhythms added on a normal circadian
15 rhythm.

16

17 **Comparison of predictive values with classic prognostic markers**

18 Considering *qualitative dichotomic parameters*, we tested the specific prognostic value
19 provided by the most integrated result from the 24-hour multimodal recordings. This final result
20 was named “harmony between circadian rhythms” for the group of patients presenting a
21 homogeneity between neurophysiological, behavioural and biological rhythms. This result was
22 compared to previously described dichotomic neurophysiological markers, such as *EEG*
23 *reactivity*^{23,24}, *bilateral abolition of cortical components* (for SEPs²³ or MLAEPs²⁵),
24 *morphological alteration* (SEPs N20 amplitude or MLAEPs Na-Pa amplitude or BEAPs Peak
25 V amplitude²⁶), *presence of N100*^{26,27}, *presence of MMN*²⁶, *presence of P300*²⁸. The
26 significance of the association with the outcome was tested by Fisher’s Exact test (as gold
27 standard for small samples, after a selection with Chi² values). Sensitivity, specificity, positive
28 and negative predictive values were calculated using contingency tables.

29 Considering *quantitative parameters*, the variables selected from the 24-hour recordings
30 (EEG features correlated to outcome, behavioural and biology circadian fit values) were
31 compared to quantitative clinical markers (initial GCS and pupilar abnormalities, GCS and
32 CRS-R at the date of recording) by MANOVA (after Bonferroni correction for each class of
33 comparison, i.e. within clinical or non-clinical markers and clinical Vs. non-clinical markers)
34 and illustrated by 2D scatter plots (*ggplot2 package*, RCore Team, 2015, R: A language and

1 environment for statistical computing, R Foundation for Statistical Computing, Vienna,
2 Austria).

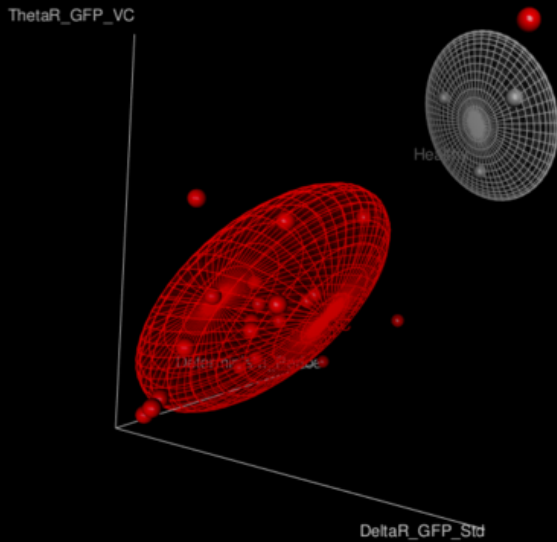
References

- 1 Castro, M. *et al.* Boosting Cognition With Music in Patients With Disorders of Consciousness. *Neurorehabil Neural Repair*, doi:10.1177/1545968314565464 (2015).
- 2 Giacino, J. T., Kalmar, K. & Whyte, J. The JFK Coma Recovery Scale-Revised: measurement characteristics and diagnostic utility. *Archives of physical medicine and rehabilitation* **85**, 2020-2029 (2004).
- 3 Laureys, S. *et al.* Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome. *BMC Med* **8**, 68, doi:10.1186/1741-7015-8-68 (2010).
- 4 PVS, T. M.-S. T. F. o. Medical aspects of the persistent vegetative state (1). *The New England journal of medicine* **330**, 1499-1508, doi:10.1056/NEJM199405263302107 (1994).
- 5 Giacino, J. T. *et al.* The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology* **58**, 349-353 (2002).
- 6 Naccache, L. Minimally conscious state or cortically mediated state? *Brain*, doi:10.1093/brain/awx324 (2017).
- 7 Bruno, M. A., Vanhauwenhuysse, 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. *Journal of Neurology* **258**, 1373-1384, doi:10.1007/s00415-011-6114-x (2011).
- 8 Landsness, E. *et al.* Electrophysiological correlates of behavioural changes in vigilance in vegetative state and minimally conscious state. *Brain : a journal of neurology* **134**, 2222-2232, doi:10.1093/brain/awr152 (2011).
- 9 Gobert, F. *et al.* Is circadian rhythmicity a prerequisite to coma recovery? Circadian recovery concomitant to cognitive improvement in two comatose patients. *J Pineal Res* **66**, e12555, doi:10.1111/jpi.12555 (2019).
- 10 Harthe, C., Claustrat, B., Brun, J. & Chazot, G. Direct radioimmunoassay of 6-sulphatoxymelatonin in plasma with use of an iodinated tracer. *Clin Chem* **37**, 536-539 (1991).
- 11 Auger, R. R. *et al.* Clinical Practice Guideline for the Treatment of Intrinsic Circadian Rhythm Sleep-Wake Disorders: Advanced Sleep-Wake Phase Disorder (ASWPD), Delayed Sleep-Wake Phase Disorder (DSWPD), Non-24-Hour Sleep-Wake Rhythm Disorder (N24SWD), and Irregular Sleep-Wake Rhythm Disorder (ISWRD). An Update for 2015: An American Academy of Sleep Medicine Clinical Practice Guideline. *J Clin Sleep Med* **11**, 1199-1236, doi:10.5664/jcsm.5100 (2015).
- 12 Skene, D. J., Lockley, S. W., James, K. & Arendt, J. Correlation between urinary cortisol and 6-sulphatoxymelatonin rhythms in field studies of blind subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)* **50**, 715-719 (1999).
- 13 Kripke, D. F. *et al.* Circadian phase in adults of contrasting ages. *Chronobiol Int* **22**, 695-709, doi:10.1080/07420520500180439 (2005).
- 14 Silber, M. H. *et al.* The visual scoring of sleep in adults. *J Clin Sleep Med* **3**, 121-131 (2007).
- 15 Li, P. *et al.* Autoregressive model in the Lp norm space for EEG analysis. *Journal of Neuroscience Methods* **240**, 170-178, doi:10.1016/j.jneumeth.2014.11.007 (2015).
- 16 Ouyang, G., Li, X., Dang, C. & Richards, D. A. Using recurrence plot for determinism analysis of EEG recordings in genetic absence epilepsy rats. *Clin Neurophysiol* **119**, 1747-1755, doi:10.1016/j.clinph.2008.04.005 (2008).
- 17 Roberts, S. J. P., W.; Rezek, I. Temporal and spatial complexity measures for electroencephalogram based brain-computer interfacing. *Med. Biol. Eng. Comput.* **37**, 93-98, doi:10.1007/bf02513272 (1999).
- 18 Leistedt, S., Dumont, M., Lanquart, J. P., Jurysta, F. & Linkowski, P. Characterization of the sleep EEG in acutely depressed men using detrended fluctuation analysis. *Clin Neurophysiol* **118**, 940-950, doi:10.1016/j.clinph.2007.01.003 (2007).
- 19 Wislowska, M. *et al.* Night and day variations of sleep in patients with disorders of consciousness. *Scientific reports* **7**, 266, doi:10.1038/s41598-017-00323-4 (2017).
- 20 Duffy, J. F. & Dijk, D. J. Getting through to circadian oscillators: why use constant routines? *J Biol Rhythms* **17**, 4-13 (2002).
- 21 Kleitman, N. Basic rest-activity cycle--22 years later. *Sleep* **5**, 311-317, doi:10.1093/sleep/5.4.311 (1982).
- 22 Piarulli, A. *et al.* EEG ultradian rhythmicity differences in disorders of consciousness during wakefulness. *J Neurol* **263**, 1746-1760, doi:10.1007/s00415-016-8196-y (2016).
- 23 Guerit, J. M. *et al.* Consensus on the use of neurophysiological tests in the intensive care unit (ICU): electroencephalogram (EEG), evoked potentials (EP), and electroneuromyography (ENMG). *Neurophysiol Clin* **39**, 71-83, doi:10.1016/j.neucli.2009.03.002 (2009).
- 24 Gobert, F., Dailler, F., Fischer, C., André-Obadia, N. & Luaute, J. Proving cortical death after vascular coma: Evoked potentials, EEG and neuroimaging. *Clinical Neurophysiology*, doi:10.1016/j.clinph.2018.02.133 (2018).
- 25 Logi, F., Fischer, C., Murri, L. & Manguiere, F. The prognostic value of evoked responses from primary somatosensory and auditory cortex in comatose patients. *Clin Neurophysiol* **114**, 1615-1627 (2003).
- 26 Fischer, C., Luaute, J., Adeleine, P. & Morlet, D. Predictive value of sensory and cognitive evoked potentials for awakening from coma. *Neurology* **63**, 669-673 (2004).
- 27 Fischer, C., Morlet, D. & Giard, M. Mismatch negativity and N100 in comatose patients. *Audiol Neurootol* **5**, 192-197 (2000).
- 28 Fischer, C., Dailler, F. & Morlet, D. Novelty P3 elicited by the subject's own name in comatose patients. *Clin Neurophysiol* **119**, 2224-2230, doi:10.1016/j.clinph.2008.03.035 (2008).

Figure SOM 1: Supervised data-driven analysis for clinical factors

Multidimensional classifications of patients based on EEG parameters only (*variables in italic, features in bold*) to perform a dichotomic segregation for the factor “disorder of consciousness” compared to healthy subjects (patients in red Vs. grey). Among the parameters univariately associated to the factor using a binomial logistic regression, the models with the 3 most accurate parameters were selected (backward method to minimize the AIC parameter).

Correlate of “Disorder of consciousness”



**Determinism /
Period**

**Theta Relative Power Variance /
Coeff of variation**

**Delta Relative Power Variance /
Standard deviation**

p = 0.00023

**If “Determinism /Period” and “Theta Relative
Power Variance / Coeff of variation” alone :
p = 0.00004**

Figure SOM 2: Illustration N°1

Two patients presenting a complete opposition of their rhythmic patterns with a homogeneous presence of circadian rhythms (A) and absence of circadian rhythm (B). Raw data (continuous curves on the middle, with uniformized scales,) circadian fits (plots on the left, with ad hoc scales) or ultradian fits (plots on the right, with ad hoc scales) were presented for behavioural data (black), environmental data (yellow), biological data (blue and orange for melatonin and cortisol respectively) and EEG with a common time-scale in abscise (24h). Four EEG features (red: Determinism; blue: Detrended Fluctuation Analysis, violet: Alpha Relative Power Variance, green: Beta relative power Variance) were those presenting a significant circadian rhythm among healthy subjects. EEG of patients was classified as "circadian" when more than one feature presented a circadian fit. Plots with circadian and ultradian fits considered as significant were indicated by red frames.

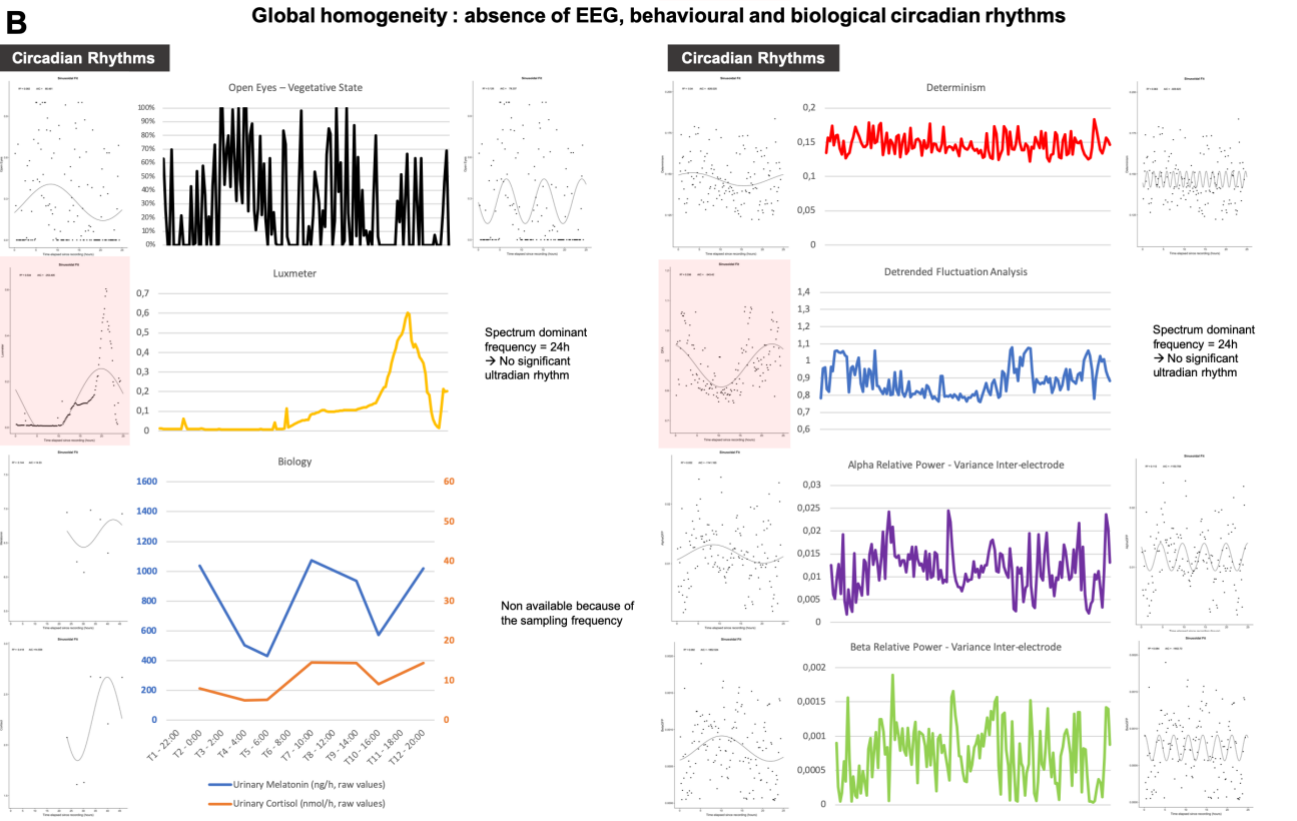
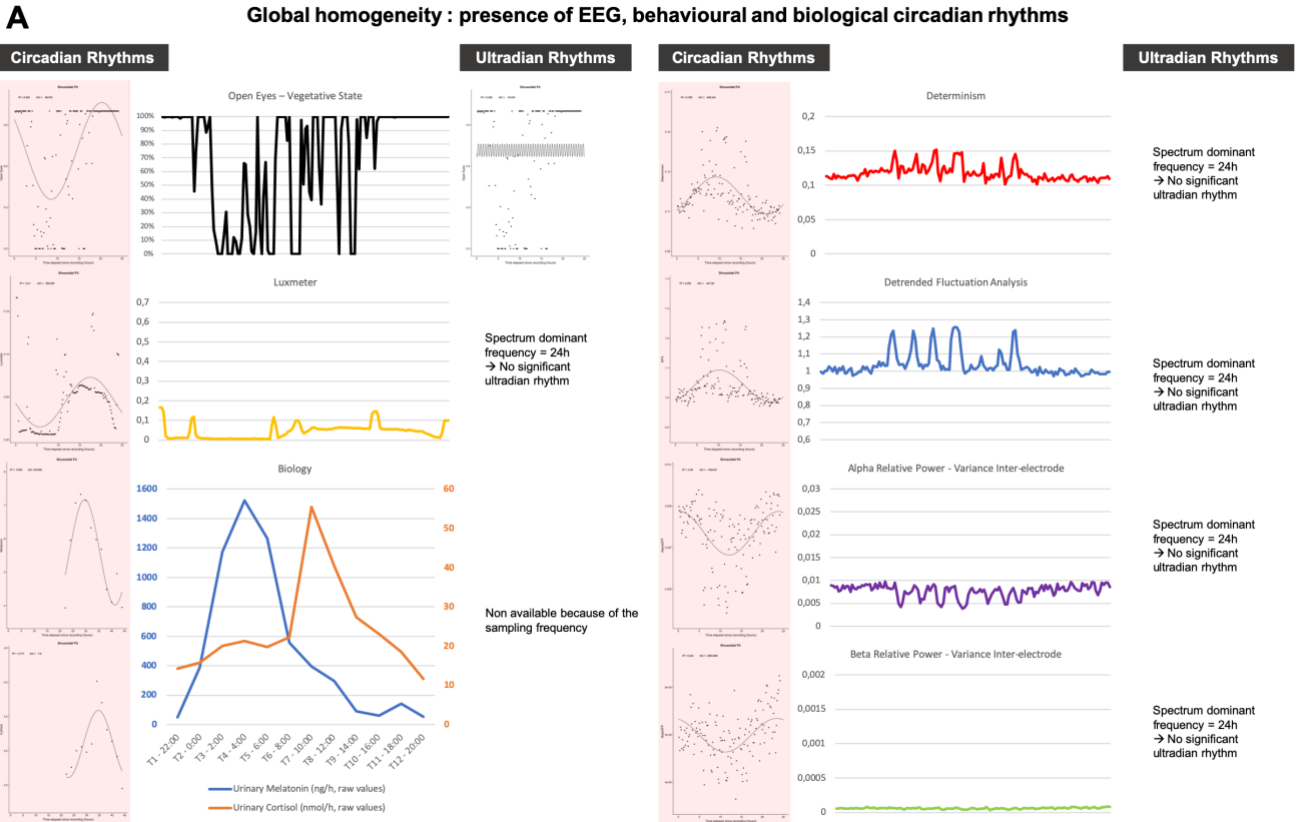


Figure SOM 3: Illustration N°2

A singular case presenting a heterogeneity between the presence of behavioural circadian rhythm, the absence of any normal EEG circadian rhythm but the existence of emergent circadian rhythms (EEG) and ultradian rhythms (EEG and behaviour). Raw data (continuous curves on the middle, with uniformized scales), circadian fits (plots on the left, with ad hoc scales) or ultradian fits (plots on the right, with ad hoc scales) were presented for behavioural data (black), environmental data (yellow), biological data (blue and orange for melatonin and cortisol respectively) and EEG with a common time-scale in abscise (24h). Four EEG features (red: Determinism; blue: Detrended Fluctuation Analysis, violet: Alpha relative power Variance, green: Beta relative power Variance) were those presenting a significant circadian rhythm among healthy subjects. EEG of patients was classified as "circadian" when more than one feature presented a circadian fit. Plots with circadian and ultradian fits considered as significant were indicated by red frames.

Adaptation with emergent EEG CR and UR with a behavioural CR without biology

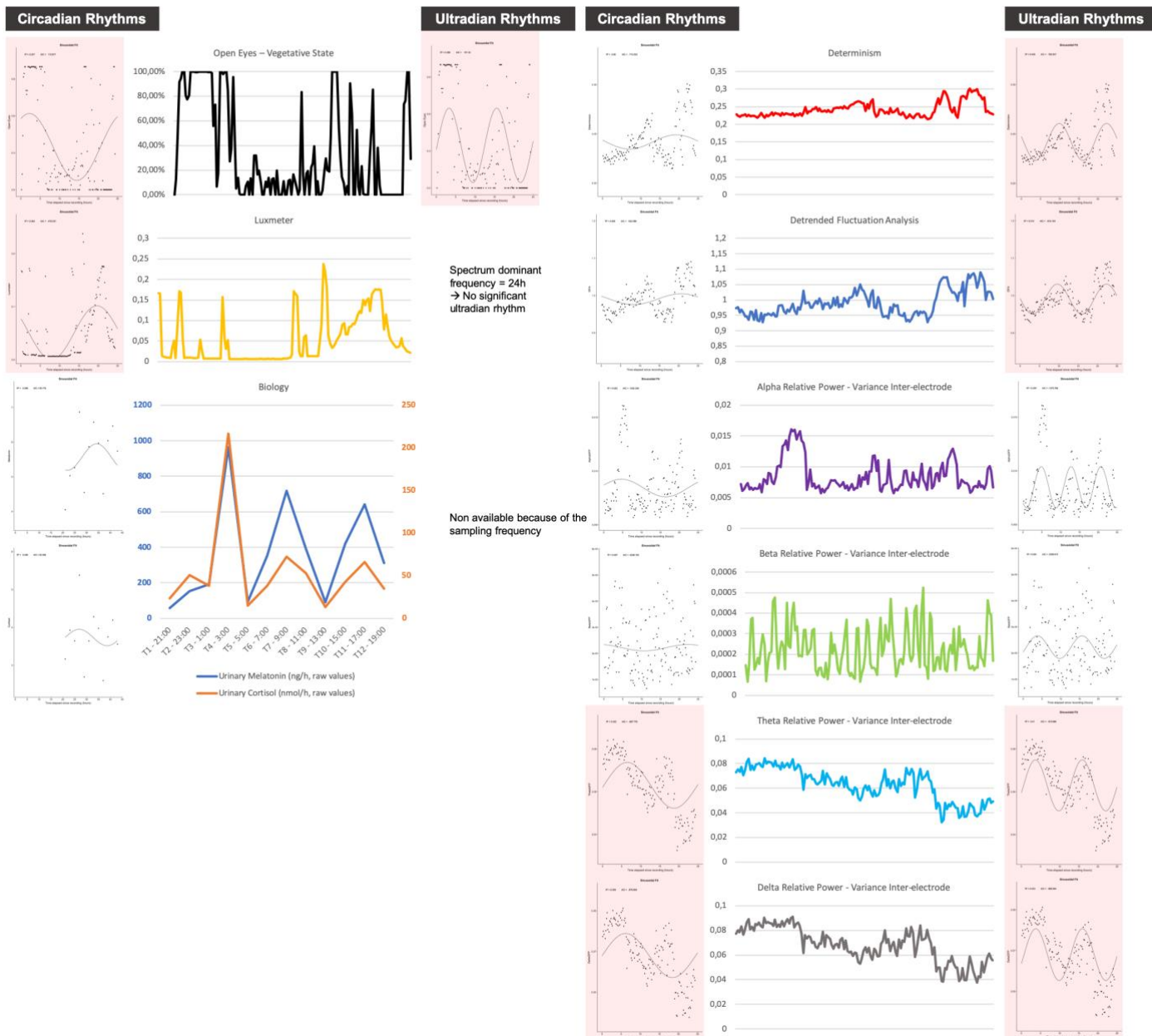


Figure SOM 4: Illustration N°3

A dissociated case presenting a complete absence of behavioural circadian rhythm and the existence of circadian rhythms for 2 among 4 EEG features observed in healthy subjects, as well as emergent ultradian rhythms for 2 EEG features. Raw data (continuous curves on the middle, with uniformized scales), circadian fits (plots on the left, with ad hoc scales) or ultradian fits (plots on the right, with ad hoc scales) were presented for behavioural data (black), environmental data (yellow), biological data (blue and orange for melatonin and cortisol respectively) and EEG with a common time-scale in abscise (24h). Four EEG features (red: Determinism; blue: Detrended Fluctuation Analysis, violet: Alpha relative power Variance, green: Beta relative power Variance) were those presenting a significant circadian rhythm among healthy subjects. EEG of patients was classified as “circadian” when more than one presented a circadian fit. Plots with circadian and ultradian fits considered as significant were indicated by red frames.

Dissociation between behavioural rhythm (absent) and EEG rhythm (CR and emergent UR) without biology

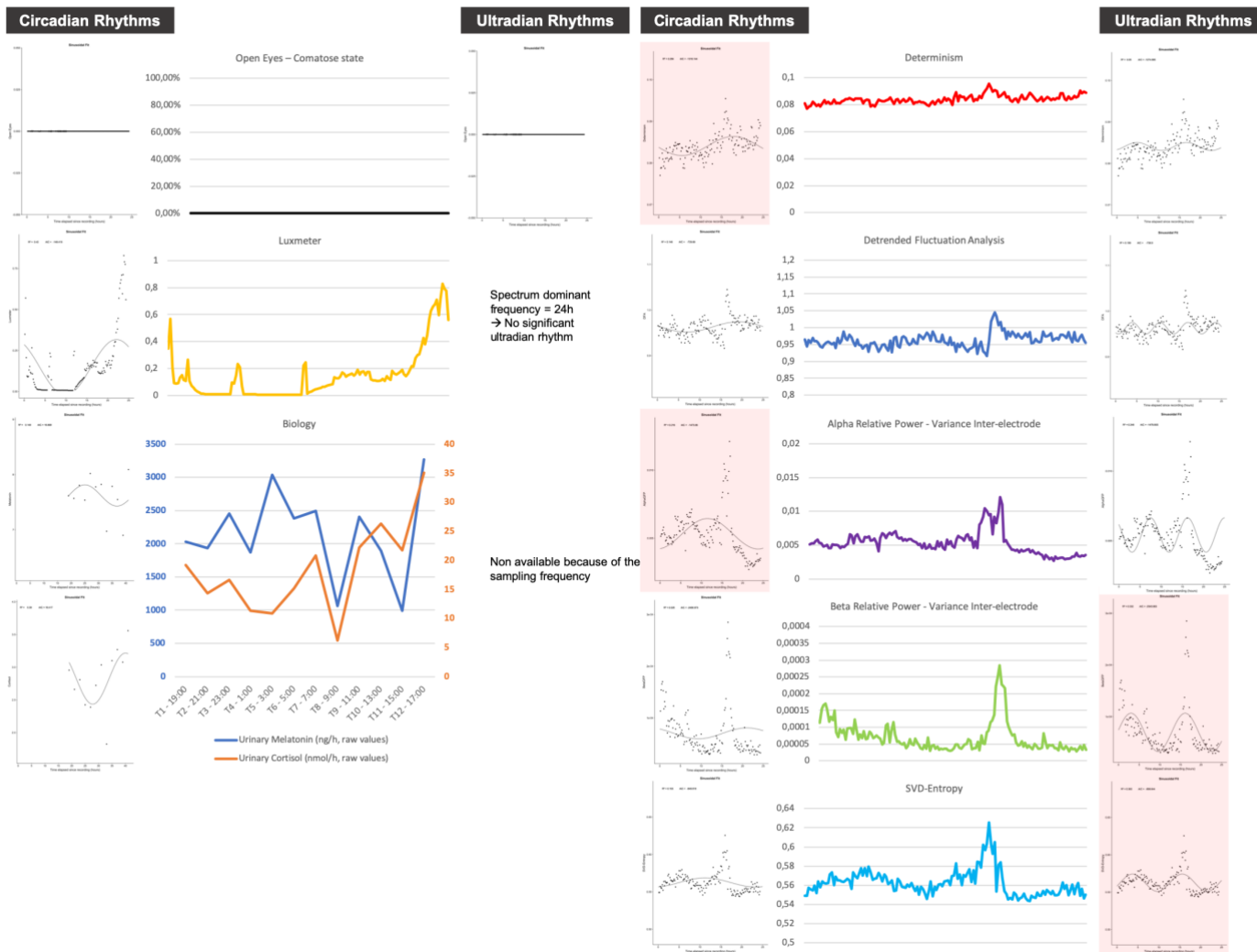


Figure SOM 5: Illustration of the normal rhythms assessed for a healthy subject

Raw data (continuous curves on the middle, with uniformized scales), circadian fits (plots on the left, with ad hoc scales) or ultradian fits (plots on the right, with ad hoc scales) were presented for behavioural data (black), environmental data (yellow), biological data (blue and orange for melatonin and cortisol respectively) and EEG with a common time-scale in abscise (24h). Four EEG features (red: Determinism; blue: Detrended Fluctuation Analysis, violet: Alpha relative power Variance, green: Beta relative power Variance) were those presenting a significant circadian rhythm among healthy subjects. Plots with circadian and ultradian fits considered as significant were indicated by red frames.

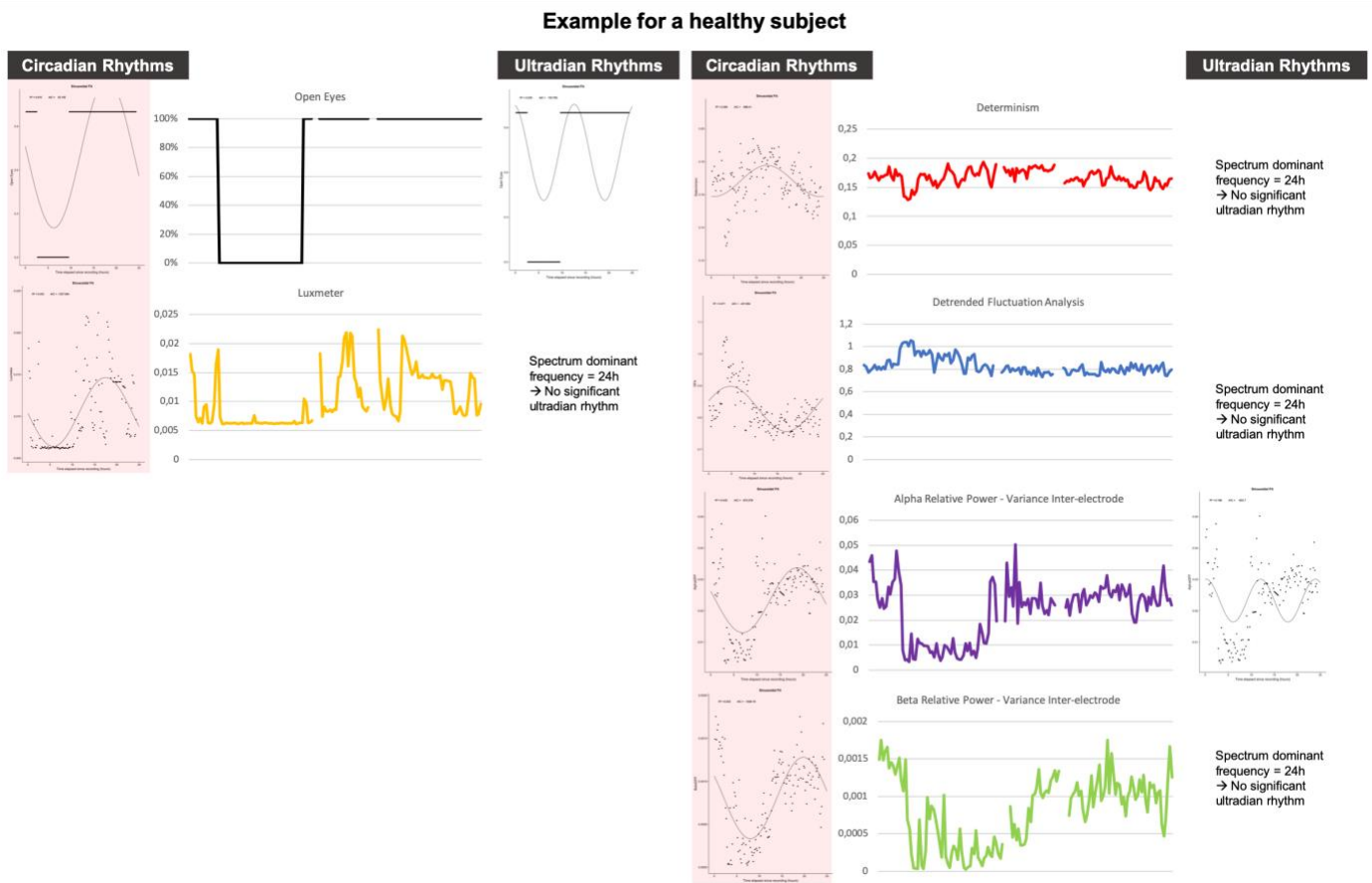


Figure SOM 6: Comparison of the best discriminative performances of quantitative clinical and neurophysiological variables for favourable outcome

The 3 EEG parameters defined as the best predictors of outcome were systematically compared to a selection of multimodal variables: i) the clinical variables: age, initial status at admission (Glasgow Coma Scale and pupillary state) and at the date of 24-hour recording (Glasgow Coma Scale and Coma Recovery Scale-Revised); ii) the circadian fits of behaviour (eye opening periods); iii) the circadian fits of biology (melatonin and cortisol).

Patients presenting a favourable outcome are in blue symbols (green symbols if unfavourable outcome) and chronic patients (in red symbols) are illustrative (not taken into account for statistics). The best association was systematically obtained using the permutation entropy of the interelectrode variance for the Beta Relative Power (common abscise). Orange dotted line separates linearly outcome-based clusters of patients.

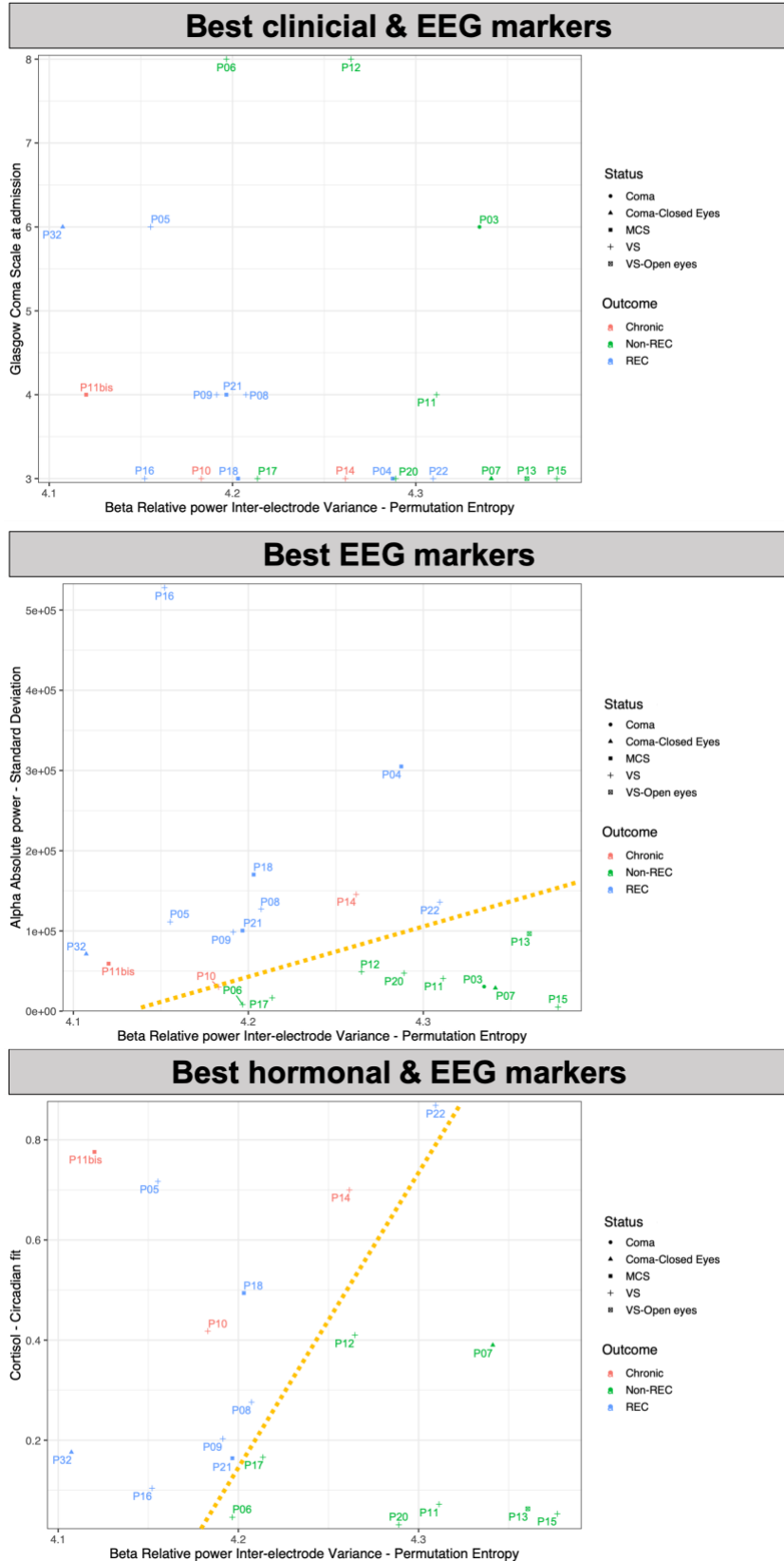


Table SOM 1: Environmental assessments

The circadian status (presence or absence) are provided for sonometer (left), luxmeter (middle). The Spearman correlations between behavioural and environmental assessments (Rho coefficients and p-values) are provided for sonometer (left), luxmeter (middle) and nursing (right) data. Significant p-values after Bonferroni correction are highlighted in red.

As illustration, the patients presenting the pattern of "harmony between circadian rhythms" are highlighted in blue: one acute patient with "sonometer-behaviour" correlation, one chronic patient with "light-behaviour" correlation, one acute patient with "light-behaviour" and "nursing-behaviour" correlation and one acute patient with 3 significant correlations.

Patients	Sonometer			Luxmeter			Nursing	
	CR ?	Correlation with Eyes (Rho)	p-values	CR ?	Correlation with Eyes (Rho)	p-values	Correlation with Eyes (Rho)	p-values
P03	Yes	0,19	2,13E-02	Yes	0,26	1,64E-03	0,48	3,23E-10
P04	Yes	0,01	9,43E-01	Yes	0,16	4,88E-02	0,64	2,20E-16
P05	Yes	0,45	1,51E-08	Yes	0,26	1,35E-03	0,09	2,85E-01
P06	No	0,00	9,95E-01	Yes	-0,01	9,18E-01	0,17	3,89E-02
P07	Yes	NA	NA	Yes	NA	NA	NA	NA
P08	Yes	0,20	1,59E-02	Yes	0,35	1,34E-05	0,13	1,22E-01
P09	Yes	0,35	1,76E-05	Yes	0,50	1,02E-10	0,39	1,14E-06
P10	Yes	-0,14	8,36E-02	Yes	-0,27	9,50E-04	-0,13	1,20E-01
P11	Yes	-0,20	1,71E-02	Yes	-0,29	3,20E-04	0,02	7,76E-01
P11bis	Yes	0,12	1,49E-01	Yes	0,11	1,73E-01	0,36	7,25E-06
P12	No	0,09	2,90E-01	Yes	0,32	4,69E-05	0,23	3,99E-03
P13	Yes	-0,13	1,03E-01	Yes	-0,13	1,06E-01	-0,49	1,42E-10
P14	Yes	0,29	5,13E-04	Yes	0,54	1,45E-12	0,32	1,04E-04
P15	No	0,17	3,55E-02	Yes	0,10	2,08E-01	0,18	3,07E-02
P16	No	-0,11	1,74E-01	Yes	-0,10	2,41E-01	-0,23	5,35E-03
P17	No	0,23	5,10E-03	Yes	0,12	1,43E-01	0,24	2,81E-03
P18	Yes	0,24	3,84E-03	Yes	0,00	9,82E-01	0,22	1,02E-02
P20	No	0,38	1,63E-06	Yes	0,20	1,59E-02	0,32	8,18E-05
P21	Yes	0,01	9,48E-01	Yes	0,44	3,79E-08	0,40	6,93E-07
P22	Yes	0,27	9,73E-04	Yes	-0,25	1,84E-03	0,27	9,04E-04
P32	Yes	NA	NA	Yes	NA	NA	NA	NA
Healthy subjects								
S01	Yes	0,611	2,20E-16	Yes	0,762	2,20E-16	NA	NA
S02	Yes	0,741	1,44E-15	Yes	0,717	2,20E-16	NA	NA
S03	Yes	0,126	2,20E-16	Yes	0,122	2,20E-16	NA	NA

Synthèse

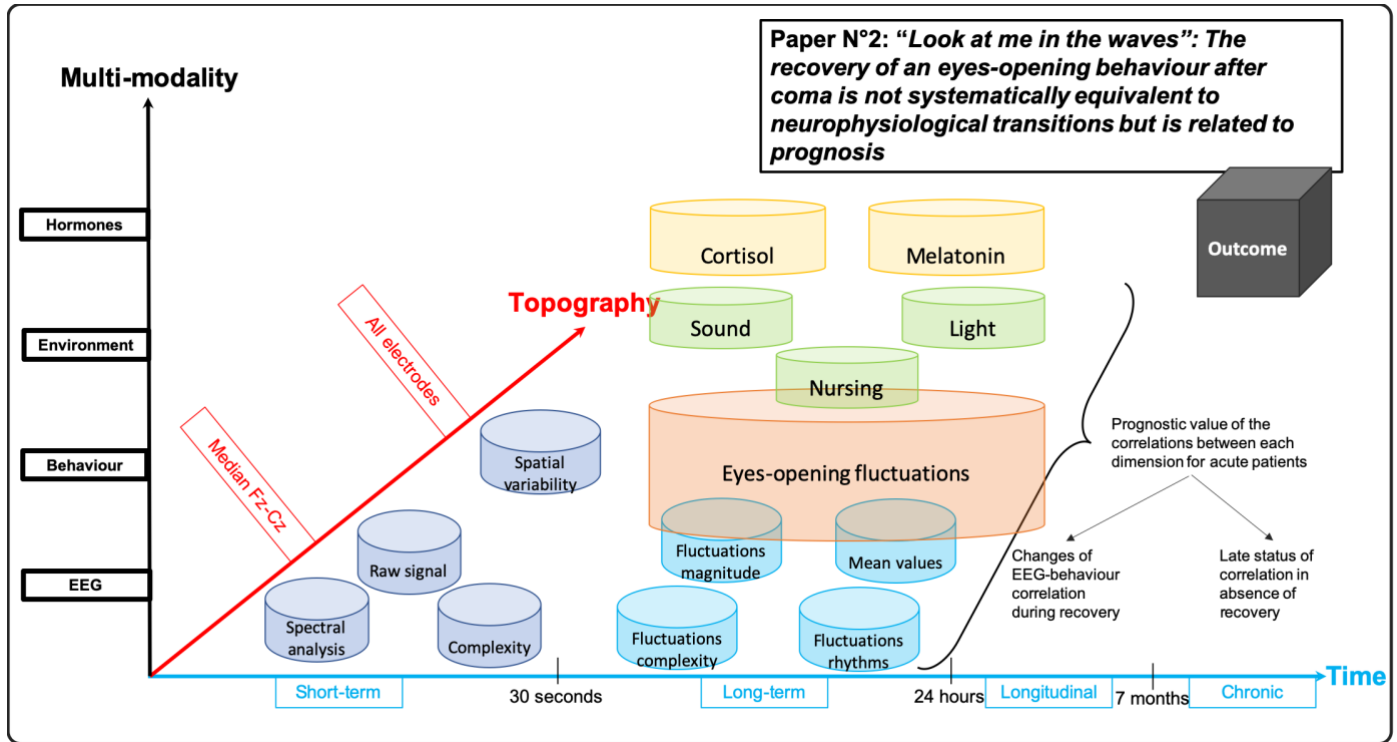


Figure 15 : Schéma récapitulant les différentes dimensions des analyses multimodales de l'article N°2

Numérotation

- 1- / -27-: Manuscript
- 28- / -37-: Main Figures
- 38- / -45-: Supplementary materials

“Look at me in the waves”:

The recovery of an eyes-opening behaviour after coma is not systematically equivalent to neurophysiological transitions but is related to prognosis

Running title: Multimodal study of rhythms recovery after coma

Florent Gobert, M.D.^{1,2,3}, Alexandra Corneyllie, Eng.³, Hélène Bastuji, M.D., Ph.D.⁴, Christian Berthomier, Ph.D.⁵, Claude Gronfier, Ph.D.⁶, Jonas Abernot, Eng.³, Marc Thevenet, Eng.³, Véronique Raverot, Pharm.D.⁷, Frédéric Dailler, M.D.¹, Claude Guérin, M.D., Ph.D.⁸, Jacques Luauté*, M.D., Ph.D.^{2,9} and Fabien Perrin*, Ph.D.³

¹Neuro-Intensive care unit, Hospices Civils de Lyon, Neurological hospital Pierre-Wertheimer, 59 Boulevard Pinel, BRON 69677, France

²ImpAct Team (Integrative, Multisensory, Perception, Action & Cognition), Lyon Neuroscience Research Centre (Université Claude Bernard Lyon 1, INSERM U1028, CNRS UMR5292), Bâtiment Inserm 16 avenue Doyen Lépine BRON 69676, France

³CAP Team (Cognition Auditive et Psychoacoustique), Lyon Neuroscience Research Center (Université Claude Bernard Lyon 1, INSERM U1028, CNRS UMR5292), 50 avenue Tony Garnier, LYON 69366, France

⁴Service de Neurologie Fonctionnelle et d’épileptologie, Hôpital Neurologique

⁵PHYSIP SA, Paris, France

⁶Lyon Neuroscience Research Center (CRNL), Integrative Physiology of the Brain Arousal Systems (Waking) team, INSERM UMRS 1028, CNRS UMR 5292, Université Claude Bernard Lyon 1, Université de Lyon, 69000, Lyon, France

⁷Hormone Laboratory, Hospices Civils de Lyon, Neurological hospital Pierre-Wertheimer, 59 Boulevard Pinel, BRON 69677, France

⁸Intensive care unit, Hospices Civils de Lyon, Croix-Rousse hospital, 103 Grande-Rue de la Croix-Rousse, 69004, Lyon, France

⁹Neuro-rehabilitation unit, Hospices Civils de Lyon, Neurological hospital Pierre-Wertheimer, 59 Boulevard Pinel, BRON 69677, France

Additional Authorship Options:

*Fabien Perrin and Jacques Luauté should be considered joint senior author.

Corresponding Author

Florent Gobert

Neuro-Intensive care unit, Hospices Civils de Lyon, Neurological hospital Pierre-Wertheimer, Lyon, France 1

59, Boulevard Pinel, 69003, Lyon FRANCE

+33 (0)6 78 64 90 66

florent.gobert01@chu-lyon.fr

Keywords: EEG, Behaviour, Circadian Rhythms, Wakefulness, Prognosis

Abbreviations:

CRS-R: Coma Recovery Scale – Revised

EEG: Electroencephalogramm

UWS: Unresponsive Wakefulness Syndrome

VS: Vegetative State

MCS: Minimally Conscious State

CMS: Cortically Mediated State

DOC: Disorders of consciousness

MANOVA: Multivariate ANalysis Of VAriance

ANOVA: ANalysis Of VAriance

Abstract: 516 words

Text: 6968 words

1 **Abstract**

2 Normal consciousness is characterised by a physiological sleep/wake alternation
3 (level of consciousness) and a high level of integrated cognitive functions (content of
4 consciousness). The harmonious relationship between these dimensions can be
5 observed in the daily variations of behavioural clues of wakefulness (eyes-
6 opening/closing rhythm) in phase with the neurophysiological signs of sleep and wake.
7 In physiological conditions, inferring the content of consciousness from its observable
8 level is usually accurate.

9 But after a severe brain injury, does the restoration of eyes-opening actually
10 reflect sleep/wake cycles standing for the “wakefulness” criteria – as postulated by the
11 definition of the Unresponsive Wakefulness Syndrome (the former vegetative state)?
12 What is the prognostic value for the correlation between EEG and behaviour? Are these
13 two parameters equally reactive to the environmental context? More specifically, is the
14 cyclicity of behaviour a signature of internal or external determinants ?

15 To analyse the correlations between neurophysiological, behavioural and
16 hormonal circadian rhythms during coma recovery, a multimodal study was conducted
17 in 18 acute patients, ranging from coma to the first signs of cortical functions but unable
18 to respond to simple commands after a recent brain-injury (< 2 months). Twenty-four -
19 hour EEG recordings were synchronised to video recording of wakefulness-related
20 behaviour and urinary dosages of circadian hormones (melatonin and cortisol). The
21 EEG signal was decomposed in 21 features assessing raw signal, spectral analysis,
22 complexity and spatial variability among 13-channels). The relations between each
23 EEG features and eyes-opening/closing periods were compared using linear
24 correlations at the group and patient-levels. In complement, we analysed the differential
25 reactivity of EEG and behaviour to environmental variations (exogenous nursing, light
26 variations and sound intensities) and hormonal dosages.

27 EEG parameters were more strongly correlated to eyes opening/closure
28 alternations for patients with a favourable outcome: eyes-opening periods were
29 concomitant to an increase of low frequency, a relative decrease of high frequency and
30 a higher spatial variability in the Delta- and Alpha-bands. These differences were
31 observed at the patient-level when considering the changes of the dominant frequency
32 as an integrated spectral feature. The predictive value of the correlation between
33 behaviour and the dominant frequency of the spectrum was synergic with the Coma-

1 Recovery-Scale Revised (CRS-R) at the date of the multimodal recording, a usual
2 clinical prognostic parameter.

3 An individual reactivity of EEG to sound and nursing – marked by paradoxical
4 pattern of EEG slowing – was associated to a favourable prognosis. Some patients
5 appearing as the more behaviourally reactive to sound had also a higher complexity and
6 more Alpha Absolute power during behavioural reactivity. Considering every stimulus
7 together, the multimodal reactivity of EEG (but not behaviour) was associated to
8 outcome. Finally, the existence of hormonal circadian rhythms was associated to the
9 multimodal reactivity of behaviour, in accordance with an environment-driven pattern
10 of behavioural fluctuation : when hormonal circadian rhythms were absent, a stronger
11 relationship between behaviour and neurophysiology was observed.

12 Altogether, these findings illustrated the heterogeneity of coma recovery
13 concerning the determinants of behavioural changes. The long-term reactivity to
14 environment could be complementary to stimulus-induced EEG changes. The
15 observation of behavioural modifications should be neurophysiologically confirmed to
16 be validated as an actual surrogate of a multidimensional wakefulness, implying a
17 favourable prognosis.

1 **Introduction**

2
3 In common experience, eyes-opening is a fair clue to evaluate that any human
4 individual is conscious. This intuition is based on the personal perception of our own
5 consciousness, either rising while our eyes are opening after a nap or a full night of
6 sleep and falling during the first signs of sleepiness. The strong correspondence
7 between an organism-centred behaviour and a brain-centred neurophysiological state is
8 congruent with the philosophical view of the Varela's enaction assuming that "mutually
9 embedded systems" should be ready for action(Thompson and Varela, 2001). If the
10 changes in our "brain" state have no effect on the "body" ability to act on the "world",
11 the "brain-body" organism remains weak and vulnerable. The physiological basis of
12 this intuition has been explored in the past century by the science of sleep, in both
13 human studies and animal models(Jouvet, 1967; Steriade, 2006). The universal
14 accuracy of this physiological principle (eyes open when consciousness arises) has been
15 scrutinized by the science of coma recovery, since physicians have observed for
16 decades an unexpected dissociation between the frequent restoration of eyes-opening
17 ability and an inconstant return of communication for some patients defining the
18 historical "apallic syndrome" or "vegetative state", presently coined as the
19 "Unresponsive Wakefulness Syndrome – UWS"(PVS, 1994; Laureys *et al.*, 2010).

20 Physiological human consciousness is characterised by the cyclicity of
21 wakefulness gating our transient ability to integrate high cognitive functions in
22 reflective thoughts. The former defines the level of consciousness(Laureys, 2005) (or
23 global state of consciousness(Bayne *et al.*, 2016)) while the latter defines the "content
24 of consciousness of the self and of the environment" (also named awareness(Laureys,
25 2005) or more recently "local states of consciousness"(Bayne *et al.*, 2016)). The
26 richness of this cognitive content can be reduced by traumatic or anoxic lesions in the
27 brain areas which could be key substrates of the neural correlates of
28 consciousness(Silva *et al.*, 2015; Di Perri *et al.*, 2016; Fischer *et al.*, 2016; Koch *et al.*,
29 2016).

30 The relationship between these dimensions (i.e. level and content of
31 consciousness) could be allowed by the subcortical control of thalamo-cortical loops
32 playing a central role in most biological theories of consciousness (such as the
33 dynamical core theory(Edelman *et al.*, 2011) and the mesocircuit hypothesis(Schiff,
34 2008)) or as a basal condition of information integration(Tononi *et al.*, 2016) or global

1 workspace connectivity(Dehaene and Naccache, 2001). The long-term modulation of
2 consciousness is regulated by an anatomically imbricated system in the brainstem and
3 the hypothalamus(Saper *et al.*, 2005) which determines both the sleep/wake cycles and
4 the changes of sleep stages at the level of the intralaminar nucleus of the
5 thalamus(Schiff, 2008) – the reticular formation relay. This system integrates a
6 homeostatic balance between wake-promoting/sleep-promoting systems (respectively
7 the monoaminergic/cholinergic ascending reticular activating system and the complex
8 ventrolateral preoptic area/bulbar parafacial zone(Saper *et al.*, 2005; Anaclet *et al.*,
9 2014)) and the circadian information (integrating in the hypothalamic dorsomedial
10 nucleus both environmental inputs and the endogenous time driven by the supra-
11 chiasmatic nucleus). Thus, in an anatomo-functional nutshell are gathered the clock-
12 and time-dependant determinants of consciousness gated by wakefulness as well as the
13 persistent permeability to usual stimuli and unusual stress factors. Any lesion or
14 functional imbalance in this subtle regulation could affect differentially all or some of
15 the outputs to the organism, with a proper path and temporality for restoration.

16 At the acute stage of brain injury, comatose patients may present heterogenous
17 patterns of absent or atypical rhythms(Valente *et al.*, 2002) and loss of
18 reactivity(Jouvet, 1969). In the acute setting, the polysomnography has been found to
19 be unscorable but transient phases of sleep were identifiable with a favourable
20 prognostic value(Valente *et al.*, 2002) despite absence of modulation, unspecific
21 cycling alternating patterns or rudimentary sleep figures were more common. This
22 heterogeneity could be related to direct lesions in strategic areas of the wakefulness
23 system(Fischer *et al.*, 2016) or to a functional alteration of their relay(Fridman *et al.*,
24 2014) or to any effector pathway (as previously described for circadian
25 hormones(Gobert *et al.*, 2019) or for the ability to command motor effectors in
26 functional locked-in syndrome(Laureys and Schiff, 2012)).

27 Despite the accuracy of eyelid movements to assess brain function has already
28 been debated(Bekinschtein *et al.*, 2009), it has not been firmly established so far
29 whether the reappearance of behavioural changes was an accurate clue of brain
30 modifications related to vigilance. Indeed, the classic criteria for the vegetative state
31 has included the existence of sleep-wake cycles (without requiring polysomnographic
32 proofs(PVS, 1994)). It was confirmed in the recent definition of the Unresponsive
33 Wakefulness Syndrome(Laureys *et al.*, 2010). Experimental recordings of eyes-
34 opening have rarely been explored so far because of its technical difficulty (with up to

1 62% of unscorable night-time periods(Wielek *et al.*, 2018)) and incompletely exploited,
2 without mention of the EEG-behaviour confrontation(Landsness *et al.*, 2011) or as a
3 simple confirmation of sleep with no possible dissociation(Wielek *et al.*, 2018). Thus,
4 eyes-opening movements are explicitly used as a sign of wakefulness in both the
5 theoretical framework to study the “level of consciousness” and the daily clinical
6 practice. However, EEG measures could be a better surrogate for the global state of
7 consciousness(Schiff *et al.*, 2014), that is itself regarded as a necessary condition to
8 infer any plausible local state of consciousness(Bayne *et al.*, 2016).

9
10 The present work scrutinized the fluctuations of multiple dimensions for 19
11 patients (18 acute and 1 chronic patients) during a complete 24-hour assessment. An
12 organism-centred cyclicality has been considered as a whole and in its continuity in a
13 novel way of assessing synchronously brain activity (using EEG), behavioural
14 modifications (based on eyes-opening status) and environmental multisensory
15 variations (somaesthetic: nursing time, auditory: sound amplitude and visual:
16 luminance amplitude) to test the resilience of the thalamo-cortical modulations by
17 bottom-up arousal signals and to assess their differential modulation by the existence
18 of hormonal circadian rhythms. We addressed in particular the accuracy of the
19 behavioural assessment (namely: eyes-opening changes) as an actual reflect of the brain
20 state (namely: modulations in the neurophysiological signature of wakefulness).

21 22 **Methods**

23 24 ***1. Acquisition and pre-processing***

25 Patient recruitment, original data acquisition and EEG pre-processing have been
26 detailed in our previous work for behavioural and EEG recordings (Gobert *et al.*, in
27 submission) and for the hormonal dosages(Gobert *et al.*, 2019). Briefly, 18 acute
28 patients (mean age = 51 years-old, SD = 16.5, including 5 women) were recruited at
29 any level of disorders of consciousness without response to simple command in
30 intensive care unit (mean time: 25 days \pm 14 after coma onset and 18.4 days \pm 10 after
31 sedation withdrawal). The mean Glasgow Coma Scale (GCS) at the admission in the
32 intensive care unit was 4.2. At the date of the multimodal recording, the mean GCS was
33 8.1 and the mean CRS-R was 5.3 (minimum = 3, maximum = 18). The final diagnosis

1 retained was “Coma” for 3 patients, “UWS/VS” for 12 patients and “MCS/CMS” for 3
2 patients. The outcome of patient was described by the Glasgow Outcome Scale assessed
3 at 3, 6, 12 and 24 months by a clinical assessment of the CRS-R when the patient was
4 still unconscious or by the measure of the functional ability (autonomy for daily living)
5 otherwise. The favourable outcome was defined as a complete recovery of awareness
6 with communication ability (i.e. “Exit-MCS”, including the patients in severe
7 disability) by opposition to the unfavourable outcome (defined as a composite of death,
8 “UWS/VS” or “MCS/CMS”) at the last available recording in 2 years of follow-up. 9
9 patients evolved favourably and 9 unfavourably allowing balanced between-group
10 comparisons.

11 Three additional recordings were made for one chronic patient and two
12 longitudinal patients (previously recorded in the acute phase). Three healthy subjects
13 were recorded to obtain normative data for our previous study(Gobert et al., in
14 submission) and were illustrative in the present study.

15 The aetiologies were traumatic brain injury for 7 patients, stroke for 8 patients,
16 severe hypoxia for 1 patient and anoxia after cardiac arrest for 3 patients.

17 The experiment was conducted in agreement with the guidelines of the
18 Declaration of Helsinki and approved by the local ethics committee (CPP Sud-Est II,
19 NCT02742506), including a written informed consent from the patients’
20 relatives(Gobert *et al.*, 2019).

21 The study consisted in a multimodal analysis of 24-hour fluctuations in the
22 neurophysiological, behavioural, environmental and hormonal dimensions. For this
23 purpose, a polysomnography (including a 13-channels EEG) was synchronised to a
24 sonometer, a luxmeter and a double video recording of behavioural wakefulness using
25 an infra-red technology (Figure 1). It precisely assessed eyes-opening periods with an
26 appropriate strategy to minimise non-available periods in opposition to previous
27 works(Wisłowska *et al.*, 2017; Wielek *et al.*, 2018). We managed to keep one standard
28 cam and one infra-red cam continuously in front of the patient face, with an infra-red
29 light in front of the bed.

30 After a manual rejection of movement artefacts (concerning every bipolar
31 derivations) and an automatic rejection of extreme values per electrode, 21 EEG
32 features were extracted for the Fz-Cz to assess raw signal (Variance and Total power),
33 spectral analysis (Absolute and Relative Powers in the canonical bands
34 Delta/Theta/Alpha/Beta and the frequency/magnitude variations of an auto-regressive

1 model(Li *et al.*, 2015) of order 4 – named AR4 – and the dominant frequency in the
2 Alpha band), complexity (Detrended Fluctuation Analysis(Leistedt *et al.*, 2007),
3 Determinism(Ouyang *et al.*, 2008) and SVD-entropy(Roberts, 1999)). The spatial
4 variability was measured between each bipolar derivation for the Delta-, Theta-, Alpha-
5 and Beta-bands.

6 Concomitantly to the 24-hour continuous EEG features, a eyes-opening measure
7 (% of time with eyes open) and 3 environmental levels (% of time with nursing and raw
8 levels of sound /luminance amplitude) were smoothed at a common 10-minute interval
9 (144 points for 24 hours) to be compared. Thus, correlations between each assessment
10 could be conducted at different scales of integration to find out mutual dissociations,
11 any persistent signs of reactivity and a possible relation to outcome. The urinary
12 metabolites of melatonin and cortisol were collected with a 2h-sampling using in-place
13 bladder probe. The existence of hormonal circadian rhythms was analysed using a least-
14 square single-harmonic regression model as previously reported(Gobert *et al.*, 2019).

15

16 2. Statistical Analysis

17 The statistical analysis of between-features correlations was performed using the
18 *Rcmdr package* after the common smoothing step (R: A language and environment for
19 statistical computing(RCore-Team., 2015)). The distribution normality of the eyes-
20 opening periods was rejected for every patient using the Shapiro-Wilk test (p-values <
21 0.05) leading to assess Spearman-correlation rather than Pearson-correlation.
22 Spearman-Rho p-values (between environmental, neurophysiological and behaviour
23 assessments) were considered significant after Bonferroni correction for multiple
24 comparisons (p-values < 0.05/(numbers of patients with interpretable correlations *
25 number of non-independent correlations per patient)). Two patients without any eyes-
26 opening period during the 24h recording had null correlations for all comparisons
27 including the behavioural assessment as their eyes remained constantly closed.

28 Behavioural assessments of eyes-opening periods were compared with: i)
29 *neurophysiological assessments* to describe the possible dissociations between EEG
30 features and the eyes-opening surrogate; ii) *environmental assessments* to test the
31 hypothesis of a direct modulation of eyes-opening periods by exogenous stimuli
32 (nursing, sound and light), assuming a possible disconnection between
33 neurophysiological and behavioural fluctuations; iii) *hormonal assessments* to test the
34 dependence of eyes-opening periods from an alternative endogenous circadian

1 stimulus. All these comparisons were made without causal inference on the direction
2 of the relation excepted for the relation between the external Zeitgeber and the organism
3 (Environment → Neurophysiology and Environment → Behaviour) as neither EEG nor
4 eyes-opening periods could retroactively change the environment.

5
6 *Group and individual analysis of “neurophysiological-behavioural”*
7 *correlations depending on outcome*

8 Questioning the gold standard of eyes-opening periods as an objective criterion
9 of sleep/wake alternation was the main objective of this study. Thus, the strength of the
10 correlation between neurophysiology and behaviour was systematically scrutinized at
11 the group and at the individual level. The Spearman-Rho at the group level were
12 compared with the Z-scores obtained from the *cordif function* of the *multilevel package*
13 with their respective p-values (RCORE-Team., 2015).

14 After having confirmed the normality of the Rho coefficient distribution
15 (Shapiro-Wilk test p-values > 0.05), the determinants of “EEG-behaviour” correlations
16 at the individual level were assessed with a one-way ANOVA (Correlation
17 Values~Outcome) and with a two-way ANOVA (Correlation Values~Outcome*Initial
18 Status) to reduce the status-related variability, due to the complete absence of
19 correlation for the “Coma” patients without any eyes-opening. For significant results,
20 the mean value of Spearman-Rho coefficients was presented for all patients (one-way
21 ANOVA) or for the “UWS/VS” patients (two-way ANOVA).

22
23 *Complementary comparisons between EEG features and environment and*
24 *biology*

25 To test the specificity of the outcome-effect for the “EEG-behaviour”
26 correlations, the same analysis was conducted after a Shapiro-Wilk test for the
27 following correlations “EEG-melatonin”, “EEG-cortisol”, “EEG-nursing”, “EEG-
28 sound”, “EEG-light”.

29
30 *Multi-level comparisons*

31 To further reduce the dimensionality of the dataset, a second-level comparison
32 between the Spearman-correlation coefficients were modelled. The relations between
33 “EEG-behaviour” and “environment-behaviour” were compared to delineate the

1 specific reactivity of neurophysiology and behaviour induced by sound, light or
2 nursing.

3 A third-level analysis was performed to embrace in a single measure the
4 respective determinants of the reactivity for behaviour and EEG (among a selection of
5 features based on previous results, namely: AR4 Frequency, Alpha Absolute power and
6 Determinism) to the modification of sound, light and nursing.

7 Finally, we analysed the relationship between behaviour and three assessments
8 (neurophysiology, circadian hormones, environment, represented by one synthetic
9 value for each) to define the stronger determinants of behaviour. For these multi-
10 dimensional comparisons, the positions of patients was expressed in a 3-dimensional
11 space as the value of each correlation. First, the raw values of Spearman-Rho assessed
12 the strength and the direction of the relationship. Then, in absence of significant results,
13 the absolute values of the Spearman-Rho were used to consider only the strength of the
14 relationship. This choice was in accordance to the clinical observations that reactivity
15 can be standard or paradoxical(Rumpl *et al.*, 1979).

16 The positions of patients were clustered in this 3-dimensional space according to
17 three dichotomous factors (clinical status: signs of cortical function at the recording;
18 circadian rhythms: existence of any hormonal rhythmicity; outcome: favourable versus
19 unfavourable). The segregation effectiveness was tested by a MANOVA statistic
20 (indicated as “p-value” excepted if “univariate p-value” or “ANOVA p-value” are
21 stated).

22

23 *Comparison of predictive values with classic prognostic markers*

24 The results of Spearman-correlations between “environment-behaviour” and
25 “hormone-behaviour” were considered as additional quantitative parameters to predict
26 prognosis. Their association to outcome was tested in a univariate analysis (*general*
27 *linear model function*)(RCore-Team., 2015). The “EEG-behaviour” correlations
28 associated to outcome at the individual level were added in the multivariate analysis
29 and compared to clinical quantitative parameters (age, initial GCS and pupilar
30 abnormalities, GCS and CRS-R at the date of recording).

31 The best association of prognostic parameters was selected by an backward
32 method (to optimise the Akaike information criterion). The best associations between
33 two parameters (“clinical” or “EEG” or “clinical and EEG”) were tested by a

1 MANOVA statistic and illustrated by scatter plots (*ggplot2* package(RCore-Team.,
2 2015)).

3

4

5 **Results**

6

7 **Simultaneous EEG/behavioural assessments**

8 Considering the “EEG-behaviour” correlations at the individual level, no patient
9 had a homogenous and significant pattern of correlation between each EEG features
10 and the eyes-opening periods (Table SOM1). However, at the group-level, several EEG
11 features correlated significantly with behaviour (Table 1, group-level, Figure SOM 1).
12 When considering the effect of outcome, it appeared that these global correlations were
13 driven by a group of patients with a favourable outcome (Table 1, group-level with
14 outcome, Figure SOM 2). The neurophysiological correlate of the eyes-opening was
15 different for patients with favourable or unfavourable outcome with a strong statistical
16 significance after Bonferroni correction (Z-score p-value < 0.0001). The general pattern
17 was a change of the spectral composition (Figures SOM 1-2) with higher Delta Relative
18 power when eyes were open in case of favourable outcome and consequently lower
19 Theta, Alpha and Beta Relative power values. These changes of Relative power ratios
20 were related to increased Delta Absolute power values along with higher variance of
21 EEG for eyes-opening periods in the favourable outcome group (Figure SOM 2).

22 At the individual level (Table 1, patient-level, Figures 2-3), the ANOVA models
23 confirmed a significant effect of outcome on the Spearman-Rho coefficients when
24 considering the AR4 Frequency (Figure 2) and the spatial variability (Figure 3). As
25 expected by the spectral changes of Relative and Absolute power values (Figure 3)
26 whose the AR4 model was an integrated measure, the dominant frequency of spectrum
27 was lower when patients with a favourable outcome opened their eyes (one-way
28 ANOVA p-value = 0.016, mean of Rho = -0.298 ± 0.317 versus mean of Rho = 0.054
29 ± 0.231 for patients with an unfavourable outcome). The effect of outcome was more
30 significant when considering the initial clinical status. The main “UWS/VS” population
31 presented a higher difference for the “AR4 Frequency-behaviour” correlation (two-way
32 ANOVA p-value = 0.008, mean of Rho = -0.457 ± 0.306 for the “UWS/VS” patients

1 with a favourable outcome *versus* mean of $Rho = 0.089 \pm 0.251$ for the “UWS/VS”
2 patients with an unfavourable outcome).

3 For the inter-electrode variance in the Delta-band (one-way ANOVA p-value =
4 0.036) and Alpha-band (one-way ANOVA p-value = 0.03), the individual effect was
5 lower and not emphasized when taking into account the initial clinical status (Figure
6 3). The spatial variability in the Delta-band and Alpha-band were both positively
7 correlated to behaviour for patients with a favourable outcome (mean of $Rho = 0.254$
8 ± 0.326 and 0.315 ± 0.302 , respectively), while the correlations were negative or null
9 (mean of $Rho = -0.101 \pm 0.333$ and 0.028 ± 0.198 , respectively) for patients with an
10 unfavourable outcome.

11

12 **Assessing the reactivity to the environment in a multi-step integrating**
13 **process**

14 Objectifying the reactivity of behaviour, circadian hormones and
15 neurophysiology to external stimuli (light, sound and nursing) was challenging due to
16 the numerous permutations across dimensions. This issue led to assume few
17 physiological hypotheses to drive the multi-level analysis.

18

19 *Complementary correlations to assess EEG reactivity*

20 According to the correlations between EEG and hormones or external stimuli, the
21 effect of outcome was specific of the neurophysiological changes induced by sound and
22 nursing.

23 For sound reactivity, a signification effect of outcome on the correlations with
24 EEG was observed for a majority of features: Alpha Relative power (p-value= 0.006;
25 favourable= -0.192 ± 0.159 *versus* 0.049 ± 0.164); Beta Relative power (p-value= 0.009;
26 favourable= -0.227 ± 0.143 *versus* -0.036 ± 0.131); Theta Relative power (p-value=
27 0.031; favourable= -0.168 ± 0.179 *versus* 0.007 ± 0.130); Delta Relative power (p-
28 value= 0.021; favourable= 0.17 ± 0.177 *versus* -0.014 ± 0.122); Delta Absolute power (p-
29 value= 0.014; favourable= 0.267 ± 0.150 *versus* 0.081 ± 0.136); Variance of EEG (p-
30 value= 0.022; favourable = 0.266 ± 0.150 *versus* 0.085 ± 0.152); AR4 Magnitude (p-
31 value= 0.01; favourable= 0.237 ± 0.184 *versus* -0.008 ± 0.169); AR4 Frequency (p-
32 value= 0.002; favourable= -0.169 ± 0.116 *versus* 0.038 ± 0.129); AR4 Total (p-value=
33 0.033; favourable= 0.176 ± 0.160 *versus* -0.004 ± 0.168).

1 For the correlation between EEG and Nursing, the effect of outcome was
2 observed for the spatial variability in Delta-band (p-value= 0.016; favourable= 0.095
3 ± 0.208 versus -0.134 ± 0.150) and in the Alpha-band (p-value= 0.04; favourable= 0.145
4 ± 0.188 versus -0.019 ± 0.118).

5 No significant relation to outcome was found between EEG and Melatonin,
6 Cortisol or Light.

7
8 *Two-dimensions comparison between the behavioural assessment and the*
9 *exogenous stimuli among patients*

10 At the group level, a correlation was observed between eye opening and nursing
11 (Table 1, left column) with eyes being more open during nursing periods. This effect
12 was not related to outcome (Table 1, patient-level). The reactivity to sound was absent
13 in the entire population (Table 1, group-level and Figure SOM 1) but appeared when
14 considering the outcome groups (Table 1, group-level with outcome and Figure SOM
15 2). The eyes were open more often during periods with higher sound levels for patients
16 with a favourable outcome.

17 At the individual level, “behaviour-environment” correlations were unrelated to
18 outcome (Table 1, patient-level and Figure SOM3). The threshold of statistical
19 significance after Bonferroni correction was rarely reached (Table 2): 3 times for sound
20 and 5 times for light, but it was more frequently observed for nursing (8 occurrences).
21 Notably, it was constant for healthy subjects when available.

22
23 *Multidimensional comparisons of the neurophysiological correlate for the*
24 *“reactive eyes-opening” phenomenon*

25 At the step of comparisons between three-dimensions, the “EEG-behaviour” and
26 “environment-behaviour” relationships were compared. A correlation was only
27 observed when considering the reactivity to sound for two EEG features: Determinism
28 (Figure 4) and Alpha Absolute power (Figure 5). The correlation was negative for
29 Determinism (Spearman-Rho = -0.48, p = 0.027) and positive for Alpha Absolute
30 power (Spearman-Rho = 0.52, p = 0.016).

31 The behavioural reactivity to nursing or light variations was not related to the
32 correlation between behaviour and EEG.

33

1 *Specificity of the neurophysiological and behavioural reactivity to multiple*
2 *environmental stimuli*

3 When taking into account the direction of the correlation, the outcome factor was
4 able to segregate the population of acute patients defined by the reactivity of AR4-
5 Frequency (p-value= 0.012, Figure 6-A) to light (favourable= -0.122 ± 0.271 versus
6 0.014 ± 0.215), sound (favourable= -0.169 ± 0.116 versus 0.038 ± 0.129) and nursing
7 (favourable= -0.11 ± 0.234 versus 0.022 ± 0.149).

8 When taking into account the strength of the correlation only (but not the
9 direction), only the factor “hormonal circadian rhythm” (p-value= 0.033, Figure 6-B)
10 was able to segregate the population of acute patients defined by the reactivity of eyes-
11 opening periods to light (presence of rhythms= 0.297 ± 0.167 versus 0.133 ± 0.135),
12 sound (presence of rhythms= 0.208 ± 0.141 versus 0.15 ± 0.125) and nursing (presence
13 of rhythms= 0.303 ± 0.124 versus 0.145 ± 0.110). The relation with the final outcome
14 was non-significant (p-value= 0.837, Figure 6-C).

15
16 *Alternative mechanisms of eyes-opening modulation*

17 In a last step of multimodal comparison, the four dimensions were included: this
18 step described the relationship between the fluctuations of behaviour and three internal
19 (hormones and EEG using AR4 dominant frequency) and external factors (light)
20 susceptible to influence the expression of wakefulness. Despite the direction of these
21 relations was not straightforward (opening eyes could change EEG rhythms as well),
22 the eyes-opening periods were regarded as “explained by the other factors” in a first
23 instance. The circadian feature lay in the melatonin dosage: because of its direct relation
24 with the supra-chiasmatic nucleus function, it represented a more straightforward link
25 between the world and the organism. Consequently, the light was the environmental
26 feature. The neurophysiological feature consisted in the AR4 dominant frequency: it
27 summarized the spectral composition in a single value and its relationship with eyes-
28 opening was associated to outcome (Figure 2).

29 When the position of each patient was defined by the absolute value of each
30 correlation, the clusters defined by the clinical status (p-value= 0.896, not shown) and
31 the final outcome (p-value= 0.509, Figure 7-A) were not independent. However, for the
32 sub-group of patients with a significant hormonal circadian rhythm (as previously

1 defined(Gobert *et al.*, 2019)), a specific pattern was observed (p-value= 0.024, Figure
2 7-B).

3 Notably, none of the correlations between behaviour and the light, the melatonin
4 dosage or the AR4 dominant frequency was related to the factor “hormonal circadian
5 rhythm” in univariate analysis. Only a trend for a stronger correlation with behaviour
6 was observed for light (univariate p-value= 0.112, mean correlation strength= 0.297
7 ± 0.167 with hormonal circadian rhythms *versus* 0.167 ± 0.131) and melatonin excretion
8 (univariate p-value= 0.069, mean correlation strength= 0.458 ± 0.222 with hormonal
9 circadian rhythms *versus* 0.259 ± 0.147). On the contrary, the correlation between the
10 AR4 dominant frequency and behaviour was weak (univariate p-value= 0.805, mean
11 relation strength= 0.293 ± 0.245 with hormonal circadian rhythms *versus* 0.316 ± 0.142).

12

13 *Comparing the predictive values of multimodal correlations to classic prognostic*
14 *markers*

15 In univariate analysis, no “environment-behaviour” or “hormone-behaviour”
16 correlation was associated to outcome. Among clinical parameters, only the CRS-R at
17 the day of the multimodal recording was significantly associated to prognosis
18 (univariate p-value= 0.035).

19 No correlation between EEG, behavioural or clinical parameters was
20 independently associated to outcome in multivariate analysis. The backward selection
21 proposed a synthetic clinico-neurophysiological model (Figure 8) including the
22 correlation “AR4 dominant frequency-behaviour” and the CRS-R at the date of the
23 multimodal recording (p-value= 0.011). This association was more effective than the
24 two best clinical parameters (Age and CRS-R at the date of the multimodal recording,
25 p-value= 0.041). However, this model was outperformed by the two best “EEG-
26 behaviour” correlations (AR4 dominant frequency and spatial variability in the Delta-
27 band, p-value= 0.01).

28 In this last segregation, we observed a single outlier in the recovery-cluster
29 (Figure 8, blue #). This patient had a specific circadian pattern of EEG features as
30 described previously(Gobert *et al.*, in submission): no normal (as compared to healthy
31 subject) EEG circadian rhythms were found but emergent circadian rhythms of the
32 spatial variability in the Delta- and Theta-bands were observed as well as an emergent
33 ultradian rhythm of eyes-opening periods. The abnormal circadian patterns for the

1 spatial variability in the Delta- and Theta-bands and for the Relative powers in the
2 Delta- and Alpha-bands were systematically pejorative. In this case, the specific
3 circadian rhythm of EEG could explain a spurious correlation with the ultradian cycles
4 of behaviour, associated to a common loss of reactivity to environment. Indeed, this
5 patient had neither significant correlation for “environment-behaviour” (Table 2, line
6 4) nor for “environment-EEG” (not shown).

7 At the opposite, an inverse outlier was found in the non-recovery cluster (Figure
8 8, violet #). Interestingly, this patient had also a remarkable pattern associated to a
9 specific anatomic-functional correlate (Gobert et al., in submission): despite completely
10 comatose, this patient presented an emergent original circadian pattern for the dominant
11 frequency in the Alpha band. It was associated to a favourable outcome in our setting.

12 Finally, the longitudinal follow-up of the “EEG-behaviour” correlations was
13 available for two patients presenting a partial recovery (Figure 8, green arrow). One
14 patient was initially comatose (eyes constantly closed) then recorded for the 2nd time as
15 “UWS/VS” and evolved to “MCS/CMS”. The other patient was initially “UWS/VS”,
16 then “MCS/CMS” and did not evolve further. The slight improvement of clinical
17 status was concomitant to different but coherent changes of “EEG-behaviour”
18 correlation, tending towards the cluster of recovered patients. For one patient, we
19 observed an increase of either the positive correlation with the spatial variability in the
20 Delta-band from $Rho = -0,2$ (p-value = 0,0499) to $Rho = 0,7$ (p-value < 0,00001). For
21 the other patient, we observed a significant change in the other dimension, concerning
22 the anticorrelation between the behaviour and the dominant frequency from $Rho = 0$ (p-
23 value = na) to $Rho = -0,38$ (p-value < 0,00001).

24

25 **Discussion**

26 This study was intended to capture the multimodal dynamic of coma recovery in
27 the period of divergence between patients who will remain unconscious at follow-up
28 and those who will present the clinical signs of a recovered overt consciousness.
29 Attributing a favourable prognostic value to the first signs of awaking (i.e. the first
30 eyes-opening movements) could have a strong relevance for clinical management and
31 a major theoretical interest that could be summarized as follows: i) have every
32 “UWS/VS” patient actually a sleep-wake cycle and the same probability to recover
33 awareness (PVS, 1994)? ii) have they actually, because of the “wakefulness +” label,

1 the optimal global state of consciousness to optimize every local states of
2 consciousness(Bayne *et al.*, 2016)?

3 Analysing simultaneously EEG and behavioural assessments has allowed us to
4 illustrate that EEG changes were not systematically synchronized to eyes-opening
5 periods: the persistence of concomitant changes was related to the ability of patients to
6 evolve favourably.

7

8 *Questioning a paradigm*

9 Coma is the common phenotype observed at the acute stage of brain injury where
10 arousal and awareness are both abolished, at least transiently (no reactivity to stimulus
11 and no spontaneous or reactional eyes-opening(Laureys *et al.*, 2004)). As soon as a
12 dynamic alternation of eyes-opening/closing periods appears, post-comatose patients
13 “seem to be awake”(Silva *et al.*, 2010) because these periods are interpreted as sleep-
14 wake cycles: they consequently enter into the “Unresponsive Wakefulness Syndrome
15 – UWS”(Laureys *et al.*, 2010). By questioning this equivalence, it appeared that the
16 correlation between the behavioural clues for wakefulness (eyes-opening periods) and
17 neurophysiological features was inconsistent. The absence of significant correlations at
18 the individual level in the group of patients with an unfavourable outcome confirmed
19 that behaviour cannot be firmly considered as a universal surrogate for brain
20 fluctuations. An opposite dissociation has been previously observed in a limited period
21 of maturation before the age 4 months(Curzi-Dascalova, 1977) with eyes remaining
22 open during the first minutes of sleep – while eyes could open with no change of
23 rhythms in the most severe brain-injured adults. Notwithstanding, we have firmly
24 demonstrated that such correlations could exist, but they should be regarded as markers
25 of the late prognosis because they were more frequently observed for the patients with
26 a favourable outcome.

27

28 *Interpreting the changes of spectral composition*

29 In case of favourable outcome, the decrease of the spectral dominant frequency
30 during behavioural wakefulness was driven by a relative increase of lesional slow
31 waves. This correlation was in opposition to the classical observation of increased Delta
32 waves during coma(Amzica and Kroeger, 2011; Schiff *et al.*, 2014).

33 Despite unrelated to the severity of coma, we further proposed that this pattern
34 might not be associated to sleep-like slow waves either. Indeed, this increase in low

1 frequency band with eyes-opening was concomitant to a higher spatial heterogeneity
2 between bipolar electrodes. This population-based result was congruent with the visual
3 observation made during some infructuous attempts of polysomnographic scoring by a
4 sleep expert (HB): for some patients, the periods which could be the most probably
5 scored as wake were associated to the appearance of polymorph and usually
6 asymmetrical slow waves. This heterogeneity was not in favour of “functional” slow
7 waves of the N3 stage but probably in favour of “lesional” slow waves related to focal
8 lesions. This pattern has been described in a seminal work from the 60’s at the same
9 stage of coma recovery(Chatrian *et al.*, 1963):

10 “the recovery of the alert state was paralleled by (...) irregular delta
11 waves over a limited area of the scalp occurred in five patients. Subsequently, the
12 slow abnormalities gradually decreased while the frequency of the background
13 rhythm and its degree of organization increased.”

14 The classical “paradoxical reactivity” associates “induced slow waves” to
15 arousal. They were described as irregular, asymmetrical and related to lesions and were
16 observed after severe midbrain syndrome, along with atypical “alternating patterns”
17 rather than classical sleep(Rumpl *et al.*, 1979). Besides, a similar type of atypical
18 arousal was mentioned in a previous ICU study(Valente *et al.*, 2002).

19 “(...) a few EEG arousals (characterized by delta bursts associated with
20 increased muscular tone) could be found in patients from groups presenting
21 typical Non-REM and typical REM sleep phases.”

22 Comparable observations have been done for EEG day-pattern in chronic DOC
23 patients using a ratio of asymmetry(Wisłowska *et al.*, 2017). In this study, a clear
24 difference between day/night slow waves was observed for healthy subjects, implying
25 that normal slow waves of sleep had a higher spatial homogeneity (and consequently a
26 lower spatial variability in the Delta-band). The same day-night difference was absent
27 for “UWS/VS” patients but existed by trend for “MCS/CMS” patients. This absence of
28 clear diagnostic significance was incongruent with our significant results for prognosis
29 : it could be explained by some differences in EEG measures (a ratio of asymmetry
30 *versus* the variance between every bipolar electrodes), behavioural gold standard
31 (night-time was less accurate to assess the down phases of wakefulness than the
32 continuous 24-hour assessment of eyes-opening periods) and the clinical context.
33 Indeed, the positive correlation between behaviour and the spatial variability in the
34 Delta-band was observed for patients evolving beyond the “MCS/CMS” state in our

1 settings. At the opposite, Wislowska et al. have recruited patients having failed to reach
2 the “Exit-MCS” level, even after a longer time.

3 Interpreting this paradoxically increased spatial variability in the Delta-band as
4 an actual awakening was reinforced by the concomitant effect on the spatial variance
5 of the Alpha-band. This additional correlation reduced the risk of having spuriously
6 assessed eyes-related or muscular artefacts as they are less reported in the Alpha-band,
7 comparing to Delta- or Beta-bands(McEvoy *et al.*, 2015). So, an increase of lesional
8 slow waves was concomitant to a parallel increase for a classical marker of normal
9 attentional processes(Sadaghiani and Kleinschmidt, 2016). In the same vein, the
10 connectivity in the Alpha-band was proposed to differentiate chronic “MCS/CMS”
11 from “UWS/VS” : they had more functional hubs, less mean connectivity in the Alpha-
12 band than healthy subjects(Chennu *et al.*, 2014). The long-distance connectivity was
13 higher for patients with a higher CRS-R score or able to respond to simple command
14 using functional MRI.

15 The absence of effect on the Beta-band could be explained by the low ability of
16 sub-acute patients to have rich cognitive contents supported by high frequency
17 rhythms(Varela *et al.*, 2001) or by a default of recording (low-pass filter at 30 Hz to
18 avoid much muscular artefacts). It could also be due to the reduced amplitude of Beta-
19 band changes if the spectrum remained dominated by low frequencies according to the
20 “power law spectral distribution”(Sadaghiani and Kleinschmidt, 2016).

21 22 23 *Behavioural long-term reactivity*

24 The clinical examination of comatose patient in the acute stage in intensive care
25 unit and of chronic DOC patient is based on behavioural reactivity. The role of an
26 immediate, stimulus-induced clinical reactivity was emphasised in the three dimensions
27 of the historical Jouvét scale of coma (*Perceptivity* as cortical function, *Reactivity* as
28 spontaneous arousal and *Pain* as induced arousal(Jouvét, 1969)), in the universal
29 Glasgow Coma Scale(Teasdale and Jennett, 1974) and in the more recent scales for
30 acute brain injury (FOUR score(Wijdicks *et al.*, 2005)). The new gold-standard CRS-
31 R(Giacino *et al.*, 2004) took also this main determinant into account, as an appropriate
32 motor response to noxious stimuli signs the presence of a cortical function(Naccache,
33 2017).

1 In our study, the behavioural reactivity to environment was not based on the
2 stimulus-induced reaction but on a trend of long-term reactivity to the usual
3 environment (the ambient sound and light levels as a continuous metric) and the
4 multisensorial interventions of health care professionals (the nursing periods as a phasic
5 metric). At the group level, a higher probability of eyes-opening reaction was observed
6 with nursing periods (irrespective of outcome) and high sound levels (only for
7 patients with a favourable outcome). No individual effect was observed for the
8 behavioural reactivity.

9 10 *Neurophysiological long-term reactivity*

11 Reactivity is the main results obtained during EEG(Azabou *et al.*, 2018) as a
12 major clue of brainstem permeability to bottom-up information provided by auditory
13 and nociceptive stimulus, whose ability to reach the telencephalon is demonstrated by
14 the short-term changes of the EEG synchronisation pattern, with at least one functional
15 pathway(Gobert *et al.*, 2018).

16 For the neurophysiological reactivity, individual “environment-EEG” and
17 “biology-EEG” correlations were related to outcome for sound (for almost every
18 spectral feature) and for nursing. The induced EEG-changes appeared as paradoxical
19 with an overall slowing of the dominant rhythm (lower AR4 Frequency, higher Delta
20 relative and Absolute power and consequent reduction of the other Relative power
21 values).

22 When considering the reactivity of EEG as a whole, a slowing of the dominant
23 frequency was observed for increased values of luminance, sound and nursing time. No
24 equivalent effect of the outcome factor was observed for the behavioural reactivity to
25 these external stimuli.

26 The lower prediction of outcome by nursing reactivity compared to sound could
27 be related to its lack of specificity. The strong tactile, auditive, visual and nociceptive
28 stimuli during the periods of care (due to movements in bed for faeces cleaning,
29 suction of bronchial overload etc) might be more engaging for arousal than the sound
30 level alone, even for patients with a more severe brain damage. The existence of a
31 reactivity to subtler changes of ambient sounds would therefore be more specific for a
32 favourable pattern, as it may highlight a highly effective bottom-up relay.

33 34 *Transient EEG changes during clinical reactivity*

1 The specific value of reactivity to sound was further confirmed when considering
2 the association “EEG-environment-behaviour”. Sound reactivity assessed by eyes-
3 opening periods was linearly related to few EEG features: determinism and Alpha
4 power. Put another way, the patients presenting the pattern “eyes more frequently open
5 with reduced determinism value or increased Alpha power” were not randomly
6 distributed. They were also those who had an increased reactivity of eyes-opening
7 periods to sound. For these patients appearing as “highly sound-reactive” for 10-minute
8 periods, the concomitant EEG patterns presented specifically more Alpha rhythms and
9 a higher value of EEG complexity (assessed by a low Determinism). Due to respective
10 difference of background EEG rhythm, the Alpha power reduces when eyes open for
11 healthy subjects, as expected with the Alpha reduction by eyes-opening and the
12 concomitant rise of Beta/Gamma power determined by the cognitive content(Stone and
13 Hughes, 2013).

14

15 *If it is not for wakefulness, what does “eye opening” stand for?*

16 This final analysis had no claim for prediction but may have a physiological
17 interest to understand the “organism-world” relations. The absolute strength of
18 reactivity between eyes-opening and external stimuli was rather determined by the
19 existence of hormonal circadian rhythms than outcome or status: the relations with
20 light, sound or nursing were higher when hormonal circadian rhythms were present.

21 An additional “circadian hormone-behaviour” correlation was used to assess the
22 weight of each possible determinants of behavioural fluctuations. For the patients
23 presenting an hormonal circadian rhythm, the behaviour had a stronger relationship
24 with light and melatonin dosage (as, respectively, the external stimulus itself and the
25 hormonal “body-world” link). Assuming that some lesions may disrupt behavioural
26 clues of wakefulness from the neurophysiological signs of brain function, the
27 persistence of an hormonal circadian rhythm would be the last resilient system to drive
28 the eyes-opening periods for these patients. It could promote, at a sub-cortical level, an
29 alternative environment-driven pattern of behavioural fluctuations.

30 When hormonal circadian rhythms were absent, we observed a weak
31 predominance of neurophysiologically-driven eyes-opening rhythms (captured by the
32 effect on global spectral), which might only be the statistical consequence of a relatively
33 lower external driving force.

1 The relation between circadian rhythms and the higher level of behavioural
2 responses has been previously claimed(Blume *et al.*, 2019) but was not specific to the
3 hormonal assessment of melatonin, as it could be observed for temperature(Blume *et*
4 *al.*, 2017) and EEG day-night variations(Wisłowska *et al.*, 2017). In a previous
5 longitudinal analysis of two patients from the same population(Gobert *et al.*, 2019), the
6 circadian rhythm restoration was chronologically associated with the evolution to a
7 “MCS/CMS” status. However, these two cases remained in the group of unfavourable
8 outcome due to the more stringent clinical criteria of the present study (favourable
9 group only consisting of “Exit-MCS”). The putative favourable role of the circadian
10 system on brain function was not observed when using an earlier snapshot of the
11 circadian status in the complete population of acute brain injured patients. Whether the
12 weak momentum of hormonal circadian rhythms to drive environmental long-term
13 reactivity would have any prognostic value should be specifically challenged in a
14 longitudinal study.

15 16 *Clinical interpretation*

17 Altogether, the more patients were about to evolve favourably, the more their
18 EEG spectral composition was changing concomitantly to behaviour. The patients with
19 a favourable outcome had a specific pattern of reactivity: significant changes of EEG
20 when eyes open and a higher reactivity to sound (or nursing to a lesser extent). As a
21 general rule, the reactivity appeared as paradoxical (global spectral slowing). In
22 extreme case, when the behavioural reactivity was the strongest, a more adapted pattern
23 of reactivity can be recorded, with increased Alpha power and complexity values when
24 eyes opened because of sound.

25 However, this clinical information might also depend on the timing of
26 assessment: the prognostic value was specific to the assessments done at the sub-acute
27 stage. For the complete longitudinal recordings (Figure 8), the “EEG-behaviour”
28 patterns appeared after 7 months despite an unfavourable final outcome. On the
29 contrary, every patient presenting a similar pattern in the acute setting (high correlation
30 “spatial variability in the Delta-band- behaviour” and/or low or negative correlation for
31 “AR4 Frequency-behaviour”) evolved up to the “Exit-MCS” status.

32 When compared to other clinical parameter, the clinical assessment of the CRS-
33 R had a higher predictive value in univariate analysis. The conjunction of this clinical
34 factor with the “EEG-behaviour” correlation was more efficient than two clinical

1 parameters alone. It was in line with the intrinsic predictive value of the CRS-R
2 assessment in the ICU population of post-coma(Faugeras *et al.*, 2018) and the intuitive
3 evaluation of the clinical state(Hermann *et al.*, 2019). Exploiting clinically this
4 correlation would be difficult in routine due to the high variability across patients from
5 the same outcome group (standard deviation = 0.33 for AR4 dominant frequency in
6 both outcome groups). However, as previously discussed(Gobert et al, in submission),
7 this result would have – if appropriately confirmed – a high clinical relevance because
8 the favourable outcome group included only “Exit-MCS” patients. On the contrary,
9 most prognostic studies included “MCS/CMS” patients as favourable outcome when
10 analysing the predictive value of standard MMN(Fischer *et al.*, 2006), local/global
11 MMN contrast(Faugeras *et al.*, 2011) or passive cognitive ERPs after musical
12 stimulations(Castro *et al.*, 2015).

13

14 *Limitation of the study*

15 Despite 19 patients were recruited in total, the prognostic study might be regarded
16 as underpowered with only 18 acute patients included for the predictive evaluation,
17 among whom only 16 had non-null correlations with behavioural measures. Indeed,
18 two patients were strictly comatose without any transient period of eye opening for 24
19 hours, even during nursing or visit periods. However, this limited statistical power did
20 not preclude us from observing significant correlations after multiple comparison for
21 group analysis and individual differences according to outcome. Using a larger sample
22 of comatose and post-comatose patients could reduce the inter-individual variability
23 observed by the high standard deviation in each outcome group. Confirming
24 independently this novel result would be of utmost importance to avoid a possible
25 overfitting effect and to increase the extrapolability of our findings.

26 This multi-level correlations should be regarded cautiously because of the
27 multiple factors included in a single synthetic measure, that increased mechanically the
28 risk of spurious conclusions at the individual level. However, the absence of prognostic
29 value (even for the patients presenting the stronger correlation “EEG-behavioural effect
30 to sound” and for the inclusion of hormonal dosage in the model) reduced the risk of
31 overinterpreting these physiological results in the clinical practice.

32 To the best of our knowledge, no such dataset has even been recorded, so we
33 lacked any point of comparison in the literature to validate these results. The
34 pathophysiological inferences herein presented should be regarded as preliminary

1 before further confirmations would be provided by other groups. Confirming the place
2 of circadian rhythms in coma recovery (as an actual guidance for “organism-world”
3 relationship based on the present results, or as a prerequisite to cognitive
4 improvement(Gobert *et al.*, 2019)) would require a considerable effort to collect data
5 from a large sample of chronic patient and from iterative recordings of circadian
6 hormones during acute coma to refine the temporal relationship between every
7 dimension of recovery.

8 *Conclusion*

9 Considering consciousness as a whole (by the multimodality) and in its continuity
10 (with a continuous 24-hour assessment), this multilevel comparative study captured the
11 differential dynamics of neurophysiology and behavioural recovery after coma. We
12 proposed that the divergence between the patients with favourable/unfavourable
13 outcome may be determined early, since the first signs of behavioural wakefulness by
14 considering the “actual” wakefulness as a global brain state whose an eyes-opening
15 window is only a pale reflect. If validated, these complementary tools might guide the
16 prediction for a full recovery of consciousness and of its reportability.

17 Whether the patients keeping a steady brain while their eyes gives a false hope,
18 might be reclassified as “eyes-open comatose” should be debated after *ad hoc*
19 confirmative studies. The antique “Vegetative State” could then be more accurately
20 clarified than though the simple semantic transition to the “Unresponsive Wakefulness
21 State”. “UWS/VS” patients would be the ones presenting a pattern of
22 “neurophysiologically confirmed wakefulness periods” when eyes open but without
23 sign of cortical function.

24 Beyond this nosological consideration, comparing the respective reactivity of
25 EEG and behaviour had some theoretical interest. The relation of EEG to the external
26 world was not determined by circadian hormones but by the outcome as if the
27 neurophysiological reactivity could be more accurate to evaluate globally the viability
28 of the “brain-world” system while behavioural reactivity, assessing the “body-world”
29 system, was more driven by a persistent circadian function at the early phase of
30 recovery.

References

- Amzica F, Kroeger D. Cellular mechanisms underlying EEG waveforms during coma. *Epilepsia* 2011; 52 Suppl 8: 25-7.
- Anaclet C, Ferrari L, Arrigoni E, Bass CE, Saper CB, Lu J, *et al.* The GABAergic parafacial zone is a medullary slow wave sleep-promoting center. *Nat Neurosci* 2014; 17(9): 1217-24.
- Azabou E, Navarro V, Kubis N, Gavaret M, Heming N, Cariou A, *et al.* Value and mechanisms of EEG reactivity in the prognosis of patients with impaired consciousness: a systematic review. *Crit Care* 2018; 22(1): 184.
- Bayne T, Hohwy J, Owen AM. Are There Levels of Consciousness? *Trends Cogn Sci* 2016; 20(6): 405-13.
- Bekinschtein T, Cologan V, Dahmen B, Golombek D. You are only coming through in waves: wakefulness variability and assessment in patients with impaired consciousness. 2009; 177: 171-89.
- Blume C, Angerer M, Raml M, Del Giudice R, Santhi N, Pichler G, *et al.* Healthier rhythm, healthier brain? Integrity of circadian melatonin and temperature rhythms relates to the clinical state of brain-injured patients. *Eur J Neurol* 2019; 26(8): 1051-9.
- Blume C, Lechinger J, Santhi N, del Giudice R, Gnjezda MT, Pichler G, *et al.* Significance of circadian rhythms in severely brain-injured patients: A clue to consciousness? *Neurology* 2017; 88(20): 1933-41.
- Castro M, Tillmann B, Luaute J, Corneillie A, Dailier F, Andre-Obadia N, *et al.* Boosting Cognition With Music in Patients With Disorders of Consciousness. *Neurorehabil Neural Repair* 2015.
- Chatrian GE, White LE, Jr., Daly D. Electroencephalographic patterns resembling those of sleep in certain comatose states after injuries to the head. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 1963; 15: 272-80.
- Chennu S, Finoia P, Kamau E, Allanson J, Williams GB, Monti MM, *et al.* Spectral signatures of reorganised brain networks in disorders of consciousness. *PLoS Comput Biol* 2014; 10(10): e1003887.
- Curzi-Dascalova L. [Waking and sleeping E.E.G. in normal babies before 6 months of age (author's transl)]. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin* 1977; 7(3): 316-26.
- Dehaene S, Naccache L. Towards a cognitive neuroscience of consciousness: basic evidence and a workspace framework. *Cognition* 2001; 79(1-2): 1-37.
- Di Perri C, Bahri MA, Amico E, Thibaut A, Heine L, Antonopoulos G, *et al.* Neural correlates of consciousness in patients who have emerged from a minimally conscious state: a cross-sectional multimodal imaging study. *The Lancet Neurology* 2016.
- Edelman GM, Gally JA, Baars BJ. Biology of consciousness. *Front Psychol* 2011; 2: 4.
- Faugeras F, Rohaut B, Valente M, Sitt J, Demeret S, Bolgert F, *et al.* Survival and consciousness recovery are better in the minimally conscious state than in the vegetative state. *Brain Inj* 2018; 32(1): 72-7.
- Faugeras F, Rohaut B, Weiss N, Bekinschtein TA, Galanaud D, Puybasset L, *et al.* Probing consciousness with event-related potentials in the vegetative state. *Neurology* 2011; 77(3): 264-8.
- Fischer C, Luaute J, Nemoz C, Morlet D, Kirkorian G, Mauguiere F. Improved prediction of awakening or nonawakening from severe anoxic coma using tree-based classification analysis. *Crit Care Med* 2006; 34(5): 1520-4.
- Fischer DB, Boes AD, Demertzi A, Evrard HC, Laureys S, Edlow BL, *et al.* A human brain network derived from coma-causing brainstem lesions. *Neurology* 2016; 87(23): 2427-34.
- Fridman EA, Beattie BJ, Broft A, Laureys S, Schiff ND. Regional cerebral metabolic patterns demonstrate the role of anterior forebrain mesocircuit dysfunction in the severely injured brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014; 111(17): 6473-8.
- Giacino JT, Kalmar K, Whyte J. The JFK Coma Recovery Scale-Revised: measurement characteristics and diagnostic utility. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 2004; 85(12): 2020-9.
- Gobert F, Dailier F, Fischer C, André-Obadia N, Luaute J. Proving cortical death after vascular coma: Evoked potentials, EEG and neuroimaging. *Clinical Neurophysiology* 2018.
- Gobert F, Luaute J, Raverot V, Cotton F, Dailier F, Claustrat B, *et al.* Is circadian rhythmicity a prerequisite to coma recovery? Circadian recovery concomitant to cognitive improvement in two comatose patients. *J Pineal Res* 2019; 66(3): e12555.
- Hermann B, Goudard G, Courcoux K, Valente M, Labat S, Despois L, *et al.* Wisdom of the caregivers: pooling individual subjective reports to diagnose states of consciousness in brain-injured patients, a monocentric prospective study. *BMJ Open* 2019; 9(2): e026211.
- Jouvet M. Neurophysiology of the states of sleep. *Physiol Rev* 1967; 47(2): 117-77.
- Jouvet M. Coma and other disorders of consciousness. *Handbook of clinical neurology*. 2nd, 1975 ed. Amsterdam: North-Holland Publishing Compagny; 1969. p. 62-79.
- Koch C, Massimini M, Boly M, Tononi G. Neural correlates of consciousness: progress and problems. *Nature Reviews Neuroscience* 2016; 17(5): 307-21.
- Landsness E, Bruno MA, Noirhomme Q, Riedner B, Gosseries O, Schnakers C, *et al.* Electrophysiological correlates of behavioural changes in vigilance in vegetative state and minimally conscious state. *Brain : a journal of neurology* 2011; 134(Pt 8): 2222-32.
- Laureys S. The neural correlate of (un)awareness: lessons from the vegetative state. *Trends in Cognitive Sciences* 2005; 9(12): 556-9.

Laureys S, Celesia GG, Cohadon F, Lavrijzen J, Leon-Carrion J, Sannita WG, *et al.* Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome. *BMC Med* 2010; 8: 68.

Laureys S, Owen AM, Schiff ND. Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. *Lancet Neurol* 2004; 3(9): 537-46.

Laureys S, Schiff ND. Coma and consciousness: paradigms (re)framed by neuroimaging. *NeuroImage* 2012; 61(2): 478-91.

Leistedt S, Dumont M, Lanquart JP, Jurysta F, Linkowski P. Characterization of the sleep EEG in acutely depressed men using detrended fluctuation analysis. *Clin Neurophysiol* 2007; 118(4): 940-50.

Li P, Wang X, Li F, Zhang R, Ma T, Peng Y, *et al.* Autoregressive model in the Lp norm space for EEG analysis. *Journal of Neuroscience Methods* 2015; 240: 170-8.

McEvoy K, Hasenstab K, Senturk D, Sanders A, Jeste SS. Physiologic artifacts in resting state oscillations in young children: methodological considerations for noisy data. *Brain Imaging Behav* 2015; 9(1): 104-14.

Naccache L. Minimally conscious state or cortically mediated state? *Brain* 2017.

Ouyang G, Li X, Dang C, Richards DA. Using recurrence plot for determinism analysis of EEG recordings in genetic absence epilepsy rats. *Clin Neurophysiol* 2008; 119(8): 1747-55.

PVS TM-STFo. Medical aspects of the persistent vegetative state (1). *The New England journal of medicine* 1994; 330(21): 1499-508.

RCore-Team. R: A language and environment for statistical computing. Vienna, Austria: R Foundation for Statistical Computing.; 2015.

Roberts SJP, W.; Rezek, I. Temporal and spatial complexity measures for electroencephalogram based brain-computer interfacing. *Med Biol Eng Comput* 1999; 37(1): 93-8.

Rumpl E, Lorenzi E, Hackl JM, Gerstenbrand F, Hengl W. The EEG at different stages of acute secondary traumatic midbrain and bulbar brain syndromes. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 1979; 46(5): 487-97.

Sadaghiani S, Kleinschmidt A. Brain Networks and alpha-Oscillations: Structural and Functional Foundations of Cognitive Control. *Trends Cogn Sci* 2016; 20(11): 805-17.

Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature* 2005; 437(7063): 1257-63.

Schiff ND. Central thalamic contributions to arousal regulation and neurological disorders of consciousness. *Ann N Y Acad Sci* 2008; 1129: 105-18.

Schiff ND, Nauvel T, Victor JD. Large-scale brain dynamics in disorders of consciousness. *Curr Opin Neurobiol* 2014; 25: 7-14.

Silva S, Alacoque X, Fourcade O, Samii K, Marque P, Woods R, *et al.* Wakefulness and loss of awareness: brain and brainstem interaction in the vegetative state. *Neurology* 2010; 74(4): 313-20.

Silva S, de Pasquale F, Vuillaume C, Riu B, Loubinoux I, Geeraerts T, *et al.* Disruption of posteromedial large-scale neural communication predicts recovery from coma. *Neurology* 2015.

Steriade M. Grouping of brain rhythms in corticothalamic systems. *Neuroscience* 2006; 137(4): 1087-106.

Stone JL, Hughes JR. Early history of electroencephalography and establishment of the American Clinical Neurophysiology Society. *J Clin Neurophysiol* 2013; 30(1): 28-44.

Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974; 2(7872): 81-4.

Thompson E, Varela FJ. Radical embodiment: neural dynamics and consciousness. *Trends Cogn Sci* 2001; 5(10): 418-25.

Tononi G, Boly M, Massimini M, Koch C. Integrated information theory: from consciousness to its physical substrate. *Nat Rev Neurosci* 2016; 17(7): 450-61.

Valente M, Placidi F, Oliveira AJ, Bigagli A, Morghen I, Proietti R, *et al.* Sleep organization pattern as a prognostic marker at the subacute stage of post-traumatic coma. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 2002; 113(11): 1798-805.

Varela F, Lachaux JP, Rodriguez E, Martinerie J. The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. *Nat Rev Neurosci* 2001; 2(4): 229-39.

Wielek T, Lechinger J, Wislowska M, Blume C, Ott P, Wegenkittl S, *et al.* Sleep in patients with disorders of consciousness characterized by means of machine learning. *PLoS One* 2018; 13(1): e0190458.

Wijdicks EF, Bamlet WR, Maramattom BV, Manno EM, McClelland RL. Validation of a new coma scale: The FOUR score. *Ann Neurol* 2005; 58(4): 585-93.

Wislowska M, Del Giudice R, Lechinger J, Wielek T, Heib DPJ, Pitiot A, *et al.* Night and day variations of sleep in patients with disorders of consciousness. *Scientific reports* 2017; 7(1): 266.

Figure 1: Pipeline of recording and analysis

Description of the synchronised assessments (blue) and correlation analysis between behavioural, environmental, biological and neurophysiological markers of wakefulness (see Methods of a complete description of the 21 EEG features calculated at the 30 seconds epochs level in orange).

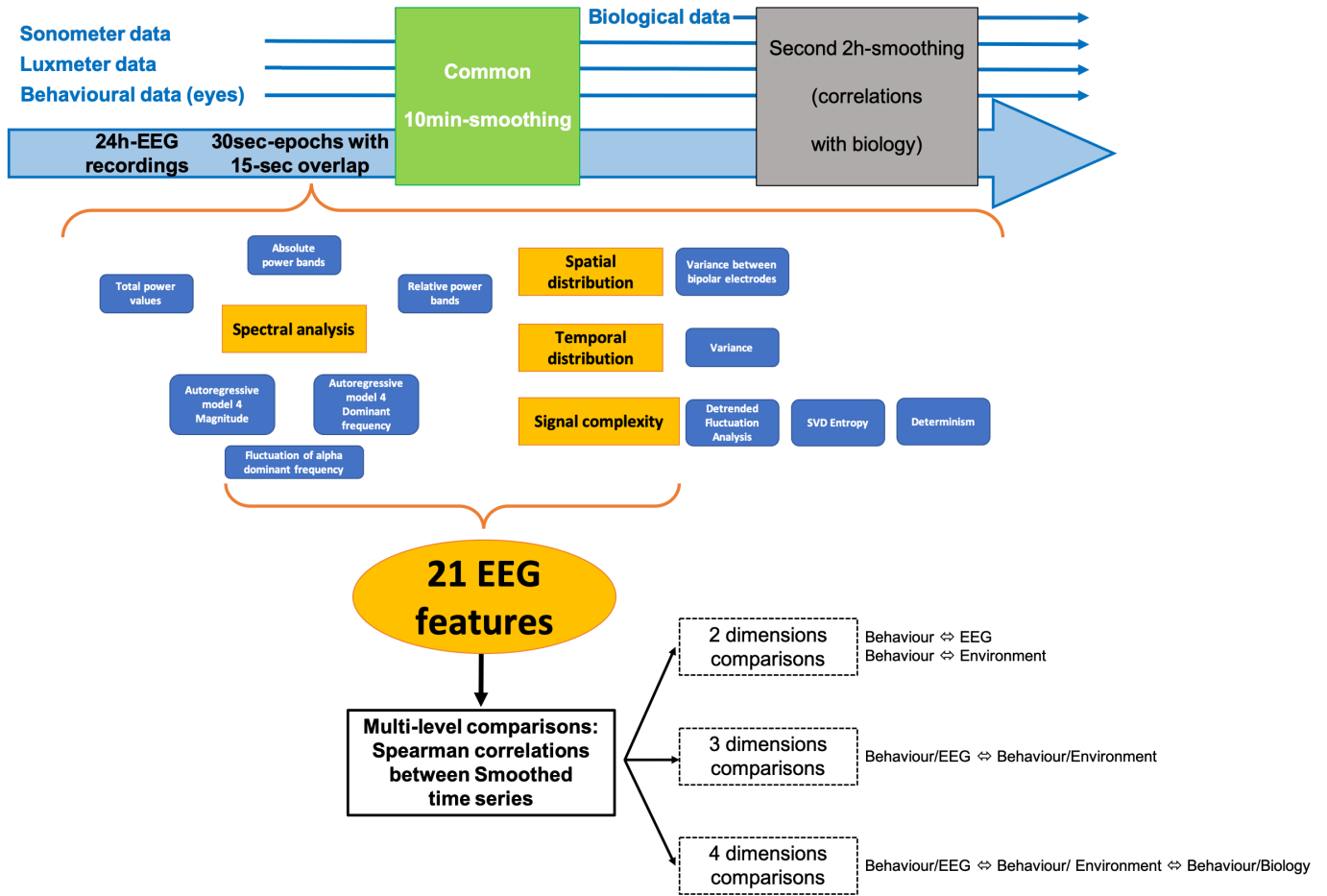


Figure 2: Best individual correlation “EEG-behaviour” to assess the effect of outcome.

Representation at the individual level (A) of the correlations between behaviour (eyes-opening periods in abscise, with “1 = eyes always opened” and “0 eyes never opened” during a 10 min period) and neurophysiology (the AR4 dominant frequency in ordinate). Mean and standard deviation are indicated and for the VS/UWS population because of the interaction “outcome*initial clinical status” in the two-way ANOVA model. The boxplots highlight the significant difference between the Rho values of Spearman-correlations according to Outcome for the overall population (B; p-value for the one-way ANOVA model ‘Outcome’ p-value= 0.016) and for the VS/UWS population (C; p-value for the two-way ANOVA model ‘Outcome*Status’ p-value= 0.008). * : $p < 0.05$; ** : $p < 0.01$.

A Individual visualisation of the outcome effect on correlation between EEG and Behaviour

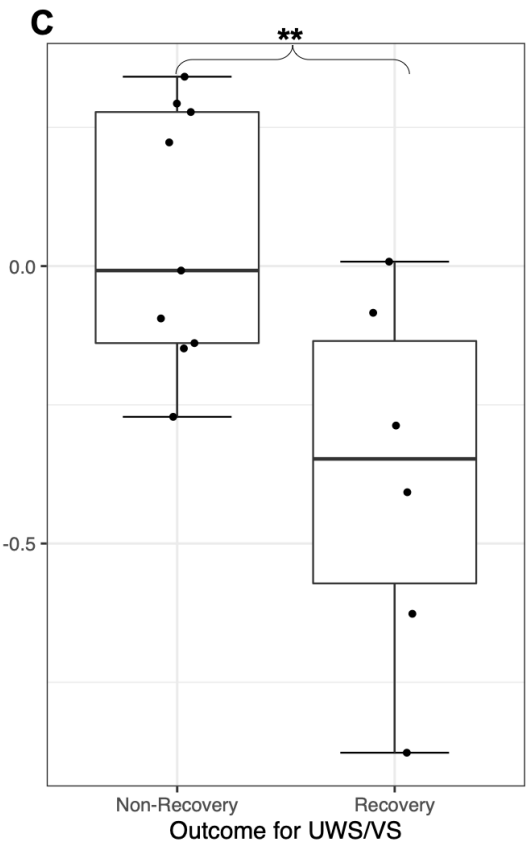
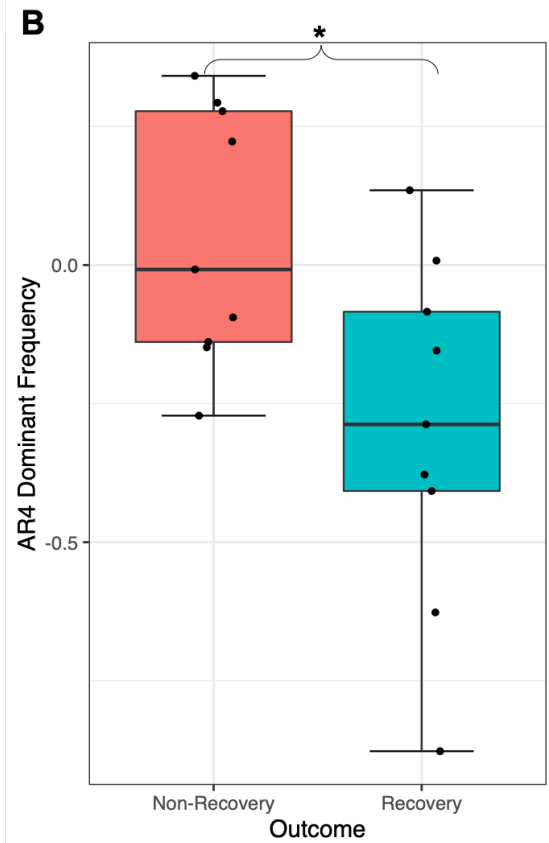
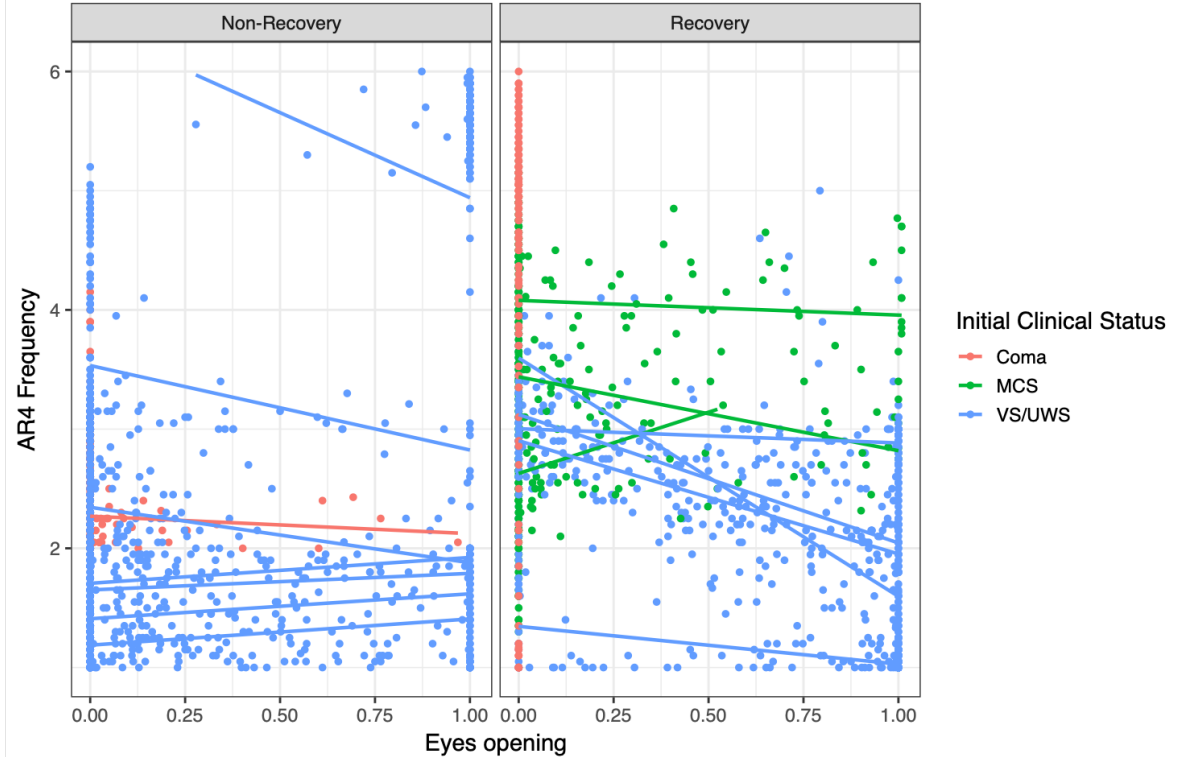


Figure 3: Progressive analysis (from group to individual level) of “spectral EEG-behaviour” correlation.

Representation at the group level (on the left) and individual level (on the right) of the correlations between behaviour (eyes-opening periods in abscise) and neurophysiology (spectral analysis in ordinate). The boxplots highlight the Rho values of Spearman-correlations significantly related to outcome at the individual level for the inter-electrode variance in Relative Power for the bands Alpha (one-way ANOVA ‘Outcome’ p-value= 0.03) and Delta (one-way ANOVA ‘Outcome’ p-value= 0.036).

Alpha and Beta relative power bands are illustrative of the effect of eyes-opening periods on the full spectrum. * : $p < 0.05$

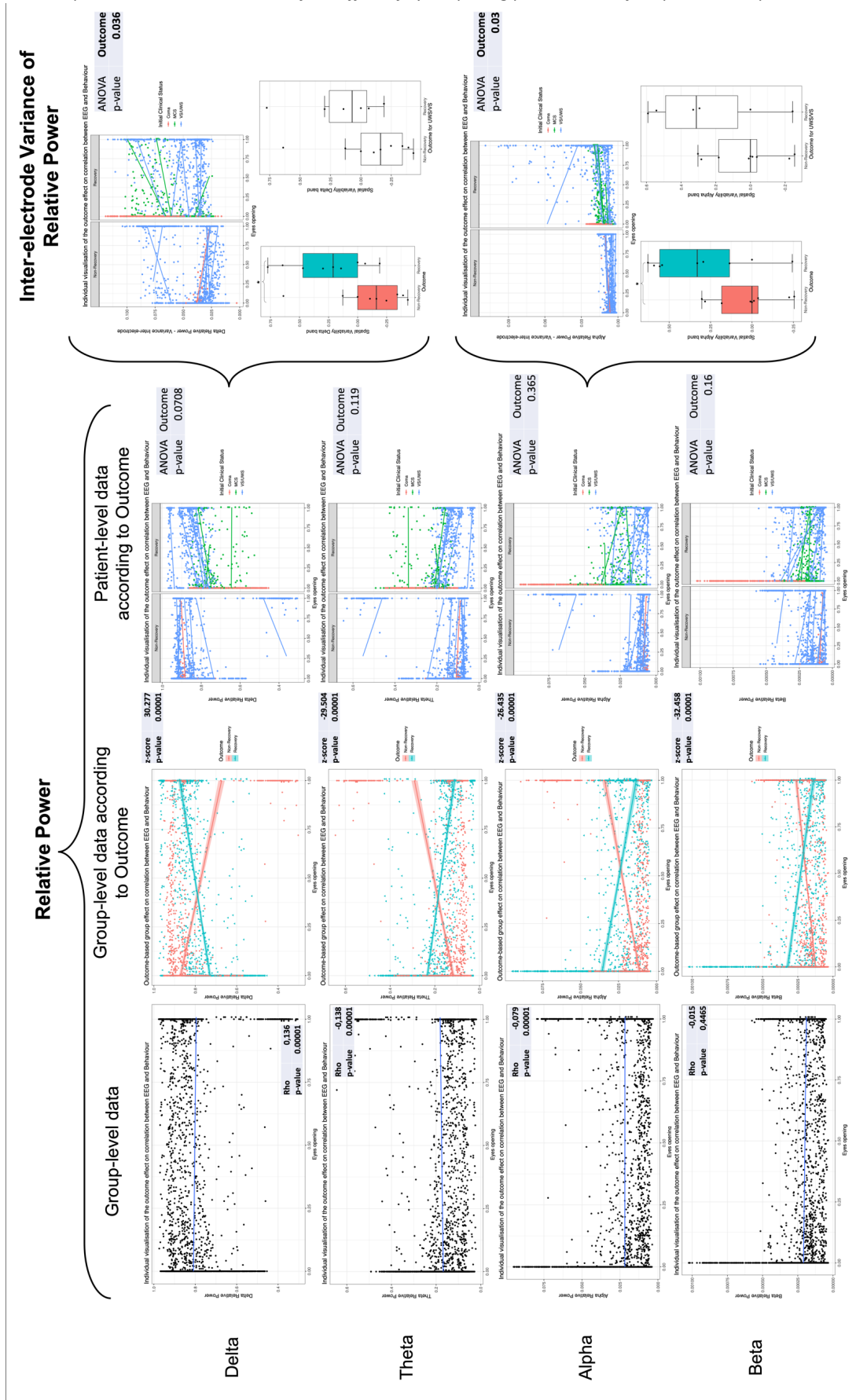


Figure 4: Multimodal representation of the “EEG-behaviour” and “Environment-Behaviour” correlations for Determinism.

The central graphic indicates the respective relation between EEG and behaviour (eyes-opening periods) and the reactivity of behaviour to environment (sound) with the regression line (in blue). The EEG feature presenting a correlation with behaviour was the Determinism (Spearman-Rho = -0.48, p-value = 0.027, calculated for patients only as healthy subjects are illustrative).

Complementary graphics illustrate opposite examples of the relationship between EEG, behaviour and environment. The initial clinical status and the outcome are presented by the shapes and colours of dots, respectively.

Red frame: weak relation between both behaviour and EEG with sound for a chronic UWS/VS patient with an unfavourable outcome.

Blue frame: inverse relation between EEG-Behaviour and Sound-Behaviour for a UWS/VS patient with a favourable outcome. During periods with a higher environment stimulation, eyes were more frequently open and the correlation between behaviour and Determinism was negative.

Green frame: for healthy subjects, the relation was opposite: during periods with a higher environment stimulation, eyes were also more frequently open but the correlation between behaviour and Determinism was positive.

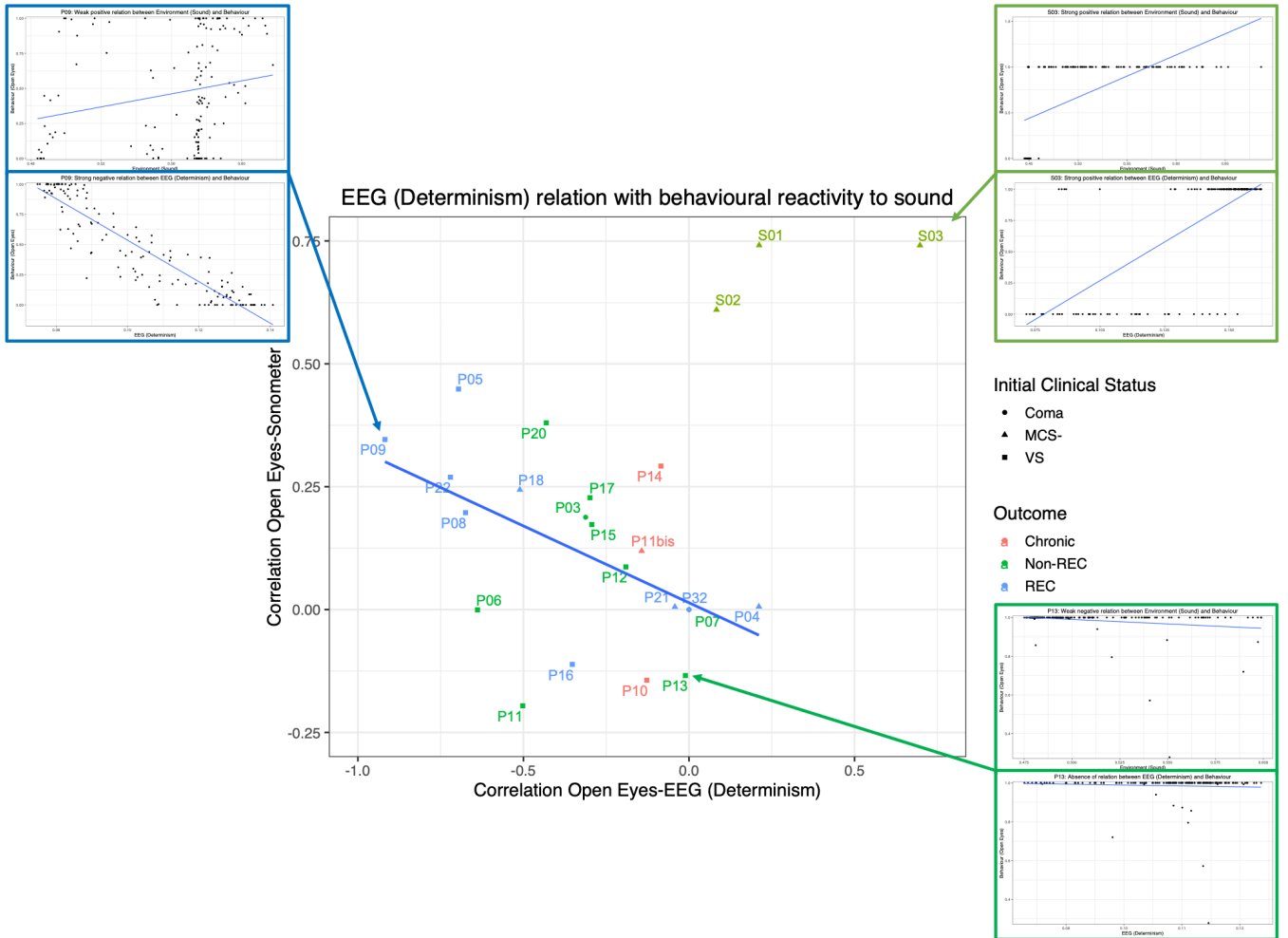


Figure 5: Multimodal representation of the “EEG-behaviour” and “Environment-Behaviour” correlations for Alpha Absolute Power.
 The central graphic indicates the respective relation between EEG and behaviour (eyes-opening periods) and the reactivity of behaviour to environment (sound) with the regression line (in blue). The EEG feature presenting a correlation with behaviour was the Alpha Absolute power (Spearman-Rho = 0.52, p-value = 0.016, calculated for patients only as healthy subjects were illustrative). Complementary graphics illustrate opposite examples of the relationship between EEG, behaviour and environment. The initial clinical status and the outcome are presented by the shapes and colours of dots, respectively.
Green frame (right bottom part): weak relation between both behaviour and EEG with sound for a chronic UWS/VS patient with an unfavourable outcome.
Blue frame:(right top part): similar relation between EEG-Behaviour and Sound-Behaviour for a UWS/ VS patient with a favourable outcome. During periods with a higher environment stimulation, eyes were more frequently open but with higher Alpha Absolute Power of EEG.
Light green frame (left top part): for healthy subjects, the relation was opposite to the one observed for the patient illustrated in the blue frame. During periods with a higher environment stimulation, eyes were also more frequently open but with lower Alpha Absolute Power of EEG.

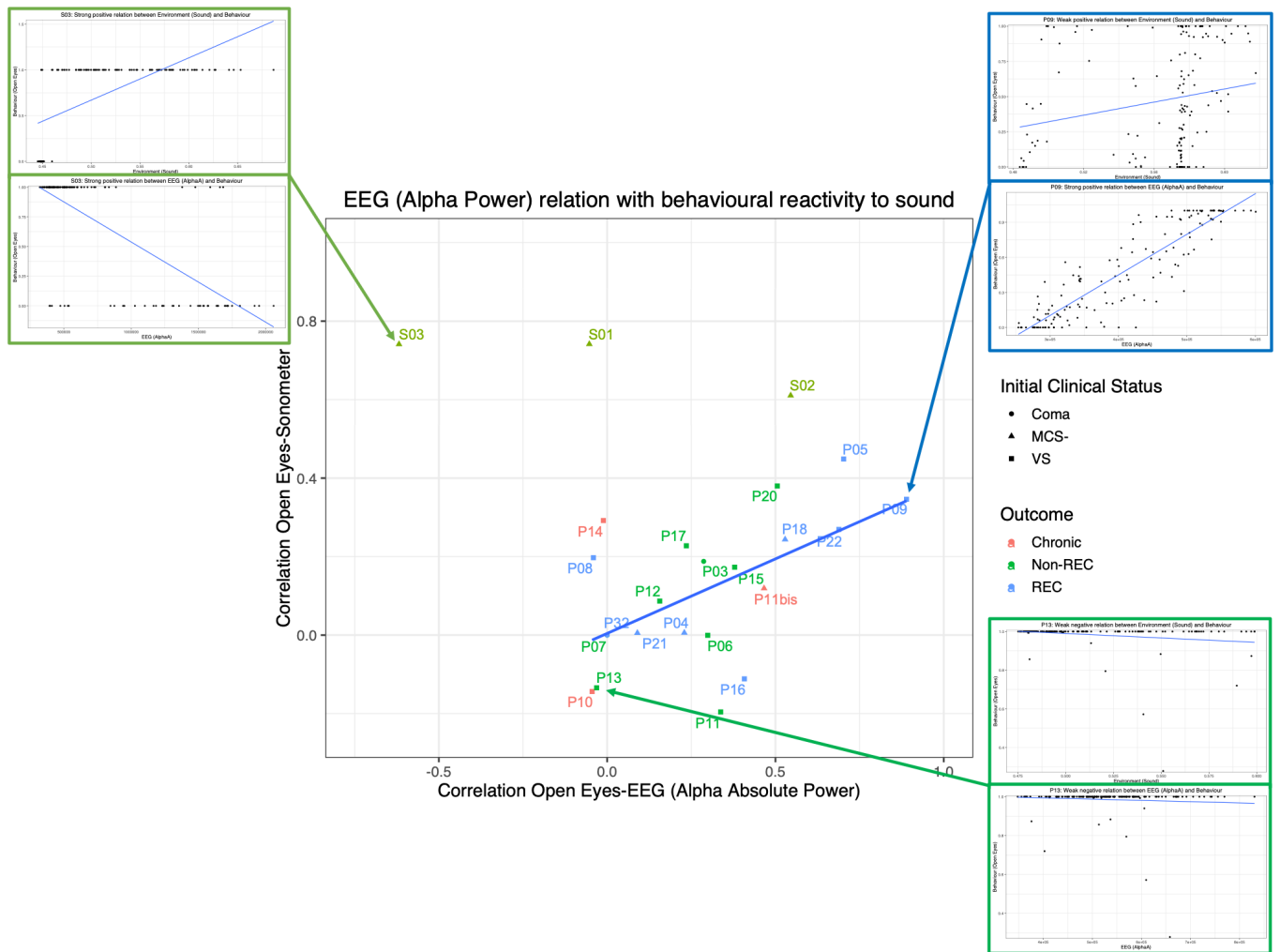


Figure 6: Multidimensional assessments of neurophysiological and behavioural reactivity.

3-dimensional illustrations for the relationship between EEG (AR4 dominant frequency) and behavioural (eyes opening periods) fluctuations and each external stimulation (light, sound and nursing). The raw values and the absolute values of the Spearman-Rho correlations are plotted respectively for EEG (A) and behaviour (B and C). The patients were pooled in 3D ellipsoids and MANOVA tests were defined according to two factors (A – Effect of final outcome on EEG reactivity with Exit-MCS in magenta Vs. grey, p -value= 0.012; B – Effect of hormonal circadian rhythms on behavioural reactivity with presence of circadian rhythms in red Vs. yellow, p -value= 0.033; C – No effect of outcome on behavioural reactivity with Exit-MCS in magenta Vs. grey, p -value= 0.837).

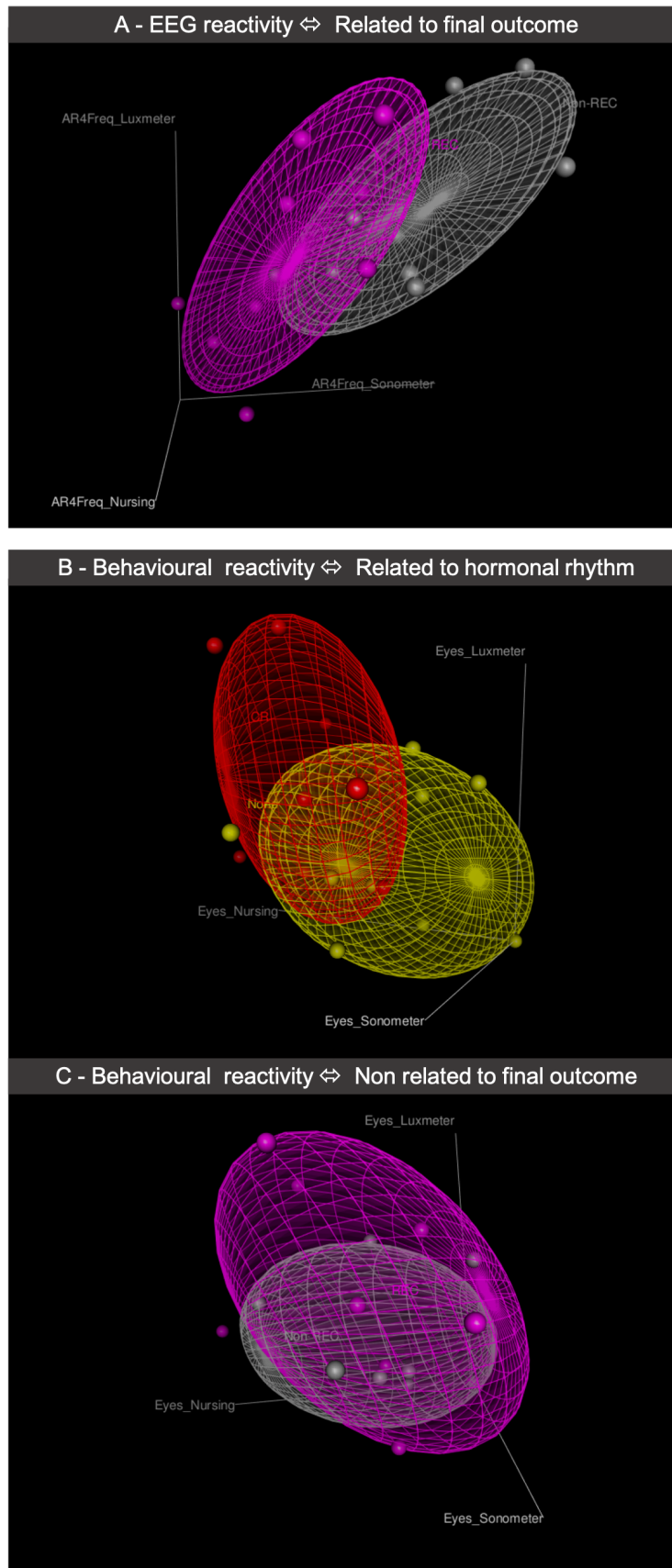


Figure 7: Alternative determinants of the behavioural changes.

3-dimensional illustrations for the relationship between behavioural fluctuations and each explicative factor (exogeneous, such as the environmental light; endogenous, such as neurophysiological AR4 dominant frequency; endogenous linked with the external world, such as the melatonin). The absolute values of the Spearman-Rho correlations between “Eyes-opening” and these features were plotted. The patients were defined by the two valences of each factor pooled in 3D ellipsoids with MANOVA tests (A – Hormonal rhythm = presence of circadian rhythms in red Vs. yellow; B – Final outcome = exit-MCS in magenta Vs. grey).

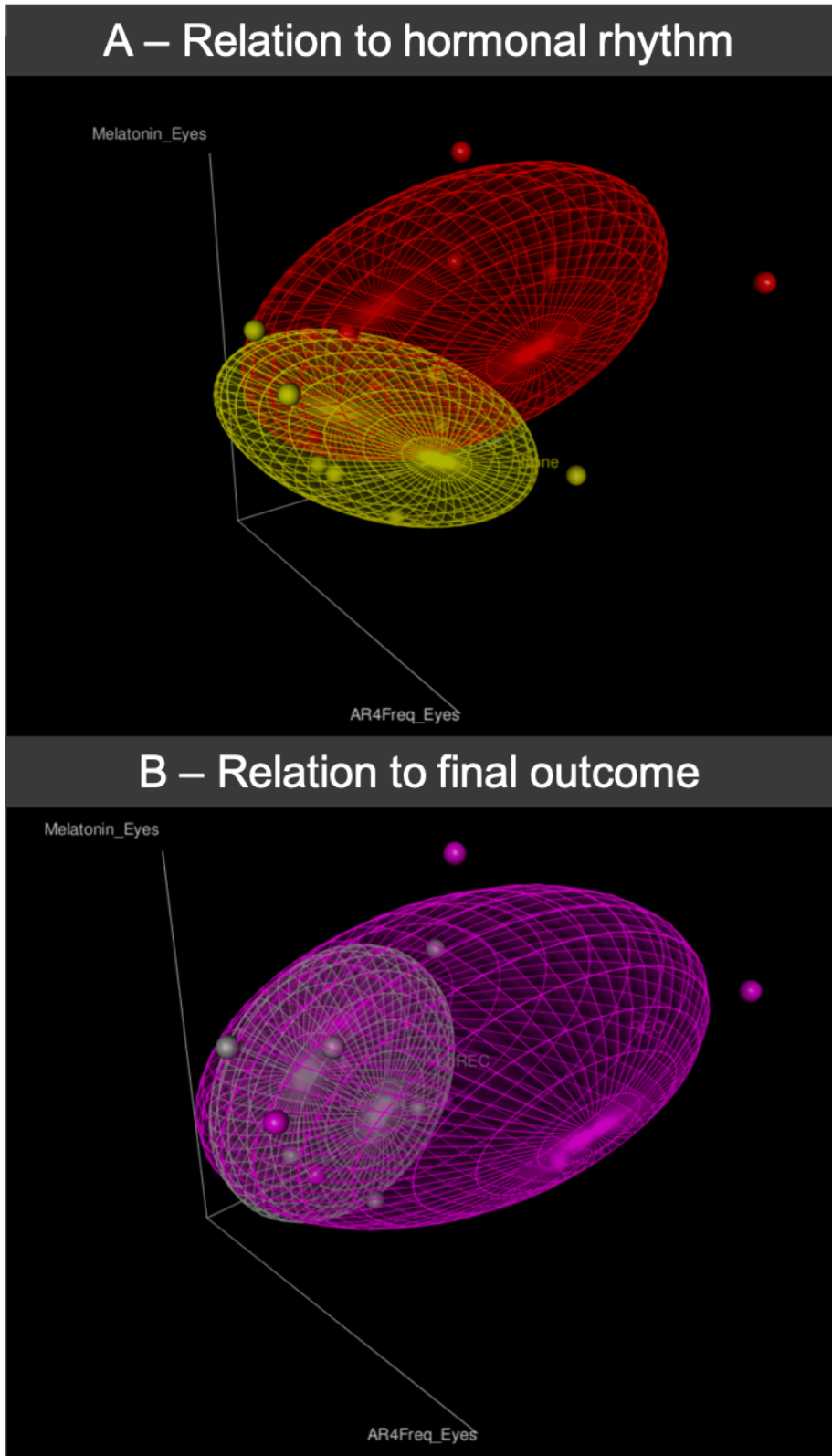


Figure 8: Confrontation to clinical parameters for outcome prediction

Comparison of the best performances to discriminate outcome using quantitative clinical parameters and “EEG-behaviour” correlations. The two EEG parameters defined as the best predictors of outcome were compared to the best clinical parameters. Chronic and longitudinal patients (in red and green, respectively) are illustrative (not taken into account for statistics).

The outcome-based clusters of patients are illustrated by blue dotted lines for the two significant results (bottom graphs). Two outliers were observed when taking into account only the two “EEG-behaviour” correlations (blue # for the outlier in the favourable outcome group and violet # for the outlier in the unfavourable outcomes group).

The evolution of the patients with longitudinal assessments of “EEG-behaviour” correlations are indicated by a green arrow.

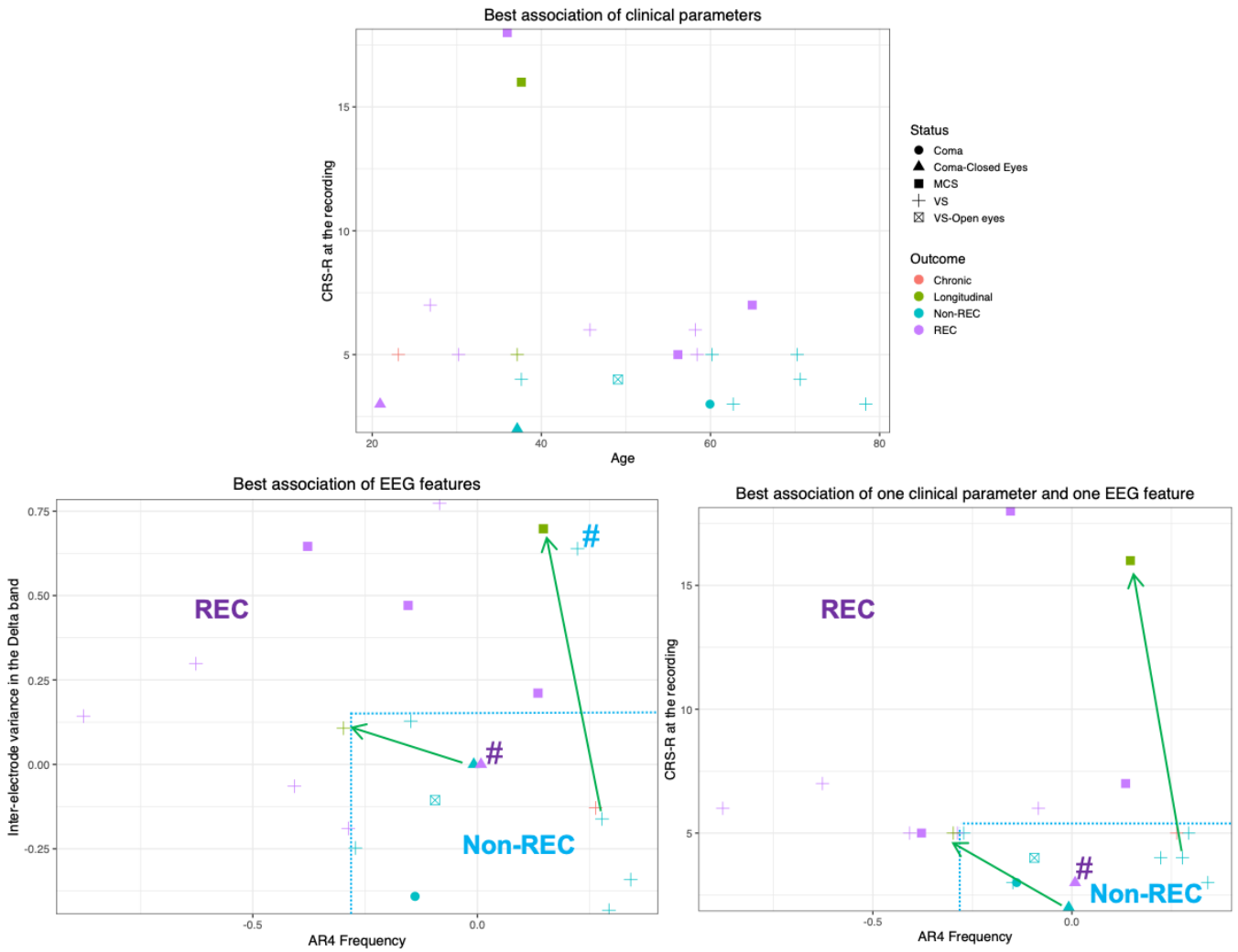


Table 1: Synthetic view of multi-scale correlations.

The correlations between behaviour and EEG features or environment at the group-level (left side) and patient-level (right side). The significant correlations (after Bonferroni correction at the group-level) are highlighted in green if attributable to the disorder of consciousness and in orange when specifically attributable to outcome. Only the effect of nursing was specific of the condition and not the outcome. Every changes of EEG features concomitant to behaviour were actually driven by the correlation in the favourable outcome group. The global spectral correlates of eyes-opening resulted in a significant change of AR4 dominant frequency and spatial variance even in individual analysis.

Significance	Group-level for all patients			Group-level according to Outcome				Patient-level according to Outcome						
	Rho	p-values		Rho "Recovery"	Rho "Non-Recovery"	Z-score	p-values	Mean Rho "Recovery"	Mean Rho "Non-Recovery"	(+/- Std)	ANOVA "Outcome"	p-values	ANOVA "Outcome*Status"	p-values
Raw signal	Total power	0,313	***	0,675	-0,118	34,2	***	0,439	0,35	0,292	1,04	-	na	-
	Variance of EEG	0,272	***	0,683	-0,197	37,6	***	0,419	0,39	0,235	1,36	-	na	-
	Delta Absolute Power	0,298	***	0,754	-0,214	43,7	***	0,455	0,37	0,292	1,18	-	"Status" : 4,2602	*
	Theta Absolute Power	0,261	***	0,377	-0,002	14,5	***	0,404	0,35	0,276	0,81	-	na	-
	Alpha Absolute Power	0,274	***	0,255	0,083	6,5	***	0,388	0,34	0,241	1,36	-	na	-
Spectral analysis	Beta Absolute Power	0,254	***	0,360	0,036	12,4	***	0,240	0,49	0,213	0,02	-	na	-
	Delta Relative Power	0,136	***	0,629	-0,092	30,3	***	0,381	0,31	0,114	3,75	-	"Outcome" : 5,24	*
	Theta Relative Power	-0,138	***	-0,615	0,094	-29,5	***	-0,345	0,35	-0,103	2,72	-	"Outcome" : 5,23	*
	Alpha Relative Power	-0,079	***	-0,508	0,165	-26,4	***	-0,308	0,38	-0,160	0,87	-	na	-
	Beta Relative Power	-0,015	-	-0,489	0,342	-32,5	***	-0,375	0,35	-0,162	2,17	-	na	-
	AR4 Magnitude	-0,004	-	0,307	-0,223	19,8	***	0,290	0,29	0,114	1,65	-	na	-
	AR4 Frequency	-0,171	***	-0,516	0,018	-21,4	***	-0,298	0,32	0,054	7,21	*	"Outcome" : 9,65	***
	AR4 Total	-0,020	-	0,159	-0,128	10,5	***	0,234	0,26	0,091	1,25	-	na	-
	Alpha Frequency	0,060	**	0,185	-0,213	14,7	***	0,060	0,33	-0,074	1,10	-	na	-
	Determinism	-0,273	***	-0,450	0,018	-18,3	***	-0,298	0,21	-0,412	0,39	0,60	-	"Status" : 6,1052
Complexity	SVD-Entropy	-0,016	-	-0,424	0,126	-21,1	***	-0,164	0,42	-0,007	0,91	-	na	-
	DFA	-0,190	***	-0,046	-0,188	5,3	***	-0,351	0,32	-0,239	0,72	-	na	-
	Delta Variance	0,169	***	-0,053	0,177	-8,4	***	0,254	0,33	-0,101	5,25	*	na	-
Spatial variance	Theta Variance	0,055	**	-0,193	0,170	-13,4	***	0,212	0,33	-0,107	4,32	-	na	-
	Alpha Variance	0,375	***	0,275	0,383	-4,4	***	0,315	0,30	0,028	5,69	*	na	-
	Beta Variance	0,368	***	0,440	0,279	6,8	***	0,262	0,33	0,191	0,29	-	na	-
	Sonometer	-0,043	*	0,027	-0,166	7,1	***	0,156	0,19	0,080	0,75	-	na	-
Environment	Luxmeter	0,011	-	0,038	0,002	1,3	-	0,151	0,26	0,063	0,67	-	na	-
	Nursing	0,111	***	0,113	0,105	0,3	-	0,238	0,26	0,144	0,47	-	na	-

Table 2: Spearman-correlations between behavioural and environmental assessments.

Rho-coefficients and p-values are provided for sonometer (left), luxmeter (middle) and nursing (right) data. Significant p-values after Bonferroni correction are highlighted in red. The patients presenting a favourable outcome are highlighted in blue (unfavourable outcome in white and chronic patients in orange).

Patients	Sonometer		Luxmeter		Nursing	
	Rho	p-values	Rho	p-values	Rho	p-values
Non-Recovery	0,19	2,13E-02	0,26	1,64E-03	0,48	3,23E-10
Recovery	0,01	9,43E-01	0,16	4,88E-02	0,64	2,20E-16
Recovery	0,45	1,51E-08	0,26	1,35E-03	0,09	2,85E-01
Non-Recovery	0,00	9,95E-01	-0,01	9,18E-01	0,17	3,89E-02
Non-Recovery	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Recovery	0,20	1,59E-02	0,35	1,34E-05	0,13	1,22E-01
Recovery	0,35	1,76E-05	0,50	1,02E-10	0,39	1,14E-06
Chronic	-0,14	8,36E-02	-0,27	9,50E-04	-0,13	1,20E-01
Non-Recovery	-0,20	1,71E-02	-0,29	3,20E-04	0,02	7,76E-01
Chronic	0,12	1,49E-01	0,11	1,73E-01	0,36	7,25E-06
Non-Recovery	0,09	2,90E-01	0,32	4,69E-05	0,23	3,99E-03
Non-Recovery	-0,13	1,03E-01	-0,13	1,06E-01	-0,49	1,42E-10
Chronic	0,29	5,13E-04	0,54	1,45E-12	0,32	1,04E-04
Non-Recovery	0,17	3,55E-02	0,10	2,08E-01	0,18	3,07E-02
Recovery	-0,11	1,74E-01	-0,10	2,41E-01	-0,23	5,35E-03
Non-Recovery	0,23	5,10E-03	0,12	1,43E-01	0,24	2,81E-03
Recovery	0,24	3,84E-03	0,00	9,82E-01	0,22	1,02E-02
Non-Recovery	0,38	1,63E-06	0,20	1,59E-02	0,32	8,18E-05
Recovery	0,01	9,48E-01	0,44	3,79E-08	0,40	6,93E-07
Recovery	0,27	9,73E-04	-0,25	1,84E-03	0,27	9,04E-04
Recovery	NA	NA	NA	NA	NA	NA
Healthy subjects						
S01	0,611	2,20E-16	0,762	2,20E-16	NA	NA
S02	0,741	1,44E-15	0,717	2,20E-16	NA	NA
S03	0,126	2,20E-16	0,122	2,20E-16	NA	NA

Figure SOM 1: Complete correlation analysis at the group level, without separating the results according to outcome.
 Red frames illustrate the NON significant correlations.

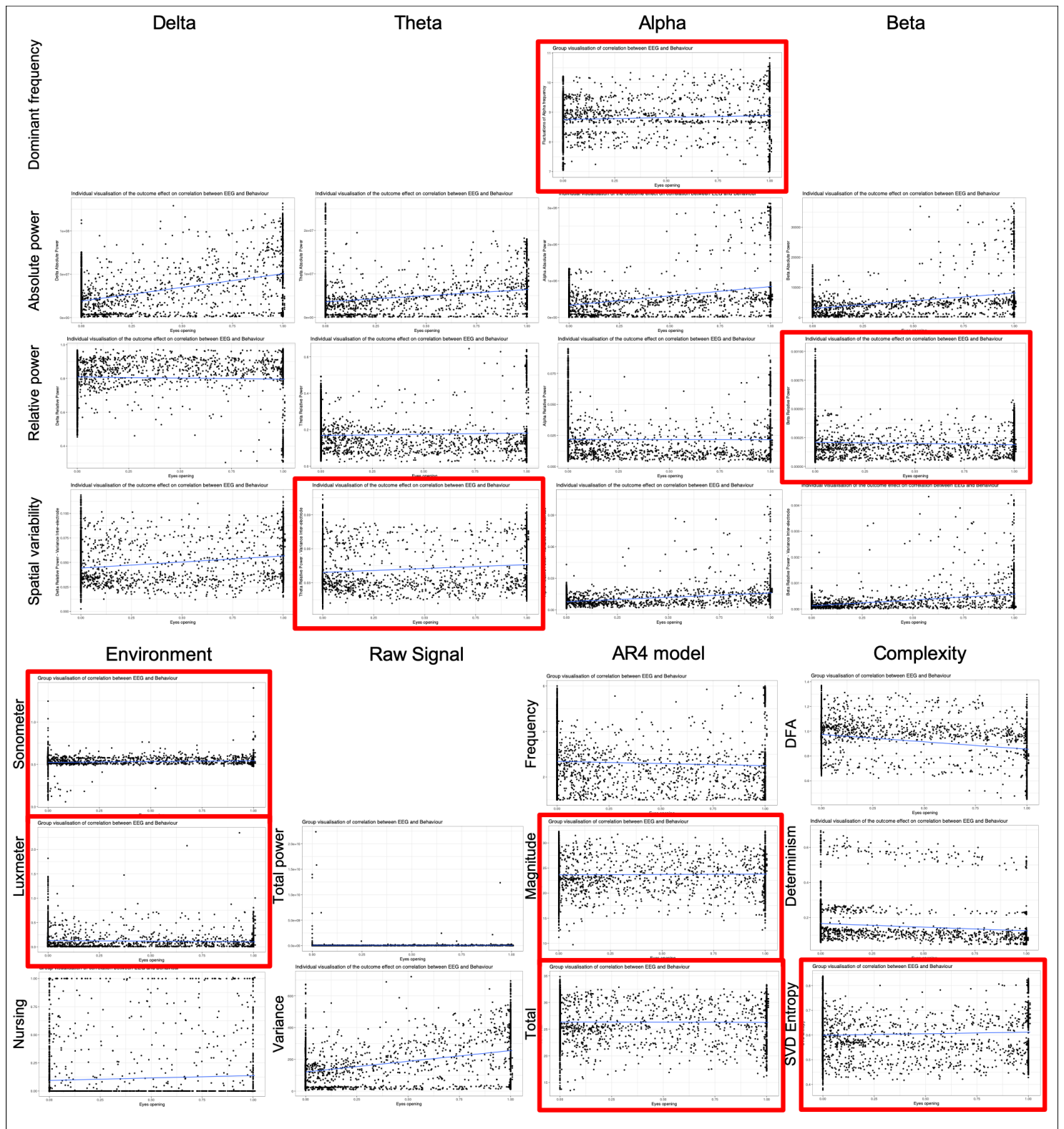


Figure SOM 2: Complete correlation analysis at the group level, after separating the results according to outcome.
 Red frames illustrate the NON significant associations to outcome.

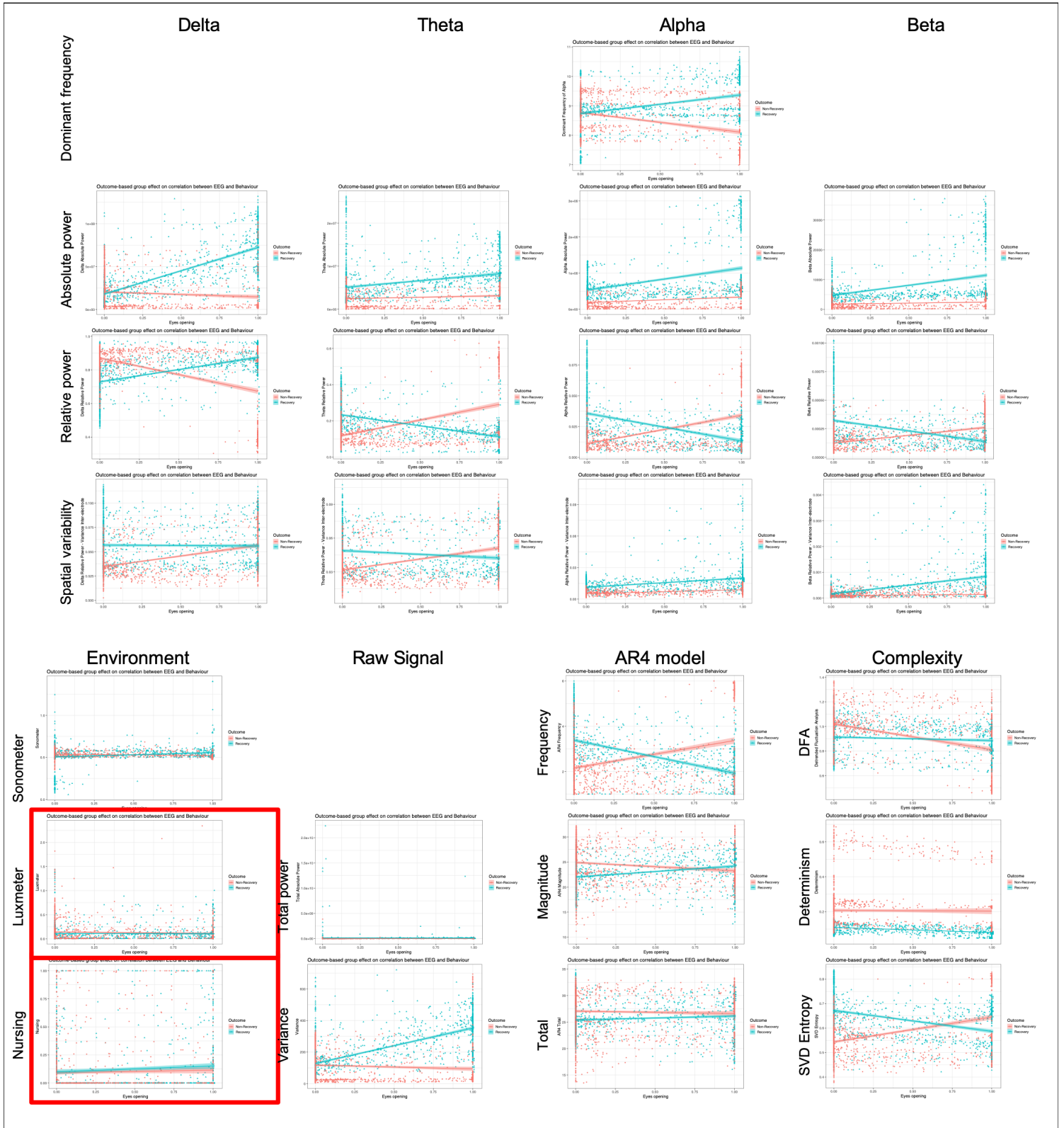


Figure SOM 3: Complete correlation analysis at the individual level, after separating the results according to outcome.
 Green frames illustrate the significant individual associations to outcome.

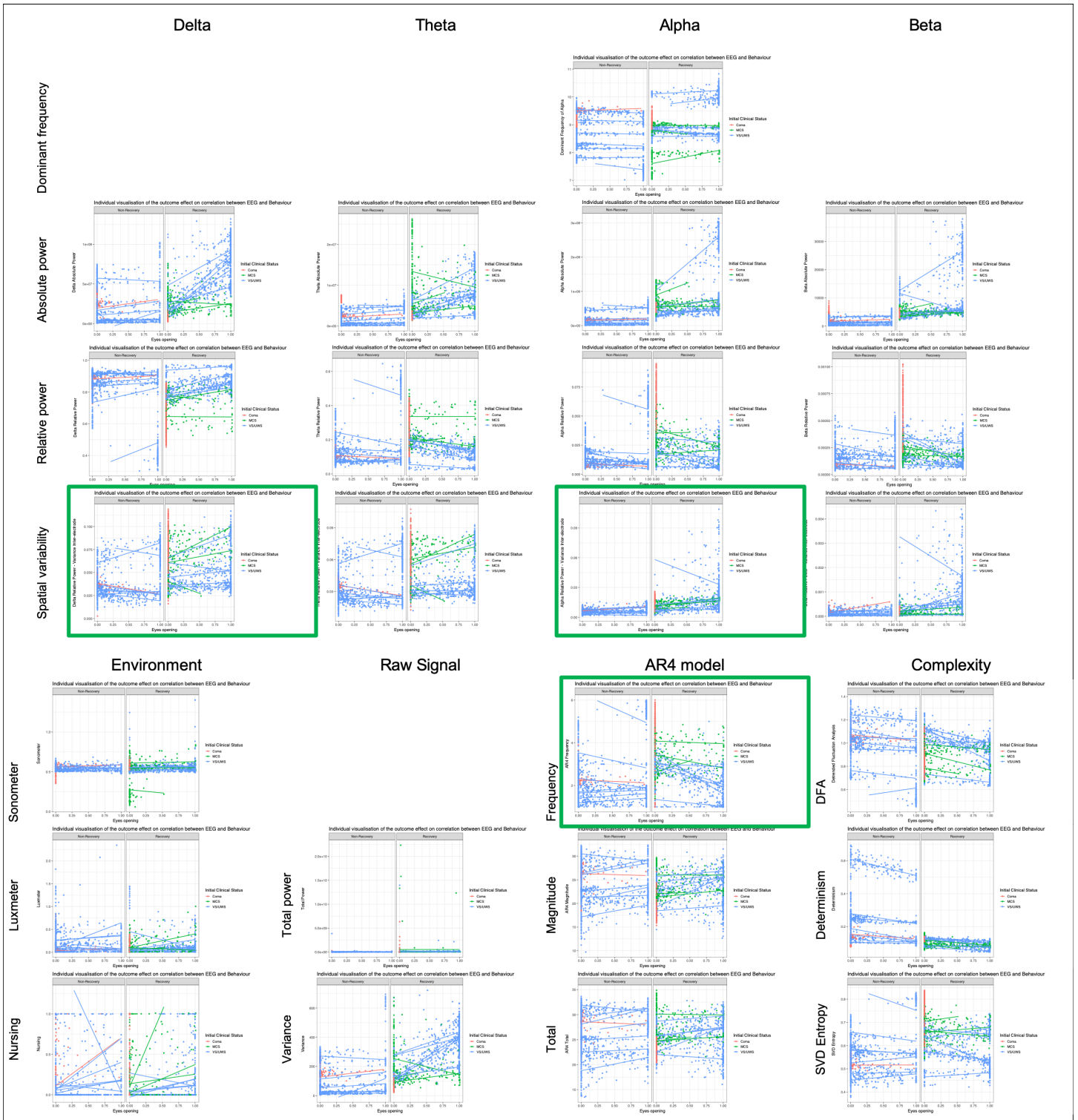


Table SOM 1: Individual significance (Bonferroni-corrected) of correlations between EEG (per features) and eyes-opening periods, associated to the final outcome.

Patients	Outcome	Total power	DeltaR	ThetaR	AlphaR	BetaR	DeltaA	ThetaA	AlphaA	BetaA	Variance	Determinism	SVD-Entropy	DFA	AR4-Magn	AR4Freq	AR4Total	Alpha Frequency	DeltaR Variability	ThetaR Variability	AlphaR Variability	BetaR Variability
P03	Non-REC	5E-08	7E-02	5E-02	1E-01	4E-01	7E-06	7E-05	4E-04	4E-06	7E-05	1E-04	1E+00	5E-04	3E-01	9E-02	2E-01	2E-03	8E-07	8E-07	3E-02	2E-07
P04	REC	7E-03	1E-01	5E-02	6E-01	7E-01	9E-02	3E-02	5E-03	2E-04	2E-02	1E-02	2E-01	8E-01	7E-01	1E-01	4E-01	6E-02	1E-02	9E-04	1E-01	5E-01
P05	REC	6E-13	4E-06	5E-06	2E-05	2E-05	4E-15	4E-14	2E-16	2E-16	2E-11	2E-16	3E-05	2E-16	1E-04	4E-07	2E-03	1E+00	4E-01	6E-04	3E-04	3E-03
P06	Non-REC	2E-16	1E-11	6E-10	1E-15	2E-12	2E-16	2E-16	2E-04	5E-01	2E-16	2E-16	2E-05	1E-14	3E-09	7E-03	1E-08	1E-02	2E-16	3E-16	2E-04	1E-07
P07	Non-REC	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA
P08	REC	2E-16	2E-16	2E-16	2E-16	2E-16	2E-16	2E-16	6E-01	5E-04	2E-16	2E-16	2E-16	8E-01	2E-16	2E-16	2E-16	2E-16	2E-04	6E-03	1E-12	2E-16
P09	REC	2E-16	2E-16	2E-16	2E-16	2E-16	2E-16	2E-16	2E-16	2E-16	2E-16	2E-16	2E-16	2E-16	2E-15	2E-16	3E-09	1E-01	8E-02	7E-01	3E-15	2E-16
P10	REC	2E-01	5E-02	8E-02	7E-04	8E-02	6E-02	1E+00	6E-01	3E-06	9E-01	1E-01	2E-01	5E-05	2E-16	3E-04	2E-16	2E-01	2E-01	9E-01	2E-14	6E-13
P11	Non-REC	6E-08	2E-01	6E-01	2E-11	2E-10	3E-09	4E-13	3E-05	3E-08	3E-06	8E-11	3E-01	4E-11	2E-08	6E-04	2E-09	7E-03	5E-02	1E-02	5E-04	2E-07
P11bis	Non-REC	2E-10	1E-03	1E-03	6E-03	1E-02	2E-08	3E-09	2E-09	6E-11	2E-08	8E-02	7E-06	1E-03	6E-02	7E-02	1E-01	6E-02	2E-16	1E-14	2E-16	6E-13
P12	Non-REC	2E-06	6E-06	7E-06	3E-05	1E-01	1E-05	1E-02	6E-02	7E-04	1E-04	2E-02	1E-06	8E-02	4E-03	7E-04	7E-03	6E-01	2E-03	2E-03	2E-03	9E-01
P13	Non-REC	1E+00	1E-02	3E-02	5E-01	9E-01	2E-01	5E-01	7E-01	1E-01	6E-01	9E-01	7E-01	2E-01	9E-01	3E-01	1E+00	5E-01	2E-01	1E-01	9E-01	7E-01
P14	Non-REC	7E-01	3E-05	4E-06	4E-02	1E-02	3E-01	2E-01	9E-01	1E-01	1E-01	3E-01	7E-04	4E-02	5E-01	1E-03	3E-01	6E-03	1E-01	5E-01	4E-01	6E-07
P15	Non-REC	9E-07	2E-03	6E-04	4E-01	9E-03	7E-06	3E-06	2E-06	2E-03	2E-03	3E-04	3E-04	4E-04	5E-01	2E-05	2E-01	4E-04	2E-05	9E-04	6E-03	1E-02
P16	REC	6E-04	4E-03	4E-03	2E-02	3E-03	6E-07	1E-07	2E-07	5E-05	1E-03	1E-05	6E-02	3E-06	1E-01	4E-04	1E+00	2E-02	2E-02	9E-01	3E-03	3E-03
P17	Non-REC	1E-09	2E-03	8E-04	1E-01	1E-04	4E-08	2E-01	4E-03	3E-04	1E-07	2E-04	2E-01	7E-01	2E-05	7E-02	1E-01	6E-04	1E-01	1E-01	7E-01	2E-01
P18	REC	8E-13	4E-10	3E-09	3E-11	2E-09	9E-12	8E-13	3E-11	2E-14	4E-12	1E-10	2E-03	2E-03	9E-10	4E-06	9E-07	4E-01	2E-16	2E-16	1E-12	1E-06
P20	Non-REC	2E-01	2E-04	4E-04	2E-06	3E-04	1E-01	5E-05	4E-11	6E-03	4E-03	4E-08	1E-07	1E-07	1E-08	3E-04	2E-08	2E-01	3E-08	5E-09	9E-01	5E-06
P21	REC	4E-01	7E-01	7E-01	2E-02	1E+00	3E-01	7E-02	3E-01	7E-02	3E-03	6E-01	4E-02	6E-10	4E-01	6E-02	2E-01	2E-09	2E-09	2E-07	2E-16	1E-02
P22	REC	2E-16	1E-11	9E-13	3E-03	2E-16	2E-16	2E-05	2E-16	2E-16	2E-16	2E-16	3E-07	1E-10	3E-05	3E-01	1E-04	9E-08	2E-16	2E-16	4E-05	3E-02
P32	REC	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA	NA

Table SOM 2: Individual significance (Bonferroni-corrected) of correlations between EEG (per features) and light level, associated to the final outcome.

Patients	Outcome	Total power	DeltaR	ThetaR	AlphaR	BetaR	DeltaA	ThetaA	AlphaA	BetaA	Variance	Determinism	SVD-Entropy	DFA	AR4-Magn	AR4-Freq	AR4-Total	Alpha Frequency	DeltaR Variability	ThetaR Variability	AlphaR Variability	BetaR Variability
P03	Non-REC	0,0109	0,8901	0,9473	0,5843	0,8894	0,0543	0,0115	0,0011	0,0014	0,0916	0,0004	0,0311	0,0033	0,0631	0,6101	0,0544	0,0001	0,0721	0,0847	0,0067	0,0000
P04	REC	0,0004	0,0007	0,0012	0,0048	0,3514	0,0308	0,0004	0,0000	0,0000	0,0095	0,0000	0,0001	0,0836	0,2821	0,0310	0,6382	0,6875	0,0828	0,0086	0,0000	0,0004
P05	REC	0,0000	0,8720	0,9474	0,0014	0,3176	0,0000	0,0000	0,0046	0,0003	0,0000	0,0000	0,2131	0,0351	0,0000	0,0175	0,0000	0,0000	0,0240	0,0701	0,0364	0,5747
P06	Non-REC	0,0006	0,6525	0,1709	0,0004	0,0452	0,1445	0,2867	0,0000	0,0063	0,0115	0,0663	0,0006	0,7750	0,4745	0,9341	0,6881	0,3393	0,0006	0,0001	0,0000	0,1832
P07	Non-REC	0,0420	0,3231	0,2416	0,9433	0,0027	0,0598	0,0000	0,0000	0,3026	0,2062	0,0000	0,0098	0,103	0,8811	0,0649	0,7903	0,0332	0,0000	0,0000	0,0000	0,8396
P08	REC	0,0000	0,0003	0,0008	0,0000	0,0034	0,0000	0,0000	0,0028	0,6765	0,0000	0,0461	0,0000	0,0007	0,0000	0,0018	0,0000	0,0080	0,0366	0,5988	0,0000	0,0000
P09	REC	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0457	0,7878	0,9846	0,0004	0,0000
P10	Non-REC	0,0000	0,0005	0,0003	0,0867	0,0162	0,0016	0,5687	0,0010	0,0037	0,0000	0,0288	0,0000	0,0016	0,0015	0,0077	0,0327	0,1643	0,0443	0,0489	0,1043	0,2922
P11	Non-REC	0,6686	0,8304	0,6054	0,0094	0,0670	0,1156	0,0062	0,6068	0,5153	0,0742	0,0369	0,5170	0,5775	0,0141	0,0631	0,0075	0,2596	0,3944	0,6234	0,0964	0,3703
P11bis	Non-REC	0,0136	0,1165	0,1779	0,0653	0,0043	0,0840	0,0051	0,1220	0,5141	0,0991	0,0144	0,2647	0,9760	0,2542	0,1406	0,8394	0,1154	0,1550	0,3169	0,0527	0,6181
P12	Non-REC	0,2950	0,0014	0,0012	0,0178	0,2590	0,2870	0,1779	0,0321	0,9290	0,9180	0,2670	0,0012	0,5404	0,0882	0,0725	0,1201	0,0041	0,0012	0,0005	0,0861	0,0710
P13	Non-REC	0,0107	0,7523	0,3033	0,8415	0,0097	0,3944	0,0579	0,0000	0,1962	0,0535	0,0124	0,4715	0,0139	0,0000	0,0226	0,0001	0,0446	0,0174	0,0362	0,1127	0,0010
P14	Non-REC	0,0000	0,0000	0,0000	0,4556	0,9208	0,0260	0,0000	0,0002	0,0000	0,0575	0,0000	0,0025	0,0000	0,0000	0,0044	0,0000	0,7255	0,0001	0,7683	0,0001	0,0404
P15	Non-REC	0,6908	0,2105	0,2111	0,0518	0,3982	0,8981	0,6088	0,1498	0,0871	0,6146	0,0063	0,6963	0,8827	0,4701	0,2332	0,4999	0,2759	0,2472	0,0830	0,6983	0,8035
P16	REC	0,3895	0,7475	0,7627	0,2511	0,2905	0,0173	0,0010	0,0099	0,1367	0,0039	0,0305	0,3100	0,2532	0,0100	0,6083	0,0044	0,0001	0,1771	0,3336	0,0085	0,0162
P17	Non-REC	0,0632	0,0046	0,0138	0,0000	0,1809	0,2701	0,0004	0,0000	0,0234	0,4831	0,0000	0,0000	0,0000	0,3119	0,0000	0,0003	0,0000	0,0000	0,0000	0,0498	0,0000
P18	REC	0,0000	0,0001	0,0001	0,0004	0,0010	0,0000	0,0000	0,0001	0,0000	0,0000	0,0000	0,0202	0,0489	0,3144	0,0030	0,2600	0,0800	0,0001	0,0016	0,0000	0,0000
P20	Non-REC	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0508	0,0000	0,8834	0,0000	0,5355	0,0000	0,0018	0,0000	0,0000	0,0000	0,4157	0,0000	0,0000	0,0001	0,2741
P21	REC	0,0000	0,2986	0,3723	0,0000	0,0000	0,0001	0,0000	0,0267	0,1358	0,0000	0,0006	0,0002	0,0000	0,0000	0,2651	0,0001	0,0002	0,0000	0,0027	0,0000	0,0000
P22	REC	0,0186	0,0000	0,0000	0,0000	0,0001	0,0059	0,0065	0,5210	0,0000	0,0704	0,3213	0,0000	0,0000	0,2568	0,0958	0,2610	0,0061	0,1060	0,3180	0,0000	0,0000
P32	REC	0,0002	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0480	0,0000	0,0000	0,0027	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,7568	0,0000	0,0000	0,0000	0,0000	0,0010

Table SOM 3: Individual significance (Bonferroni-corrected) of correlations between EEG (per features) and sound level, associated to the final outcome.

Patients	Outcome	Total power	DeltaR	ThetaR	AlphaR	BetaR	DeltaR	ThetaA	AlphaA	BetaA	Variance	Determinism	SVD-Entropy	DFA	AR4-Magn	AR4Freq	AR4Total	Alpha Frequency	DeltaR Variability	ThetaR Variability	AlphaR Variability	BetaR Variability
P03	Non-REC	0.007	0.577	0.592	0.529	0.617	0.068	0.000	0.000	0.000	0.232	0.000	0.000	0.000	0.081	0.548	0.101	0.000	0.093	0.132	0.645	0.007
P04	REC	0.506	0.010	0.019	0.004	0.001	0.008	0.064	0.359	0.640	0.007	0.007	0.168	0.069	0.451	0.002	0.084	0.172	0.538	0.713	0.313	0.048
P05	REC	0.000	0.905	0.813	0.116	0.001	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.004	0.485	0.010	0.607	0.439	0.306	0.000	0.000
P06	Non-REC	0.001	0.456	0.165	0.010	0.355	0.122	0.777	0.000	0.043	0.001	0.001	0.374	0.467	0.042	0.284	0.442	0.416	0.000	0.000	0.543	0.363
P07	Non-REC	0.050	0.008	0.007	0.001	0.009	0.013	0.413	0.082	0.248	0.007	0.417	0.001	0.001	0.025	0.317	0.468	0.000	0.000	0.000	0.000	0.003
P08	REC	0.000	0.003	0.002	0.035	0.257	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.018	0.835	0.052	0.086	0.433	0.164	0.010	0.094	0.007
P09	REC	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.937	0.011	0.001	0.082	0.003
P10	Non-REC	0.000	0.128	0.119	0.062	0.071	0.075	0.091	0.371	0.004	0.049	0.003	0.663	0.663	0.166	0.791	0.187	0.648	0.681	0.526	0.741	0.887
P11	Non-REC	0.506	0.763	0.600	0.029	0.180	0.241	0.116	0.811	0.599	0.112	0.140	0.578	0.545	0.004	0.772	0.005	0.426	0.021	0.042	0.469	0.852
P11bis	Non-REC	0.008	0.075	0.116	0.092	0.001	0.053	0.002	0.068	0.805	0.082	0.012	0.234	0.840	0.008	0.230	0.176	0.079	0.171	0.199	0.154	0.708
P12	Non-REC	0.129	0.348	0.372	0.158	0.592	0.590	0.167	0.142	0.008	0.433	0.312	0.150	0.291	0.628	0.428	0.595	0.068	0.050	0.053	0.137	0.832
P13	Non-REC	0.693	0.446	0.298	0.923	0.365	0.565	0.634	0.017	0.964	0.962	0.550	0.911	0.043	0.053	0.799	0.084	0.928	0.000	0.002	0.011	0.017
P14	Non-REC	0.001	0.296	0.092	0.160	0.082	0.028	0.117	0.760	0.230	0.010	0.117	1.000	0.864	0.000	0.714	0.052	0.489	0.189	0.008	0.955	0.005
P15	Non-REC	0.000	0.054	0.054	0.499	0.013	0.000	0.000	0.000	0.000	0.006	0.000	0.001	0.003	0.250	0.005	0.158	0.007	0.063	0.064	0.946	0.205
P16	REC	0.096	0.072	0.053	0.450	0.522	0.745	0.397	0.538	0.923	0.774	0.917	0.564	0.454	0.633	0.047	0.232	0.782	0.705	0.939	0.893	0.879
P17	Non-REC	0.002	0.260	0.312	0.147	0.281	0.079	0.009	0.001	0.012	0.049	0.001	0.512	0.145	0.107	0.177	0.030	0.000	0.004	0.003	0.824	0.087
P18	REC	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.000	0.001	0.000	0.000	0.055	0.309	0.000	0.000	0.000	0.000
P20	Non-REC	0.754	0.065	0.071	0.010	0.054	0.273	0.105	0.000	0.198	0.082	0.013	0.009	0.015	0.000	0.014	0.000	0.097	0.000	0.000	0.075	0.047
P21	REC	0.064	0.981	0.890	0.241	0.262	0.223	0.190	0.228	0.011	0.097	0.075	0.193	0.165	0.405	0.903	0.315	0.394	0.905	0.613	0.191	0.012
P22	REC	0.001	0.995	0.976	0.876	0.016	0.003	0.000	0.000	0.089	0.001	0.000	0.394	0.358	0.109	0.523	0.173	0.045	0.000	0.000	0.211	0.028
P32	REC	0.000	0.377	0.381	0.066	0.028	0.009	0.516	0.012	0.345	0.001	0.417	0.019	0.396	0.000	0.006	0.000	0.170	0.980	0.776	0.000	0.492

Table SOM 4: Individual significance (Bonferroni-corrected) of correlations between EEG (per features) and nursing periods, associated to the final outcome.

Patients	Outcome	Total power	DeltaR	ThetaR	AlphaR	BetaR	DeltaA	ThetaA	AlphaA	BetaA	Variance	Determinism	SVD-Entropy	DFA	AR4-Magn	AR4-Freq	AR4Total	Alpha Frequency	DeltaR Variability	ThetaR Variability	AlphaR Variability	BetaR Variability
P03	Non-REC	0.3639	0.3753	0.8583	0.6595	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0001	0.0001	0.0062	0.0000	0.0062	0.2669	0.2167	0.2365	0.0018	0.0015	0.0015	0.0855	0.0001
P04	REC	0.0001	0.2030	0.2142	0.4658	0.3851	0.0744	0.0414	0.0019	0.0001	0.0220	0.0077	0.1578	0.7427	0.8450	0.1653	0.6778	0.0329	0.0313	0.0018	0.0487	0.7296
P05	REC	0.0000	0.0093	0.0049	0.3872	0.0036	0.0114	0.0000	0.0001	0.0379	0.0034	0.0009	0.0010	0.0003	0.0004	0.0027	0.0004	0.0003	0.0108	0.0008	0.8341	0.6073
P06	Non-REC	0.0000	0.0460	0.0068	0.0196	0.8755	0.0027	0.1288	0.0000	0.0132	0.0000	0.0159	0.3414	0.3540	0.0019	0.4871	0.0045	0.0002	0.0085	0.0016	0.0573	0.0001
P07	Non-REC	0.0433	0.0942	0.0759	0.1798	0.6204	0.2159	0.4316	0.7133	0.3450	0.8621	0.7359	0.3998	0.3187	0.6941	0.0051	0.9508	0.5831	0.0171	0.0144	0.0226	0.2893
P08	REC	0.0000	0.0022	0.0013	0.0053	0.0303	0.0047	0.0051	0.0859	0.5991	0.0069	0.0375	0.0042	0.5195	0.0006	0.0012	0.0096	0.0873	0.3061	0.6256	0.3582	0.0225
P09	REC	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0016	0.0000	0.0129	0.4091	0.8856	0.0458	0.0048	
P10	REC	0.0068	0.2454	0.2213	0.1337	0.0754	0.5003	0.4113	0.8929	0.3655	0.5097	0.9950	0.2953	0.9144	0.4777	0.0061	0.0999	0.0002	0.1326	0.0781	0.3826	0.6640
P11	Non-REC	0.0003	0.8634	0.6832	0.1071	0.2317	0.0220	0.0170	0.0070	0.0092	0.0268	0.0089	0.4156	0.0070	0.2338	0.3949	0.1998	0.6264	0.0819	0.0262	0.5611	0.1069
P11bis	Non-REC	0.0007	0.0257	0.0387	0.0278	0.0302	0.0031	0.0008	0.0080	0.0129	0.0035	0.2523	0.0098	0.1352	0.4844	0.2035	0.3630	0.4476	0.0004	0.0040	0.0020	0.0051
P12	Non-REC	0.0287	0.0608	0.0701	0.0111	0.6170	0.0851	0.0891	0.2057	0.0260	0.0688	0.1780	0.0120	0.7912	0.0181	0.0705	0.0214	0.6795	0.0178	0.0062	0.1964	0.1687
P13	Non-REC	0.3013	0.8600	0.9672	0.6484	0.6657	0.9246	0.6128	0.1738	0.6179	0.7974	0.9476	0.6058	0.6976	0.2388	0.1670	0.1572	0.1114	0.3451	0.1914	0.6738	0.4466
P14	Non-REC	0.0002	0.8946	0.6920	0.2657	0.1711	0.0128	0.0641	0.2927	0.0482	0.0068	0.0314	0.4794	0.9544	0.0085	0.7481	0.0309	0.4907	0.1015	0.0487	0.0136	0.3561
P15	REC	0.0097	0.6981	0.5991	0.8883	0.0688	0.7221	0.9226	0.0001	0.0034	0.9181	0.6856	0.1090	0.3236	0.0110	0.7442	0.0006	0.2522	0.0558	0.9067	0.0140	0.0222
P17	Non-REC	0.0001	0.5669	0.5888	0.8875	0.5377	0.0691	0.0250	0.0121	0.0094	0.1398	0.0134	0.7509	0.2356	0.0836	0.4125	0.0743	0.0455	0.1052	0.0704	0.4860	0.5861
P18	REC	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000	0.0621	0.0983	0.0000	0.0000	0.0000	0.0000
P20	Non-REC	0.4779	0.5019	0.4820	0.4070	0.1971	0.7650	0.1118	0.0173	0.4542	0.8959	0.0255	0.3566	0.4880	0.0175	0.0645	0.0241	0.0536	0.2072	0.1689	0.8762	0.0388
P21	REC	0.5097	0.5079	0.4889	0.2042	0.3979	0.6026	0.1565	0.4034	0.8075	0.2389	0.9498	0.4815	0.0115	0.4002	0.1316	0.1819	0.0023	0.0173	0.1175	0.0005	0.5660
P22	REC	0.0000	0.8859	0.9573	0.6813	0.0053	0.0000	0.0000	0.0000	0.0932	0.0000	0.0000	0.4614	0.0013	0.7175	0.2398	0.7006	0.1103	0.0000	0.0000	0.0185	0.0634
P32	REC	0.0000	0.1856	0.2300	0.0054	0.1047	0.0001	0.0056	0.2823	0.0045	0.0000	0.0154	0.0020	0.2365	0.0695	0.0031	0.4499	0.0784	0.9692	0.6415	0.0041	0.0699

D. Article N°3

Synthèse

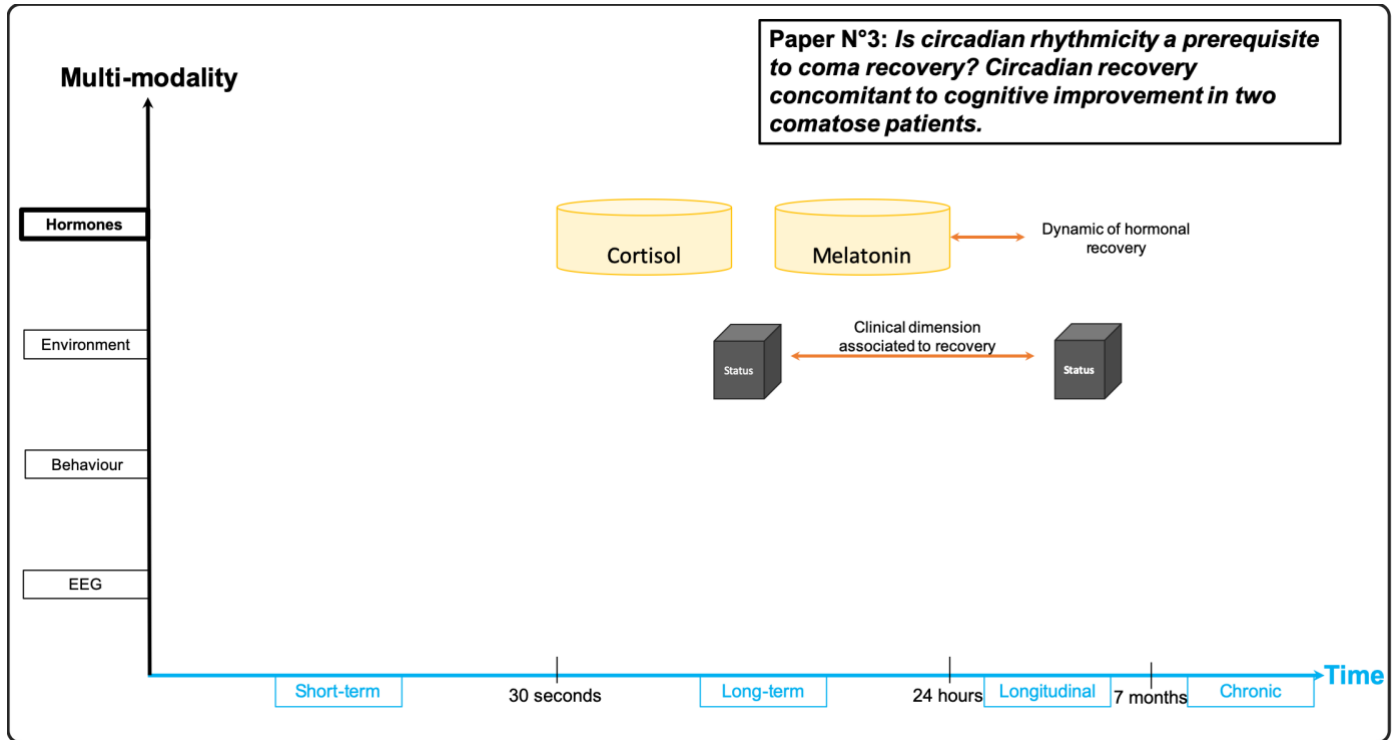


Figure 16 : Schéma récapitulant les différentes dimensions des analyses multimodales de l'article N°3

Numérotation

Page 1/10 – 10/10

Gobert F, Luauté J, Raverot V, et al. Is circadian rhythmicity a prerequisite to coma recovery? Circadian recovery concomitant to cognitive improvement in two comatose patients. *J Pineal Res.* 2019;e12555.

Is circadian rhythmicity a prerequisite to coma recovery? Circadian recovery concomitant to cognitive improvement in two comatose patients

Florent Gobert^{1,2,3}  | Jacques Luauté^{2,4} | Véronique Raverot⁵ | François Cotton^{6,7} |
Frédéric Daillet¹ | Bruno Claustrat⁵ | Fabien Perrin³ | Claude Gronfier⁸ 

¹Neuro-Intensive Care Unit, Hospices Civils de Lyon, Neurological Hospital Pierre-Wertheimer, Bron, France

²ImpAct Team (Integrative, Multisensory, Perception, Action & Cognition), Lyon Neuroscience Research Centre (Université Claude Bernard Lyon 1, INSERM U1028, CNRS UMR5292), Bron, France

³CAP Team (Cognition Auditive et Psychoacoustique), Lyon Neuroscience Research Center (Université Claude Bernard Lyon 1, INSERM U1028, CNRS UMR5292), Lyon, France

⁴Neuro-Rehabilitation Unit, Hospices Civils de Lyon, Neurological Hospital Pierre-Wertheimer, Bron, France

⁵Hormone Laboratory, Hospices Civils de Lyon, Neurological Hospital Pierre-Wertheimer, Bron, France

⁶Radiology Unit, Lyon-Sud Hospital, Hospices Civils de Lyon, Pierre-Benite, France

⁷CREATIS-LRMN (CNRS UMR 5220 - INSERM U630), Villeurbanne, France

⁸Lyon Neuroscience Research Center (CRNL), Integrative Physiology of the Brain Arousal Systems (Waking) team, INSERM UMRS 1028, CNRS UMR 5292, Université Claude Bernard Lyon 1, Université de Lyon, F-69000, Lyon, France

Correspondence

Florent Gobert, Neuro-Intensive Care Unit, Hospices Civils de Lyon, Neurological Hospital Pierre-Wertheimer, Lyon, France.
Email: gobert.flo@gmail.com

Abstract

Circadian rhythmicity (CR) is involved in the regulation of all integrated functions, from sleep-wake cycle regulation to metabolic function, mood and cognition. However, the interdependence of CR, cognition and consciousness has been poorly addressed. To clarify the state of CR in coma and to determine the chronological relationship between its recovery and consciousness after brain lesions, we conducted a longitudinal observational study investigating how the state of CR was chronologically related with the recovery of behavioural wakefulness, cognition and/or awareness. Among 16 acute comatose patients, we recruited two 37-year-old patients with a persistent disorder of consciousness, presenting diencephalic lesions caused by severe traumatic brain injuries. Two biological urinary markers of CR were explored every 2 hours during 24 hours (6-sulfatoxymelatonin, free cortisol) with a dedicated methodology to extract the endogenous component of rhythmicity (environmental light recording, near-constant-routine protocol, control of beta-blockers). They presented an initial absence of rhythmic secretions and a recovered CR 7-8 months later. This recovery was not associated with the restoration of behavioural wakefulness, but with an improvement of cognition and awareness (up to the minimally conscious state). MRI showed a lesion pattern compatible with the interruption of either the main hypothalamic-sympathetic pathway or the accessory habenular pathway. These results suggest that CR may be a prerequisite for coma recovery with a potential but still unproven favourable effect on brain function of the resorted circadian melatonin secretion and/or the functional recovery of the suprachiasmatic nucleus (SCN). Assessing circadian functions by urinary melatonin should be further explored as a biomarker of cognition reappearance and investigated to prognosticate functional recovery.

KEYWORDS

biomarkers, circadian rhythm, cognition, coma, hypothalamus, melatonin, traumatic brain injury

1 | INTRODUCTION

The central role of circadian rhythmicity (CR) in human physiology and pathology has been a subject of growing interest over the past years, and the attribution of the Nobel Prize in Physiology to circadian biologists in 2017 recently shed light on this field. Circadian rhythmicity is driven by the suprachiasmatic nucleus (SCN)¹ of the hypothalamus. This structure displays a rhythmic activity, conveyed to a large number of brain and extra-cerebral structures through neural and humoral messages.² The endogenous, genetically based near-24-hour rhythmicity of this clock requires daily resetting, in order to maintain synchrony between external and circadian time,³ and expression of physiological rhythms at appropriate times.

The pleiotropic clinical consequences of circadian disruption are experienced in social circumstances (jet lag, shift work) or in experimental conditions.³⁻⁵ Night work is considered as a risk factor for sleep, cardiovascular, psychiatric diseases and cancer.⁶ The precise mechanisms involved are thought to involve circadian disruption, leading to alterations of the gene expression, cell division, hormone secretion and immunity, but also of integrated function such as the sleep-wake cycle, mood, cardiovascular and gastrointestinal functions.^{4,6} Variations in cognitive performance are controlled by CR, and they are high during daytime (before melatonin onset) and low during night-time (nadir after the melatonin peak).⁵ Circadian regulation of cognition is thought to counteract the significant loss of performance associated with the increasing sleep pressure occurring during daytime,⁷ in order to maintain a stable and high cognitive throughput during wakefulness.

The multifunctional consequences of circadian disruption might also interfere with consciousness, as an overall expression of brain functions. Lesional coma and awakening from coma offer the opportunity to investigate the link between CR and consciousness. Wakefulness, cognition and awareness are supposed to be transiently lost during coma.⁸ The restored eye-opening/eye-closed alternations define practically the border⁹ between coma and vegetative state (VS¹⁰ or unresponsive wakefulness syndrome¹¹). After VS, a cognitive improvement can occur towards the minimally conscious state (MCS)⁸ or cortically mediated state¹² an entity characterized by a partial/unstable awareness and cognition, without any functional communication or ability for object use.

The literature is inconclusive as to whether CR exists in coma and how it evolves in postcomatose patients (VS/MCS). Circadian rhythms in coma have been inconstantly reported.¹³ Four-day actimetric recordings have been performed in 55 chronic postcomatose patients.¹⁴ The absence of motor cyclicity was significantly more frequently observed for VS than MCS. However, actimetry is a poor indicator of the circadian system after traumatic brain injury as several

confounding factors can appear. In particular, the motor tonus modified by spasticity could be more severely impaired in the VS group. Body temperature rhythmicity was reported in VS and MCS patients, with a link between circadian period (closeness to 24 hours) and arousal.¹⁵ Melatonin was reported to remain low at night during VS¹⁶; however, the study was too short (a single night) to conclude on CR.

In order to clarify the state of circadian rhythmicity in coma and investigate how CR relates with recovery of behavioural wakefulness, cognition and/or awareness in postcomatose patients, we explored two patients suffering from traumatic diencephalic lesions, longitudinally over 7-8 months, from coma or acute VS to late MCS. Two biological urinary markers of circadian rhythmicity were precisely explored (6-sulfatoxymelatonin and free cortisol, every 2 hours during 24 hours) in order to assess the origin of circadian arrhythmicity (a disruption of the central clock would abolish both melatonin and cortisol rhythms, whereas the existence of one hormonal rhythm would indicate a functional central clock but a dysfunctional efference to the hormonal pathway showing abolished rhythmicity). Potential biases were excluded or limited thanks to a dedicated methodology to collect data and extract the endogenous component of rhythmicity (environmental light recording, near-constant routine protocol, continuous management of coma, control of beta-blockers' use).

2 | METHODS

2.1 | Patients

The selection criteria for this study were as follows: (a) patient between 18 and 80 years old; (b) MRI performed during the first month after coma; (c) confirmation of delayed coma recovery >7 days after sedation (first assessment); and (d) persistent disorder of consciousness 6 months after the brain injury (second and/or third assessment).

2.2 | Biology

The levels of urinary free cortisol (UFC, CMIA Technology, Abbott Diagnostics, Lake Bluff, IL, USA) and urinary 6-sulfatoxymelatonin (AMT6S, the main hepatic melatonin metabolite, assessed by RIA¹⁷) were measured over two to three 24-hour segments over 7-8 months. Samples were taken every 2 hours during each 24-hour assessment (12 samples), starting between 6:00 PM and 9:00 PM. We used a bladder probe and a per-hour urine quantification, excepted for one assessment (Patient 1, assessment 2: in the absence of a bladder probe, the samples were collected after each spontaneous urination). Results are given in ng/h for AMT6S and nmol/h for UFC.

AMT6S assays were run in duplicate samples by batch. Samples from the same assessment were run all together in a batch, but samples from different observations were run in

different batches. The intra-assay CVs were 3.8% and 4.3% at 550 and 3300 ng/L, respectively. The inter-assay CVs were 19% and 12% at 2500 and 70 000 ng/L, respectively. The limit of quantification was found at 125 ng/L.

Assays of UFC were run in single samples on a i2000 instrument (Abbott Diagnostics). The intra-assay CVs were 5.7% and 2% at 62.8 and 345 nmol/L, respectively. The inter-assay CVs were 4.8%, 3.7% and 3.7% at 125, 451 and 977 nmol/L, respectively. Limit of quantification was found at 15 nmol/L.

Urinary instead of plasmatic markers have been previously used as an appropriate markers of CR to diagnose circadian rhythm sleep-wake disorders,¹⁸ to study the CR of blind subjects¹⁹ and to analyse UFC and aMT6S oscillations in elderly subjects with a close 90-minute sampling rate.²⁰ The common relationship between these markers has been recently modelled and seemed well predictable.²¹

2.3 | Environment

As it was not possible for ethical reason to hold patients in a dim-light protocol (explaining the term “near-constant routine protocol”), environmental light intensity was recorded for each assessment, that is during 24 hours in each patient's room (CHY630, IDDM+ LCMA, Meaux, France) excepted for the third assessment of Patient 1 for technical reasons. The area under the curve (AUC) for day and night light exposure was computed using a Python script. The limits for night and days were based on official hours of solar day/night for each recording day. The day/night light ratio of ambient light was compared between assessments and patients. Considering every day and night AUC values together, we tested the hypothesis of a persistent environmental variability in this setting.

2.4 | Imagery

MRI was systematically performed within the first month after post-traumatic brain injury (TBI) and concomitantly with the following biological assessment. Structural sequences included systematically a T2 sequence to screen diffuse axonal injury (FLAIR or axial SET2) and a T2-Gradient Echo sequence to look for microbleeds. Sagittal T1 sequences focused on brainstem and hypothalamic lesions were also provided for their anatomical precision.

2.5 | Statistical analysis

Circadian rhythmicity of melatonin and cortisol concentrations was assessed using a least-square single-harmonic regression model²² (SigmaPlot 12, Systat Software Inc., San Jose, CA, USA) on log-transformed values. In our model, the circadian period was constrained between 23 hours 30 minutes and 24 hours 30 minutes. Regressions were considered statistically significant with P -values <0.05 .

The overall dynamic of metabolite excretion (AMT6S and UFC) absolute values was compared between each consecutive assessment using one-sided paired t tests. A Bonferroni correction for multiple comparisons was provided, namely $P = 0.05/3$ for Patient 1 (with three curves per hormones inducing three possible comparisons) and $P = 0.05/1$ for Patient 2 (with two curves per hormones inducing a single comparison). Day/night AUC values were statistically compared using one-tailed t test.

2.6 | Study approval

The experiment was conducted in agreement with the guidelines of the Declaration of Helsinki and approved by the local ethics committee (CPP Sud-Est II, NCT02742506), including a written informed consent from the patients' relatives.

3 | RESULTS

3.1 | Population description

Among 16 comatose patients recruited in ICU and biologically evaluated between January 2014 and October 2017, two patients (37-year-old males) were unable to follow simple commands 6 months after the brain injury and were therefore eligible for inclusion to analyse longitudinally their circadian rhythmicity. They presented a severe traumatic brain injury (TBI) and an initial Glasgow coma score (GCS) of 3 and 4, respectively, and were recorded between April 2014 and April 2015 with a clinical follow-up for 2 years. The clinical evolution was assessed by the Coma Recovery Scale—Revised (CRS-R),¹² the behavioural gold standard to classify recovery after coma.

Patient 1 was comatose at his first assessment on day 29 post-TBI (19 days after sedation withdrawal) with a GCS = 6 (E1V1M4), no eye-opening period and a CRS-R = 2 (with auditory function: 0, visual function: 0, motor function: 2, verbal function: 0, communication: 0, wakefulness: 0). Two follow-up assessments were carried out at 6 and 8 months post-TBI. Clinical status was then, respectively, compatible with VS (GCS = 9–E4V1M4, eye-opening periods, CRS-R = 5) and then improved moderately to MCS (GCS = 9–E4V1M4, CRS-R = 10 with auditory function: 1, visual function: 3*, motor function: 2, verbal function: 2, communication: 0, wakefulness: 2).

Patient 2 was already in VS at his first assessment at day 20 post-TBI (18 days after sedation withdrawal) with a GCS = 9 (E4V1M4), eye-opening periods and a CRS-R = 4 (with auditory function: 0, visual function: 0, motor function: 2, verbal function: 0, communication: 0, wakefulness: 2). A single follow-up assessment was performed at 7 months post-TBI, while clinical status was compatible with MCS (GCS = 11–E4V1M6, CRS-R = 16 with auditory function:

3*, visual function: 4*, motor function: 5*, verbal function: 1, communication: 0, wakefulness: 3).

Concerning the potential pharmacological biases, a first dose of propranolol was administered to Patient 1 in the middle of the first assessment (100 mg at 8:00 AM). Patient 2 was under propranolol during both recordings (first assessment: 40 mg at 6:00 AM; second assessment: 40 mg at 8:00 AM and 6:00 PM).

Concerning the potential metabolic biases, these patients did not display significant variations of biological hepatic and renal parameters across the study.

Concerning the clinical assessments of core body temperature, data were not collected with a high and stable sampling rate across longitudinal assessments. However, based on the analysis of the consecutive 3 days (before, during and after the 5 circadian biological assessments), it appeared that fever was observed for both patients for the ICU assessments during the first month post-TBI (maximal temperature at 38.9°C for Patient 1 and 38.2°C for Patient 2).

3.2 | Biological description of melatonin-cortisol circadian rhythms

Circadian rhythmicity was not statistically significant in comatose state (Patient 1, assessment 1 in Figure 1A,B) nor in vegetative state (Patient 1, assessment 2 in Figure 1C,D; Patient 2, assessment 1 in Figure 2A,B), for both AMT6S and UFC profiles.

When Patient 1 (Figure 1E,F) and Patient 2 (Figure 2C,D) evolved to MCS, a significant circadian rhythm was observed for AMT6S (sinusoidal regression, $P = 0.008$ for Patient 1 and $P = 0.001$ for Patient 2) and UFC profiles (sinusoidal regression, $P = 0.04$ for Patient 1 and $P = 0.005$ for Patient 2).

Absolute values were higher in every initial assessment than the normative values for AMT6S and UFC excretion in young people obtained from the data published by Kripke et al.,²⁰ namely at 728 ± 688 ng/h for aMT6S and 3.3 ± 2.1 nmol/h for UFC.

For Patient 1, the mean levels of AMT6S decreased significantly between assessments 1 and 2 (2153.75 ± 679.86 vs 796.7 ± 280.88 ng/h, $P < 0.0001$) and between assessments 2 and 3 (796.7 ± 280.88 vs 201.88 ± 102.02 ng/h, $P < 0.0001$). A nonsignificant decreasing trend was observed for UFC between assessments 1 and 2 (18.3 ± 7.7 vs 10.1 ± 4.3 , $P = 0.032$). The difference between assessments 2 and 3 (10.1 ± 4.3 vs 8.2 ± 5.2 nmol/h, $P = 0.011$) and between assessments 1 and 3 was significant ($P < 0.0001$).

For Patient 2, the mean values of AMT6S were decreasing between assessments 1 and 2 (1186 ± 702 vs 680 ± 633 ng/h), but the difference was not significant ($P = 0.079$). The UFC decrease over time was significant (21.2 ± 12 vs 8.7 ± 13.7 nmol/h, $P = 0.017$).

3.3 | Neuro-anatomical correlates of CR disruption using longitudinal MRI analysis

For Patient 1, a unilateral hypothalamic microbleed (Figure 3A) and a diffuse axonal injury related to periaqueductal vasogenic oedema (Figure 3B) were observed. A follow-up MRI detected a diffuse cortico-sub-cortical atrophy (Figure 3C).

For Patient 2, a severe diencephalic lesion was observed in T2-Gradient Echo, FLAIR and T1 (Figure 3D-F) in the habenular commissure. The follow-up sagittal T1 imaging shows the atrophy severity (Figure 3F,G) while the habenular microbleed decreases (Figure 3D-H).

3.4 | Environmental recordings

The mean day/night ratio light exposure AUC was 11.53 (SD = 7.5) over the recordings of both subjects. A significant difference in light intensity was found between day and night values (one-tailed t test = 0.023). No significant difference in light exposure was found between patients ($P = 0.17$) or between assessments ($P = 0.41$ and $P = 0.40$ for Patient 1 and Patient 2, respectively). Across all assessments, mean illuminance levels (in lux) were assessed at 211.6 and 34.8 lux for daytime and night-time, respectively. For Patients 1 and 2, respectively, daytime illuminances were 201.6 (SD = 20.4) and 221.6 (SD = 95.9) and night-time illuminances were 22.3 (SD = 5.3) and 47.4 (SD = 44.4) lux.

Correlated colour temperatures were not measured in our study, but they are likely to have been around 5500-6500 K during daytime (due to a combination of solar and artificial light), and around 4000 K during night-time.

4 | DISCUSSION

Two patients with traumatic diencephalic lesions were explored longitudinally. Initially absent, circadian rhythmicity for the excreted urinary metabolites of melatonin and cortisol recovered 7-8 months later. Based on these excretion parameters, we may infer a circadian secretion for both hormones, suggesting that CR disruption after brain lesions can recover over time, concomitantly to a partial clinical recovery of consciousness. Both patients were arrhythmic (as observed after SCN lesions²) during coma and VS (ie when behavioural wakefulness reappeared). When Patient 1 partially regained a cognitive content (MCS), we observed a concomitant recovery of melatonin and cortisol circadian profiles, with a slight delay in phase compared to values measured in normal young subjects,²⁰ but a normal phase angle between the two rhythms. When Patient 2 reached the same state of consciousness, he showed a normal circadian rhythmicity and phase angle between the two hormones. The recovered phase

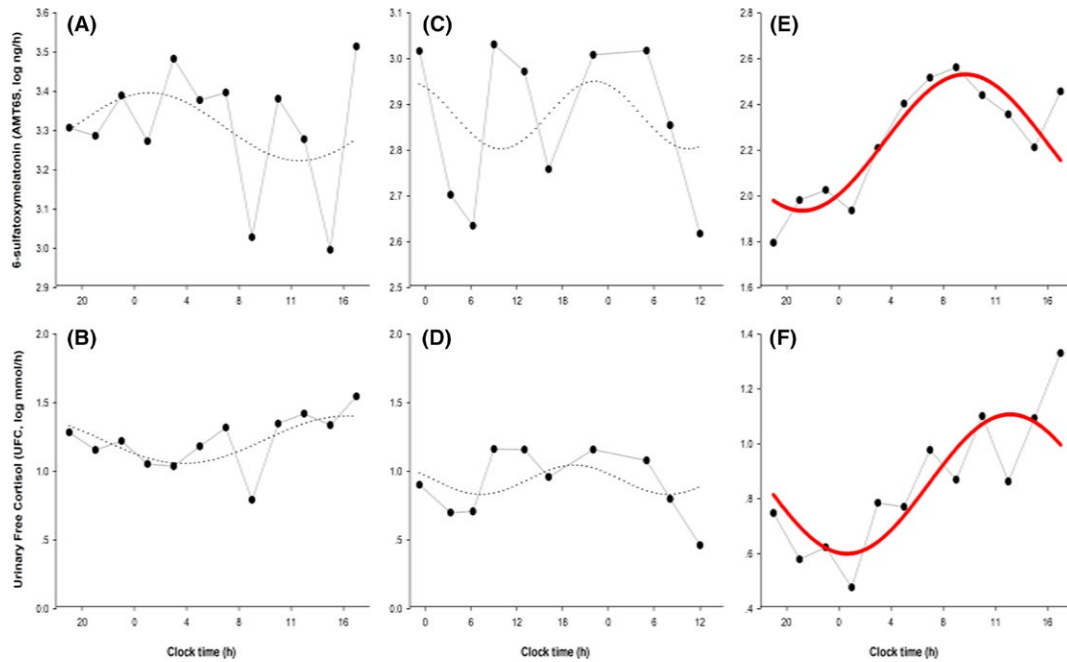


FIGURE 1 Biological results for Patient 1 presented from left to right according to the date of assessment. X-axis: clock time in hours; Y-axis: hormonal concentrations, log transformed (upper part: urinary sulfatoxymelatonin; bottom part: urinary free cortisol). Nonsignificant sinusoidal fits (*dotted line*) are found when Patient 1 is comatose in the 1st month (A: AMT6S; B: UFC with $P = 0.698$ and 0.231 , respectively) or in vegetative state in the 6th month (C: AMT6S; D: UFC with $P = 0.824$ and 0.148 , respectively). At the 8th month, when he is in minimally conscious state, a significant sinusoidal regression is found (*solid line*) for AMT6S (E: $R^2 = 0.76$, $P = 0.008$) and for UFC (F: $R^2 = 0.61$, $P = 0.04$). The peak of AMT6S was delayed in the morning (at 9:00). The peak of UFC was delayed in the afternoon (13:00). The phase angle between cortisol and melatonin (~ 4 h) was normal

relationship between melatonin and cortisol, and their normal phases within the 24 hours, indicates that not only was the circadian timing system functional, but also that it was appropriately entrained to the environmental light-dark cycle.²

The SCN drives melatonin rhythmicity through two pathways²³: (a) the main one reaches the central sympathetic system (at the level of the cervical and superior thoracic spinal cord) via the peri-aqueductal grey matter and the peripheral sympathetic system (via the nervi conari); and (b) an auxiliary one, through a pathway via the habenular commissure directly to the pineal gland, found in rodents²³ but whose pineal regulatory role has not been explored in humans. Focal hypothalamic lesions have been implicated in case reports of pathological CR assessed by sleep-wake and temperature recordings.²⁴ For Patient 1 of the present study, the widespread lesion of the hypothalamic pacemaker and of the brainstem pathway towards the sympathetic tract (innervating the pineal gland) could explain the abolition of melatonin rhythmicity. For Patient 2, the habenular commissure would be the only candidate to explain a disconnection between the central drive (SCN) and its melatonergic output (the pineal gland), but, as mentioned above, the existence of this pathway is unknown in humans. The concomitant absence and subsequent recovery of cortisol and melatonin rhythmicity argue for a more global circadian disruption, at the level of the SCN,

rather than a disconnection of the pineal gland and of the adrenal cortex, although no direct lesion of the SCN was observable in structural images.

4.1 | Methodological considerations

Physiological variations of behavioural wakefulness are determined by the interaction of homeostatic and circadian drives.¹ To demonstrate the dynamics of CR recovery, a strict and highly controlled methodology is fundamental. Such conditions are fulfilled in the present study due to clinical, environmental and therapeutic specificities of coma. Indeed, CR in comatose patients with enteral continuous feeding can be rigorously assessed with biological measures, as it is done in the highly controlled “constant routine protocol” (the gold standard to experimentally unmask circadian rhythmicity²⁵). The absence of constant light levels in our study would not qualify our protocol as a gold standard “constant routine” condition, but the low intensities measured are likely to have limited impacts, if any, in our patients whose eyes were closed most of the time. Despite this favourable clinical condition, no homogeneous literature has risen from ICU recordings of coma to reliably prove the absence of CR after specific lesions. Core body temperature rhythmicity has been used as a marker of CR, but temperature can be masked by fever and

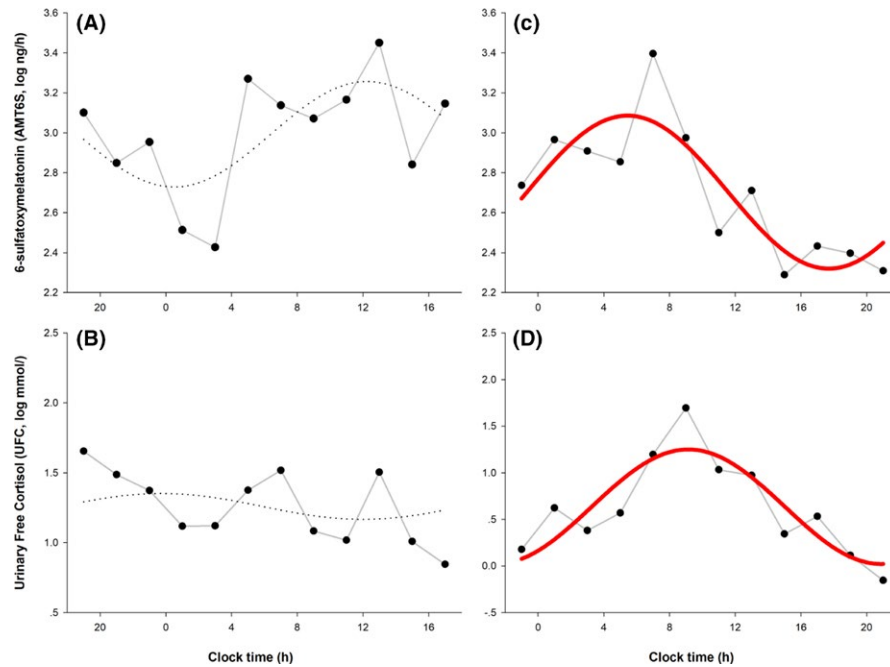


FIGURE 2 Biological results for Patient 2 presented from left to right according the date of assessment. X-axis: time in hours; Y-axis: hormonal concentrations, log transformed (upper part: urinary sulfatoxymelatonin; bottom part: urinary free cortisol). Nonsignificant sinusoidal fits (*dotted lines*) are found while Patient 2 is in vegetative state during the 1st month (A: AMT6S; B: UFC with $P = 0.191$ and 0.86 , respectively). In the 7th month, when Patient 2 is in minimally conscious state, we find a significant sinusoidal regression (*solid line*) for AMT6S (C: $R^2 = 0.73$, $P = 0.001$) and for UFC (D: $R^2 = 0.78$, $P = 0.005$). Although slightly delayed compared to subjects normally entrained to the environmental light-dark cycle, AMT6S was found to peak during the second half of the night (5:00), while UFC peaked early in the morning (9:00). The phase angle between the two rhythms is normal (~ 4 h)

antipyretic treatment or controlled hypothermia during invasive management²⁶ and as such is not considered as a precise marker of CR in humans anymore.²⁷ Urinary,^{18-20,28-30} plasmatic²⁷ or salivary²⁸ samples of melatonin and cortisol, considered as gold standard markers of CR, should be more precise to explore the pathophysiological processes in particular because melatonin variability (in plasma) was lower than the one of temperature.²⁷ Small ICU cohorts using cortisol³¹ or melatonin¹³ have shown that circadian patterns can be observed in a few cases. However, the insufficient sampling rates, the assessment of a single hormone and the inclusion of non-severe traumatic brain injury under sedation during the first days after insult limit the strength of such conclusions.^{13,31}

There are limitations in our study. Our sample size is limited to two patients. The existence of pharmacological treatments could interfere with CR. However, the one-shot dose of beta-blocker did not create a spurious rhythm for Patient 1 in comatose state. In addition, CR recovered in spite of an ongoing beta-blocker treatment for Patient 2. The rhythmic evolution of melatonin therefore excludes potential beta-blocking effects, as they should have prevented the recovery of melatonin rhythmicity. The absence of constant light levels could also be a limitation of our study, as light levels at night could inhibit nocturnal melatonin secretion¹ and therefore

mask its circadian rhythmicity. Moreover, the possibility that comatose patients could present no eye-opening periods during all the nycthemeral recording brings no guarantee of light deprivation as it has been reported previously that light effect can persist through closed eyelids.³² However, the protocol describing this effect was far different from physiological conditions and alternative light stimulations, closer to the conditions of the present study, might not systematically induce such an effect.³³

By scrutinizing the evolution of absolute values of AMT6S and UFC across assessments, it appeared that, despite light levels at night could inhibit nocturnal melatonin secretion³⁴ and therefore mask its circadian rhythmicity, AMT6S excretion was not abolished during the initial assessments in ICU. As this excretion was higher (but not rhythmic) during the first assessments for both patients, we exclude that the existence of a light-dark cycle could explain our results, because of light conditions. Indeed, the stability of light conditions (based on AUC comparisons) did not mask circadian rhythmicity by suppressing AMT6S excretion during coma and VS state and it did not avoid rhythmicity to emerge at follow-up.

Finally, it should be notified that the clinical status was assessed by a single CRS-R score, despite the proposal to run several assessments to avoid misclassification due to clinical

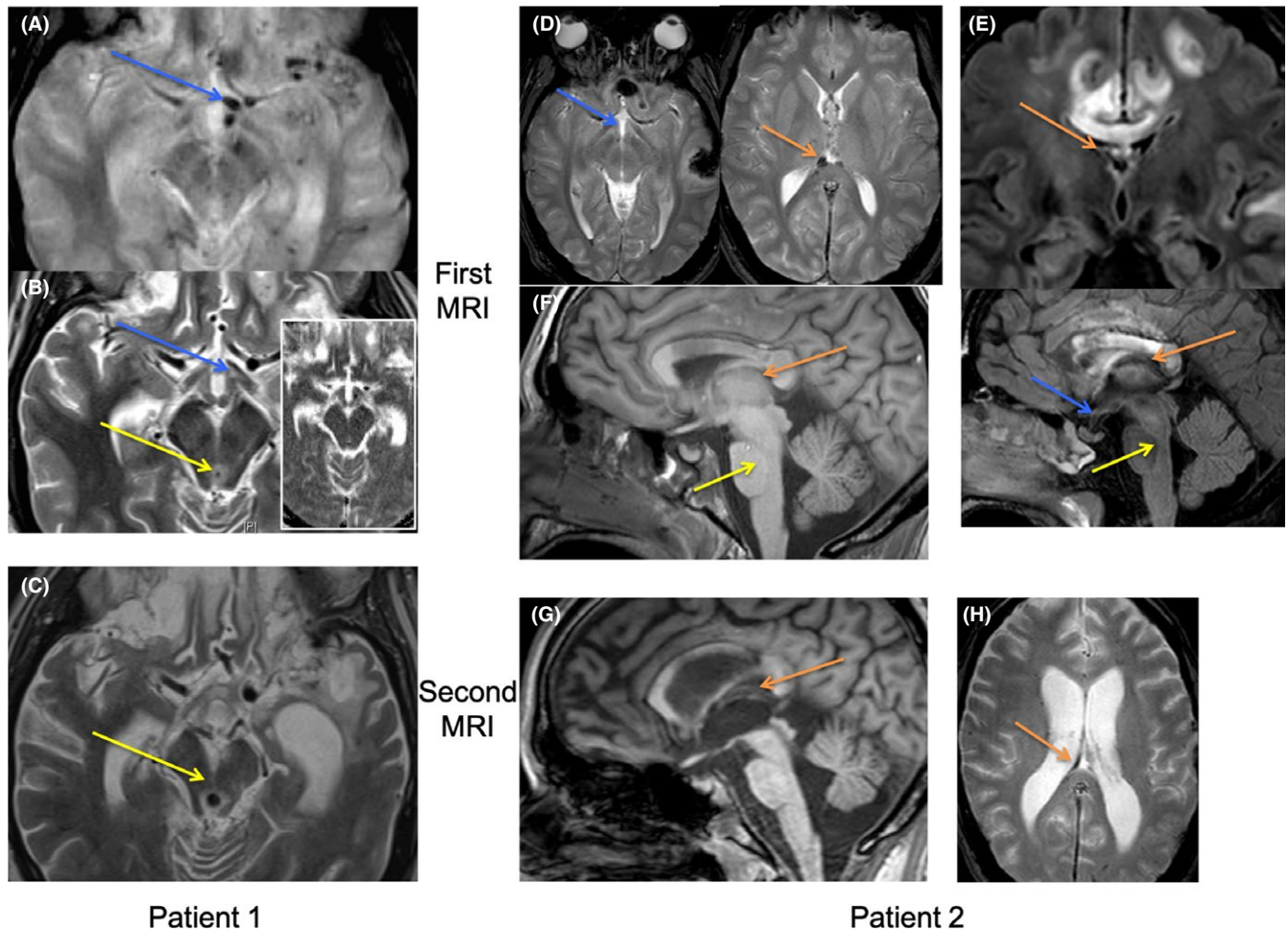


FIGURE 3 Structural imagery of Patient 1 (left side) and Patient 2 (right side) according to their initial (upper part) or follow-up (bottom part) MRI assessment (colour code: blue for hypothalamic structures; yellow for brainstem structures; orange for habenular commissure). *The MRI of Patient 1 was assessed after 30 d and after 8 mo post-TBI using a 1.5T Siemens Avanto system (Siemens AG[®], Erlangen, Germany).* A, T2-Gradient Echo hypointensity (microbleeds) of the anterior and lateral part of the left hypothalamus (blue arrow). B, Initial hyperintensity on SET2 sequence that could be attributed to vasogenic oedema (in the white insert: no decreased ADC) of the peri-aqueductal grey matter (yellow arrow) and left antero-lateral hypothalamus (blue arrow) C, Mesencephalic atrophy during MRI longitudinal analysis using SET2 with an increased 3rd ventricle diameter, a large mesencephalic aqueduct and a shrinking of the mesencephalum compared to initial MRI (yellow arrow: peri-aqueductal grey matter). *The MRI of Patient 2 was assessed after 7 d and after 5 mo post-TBI using a 3T Philips Achieva system (Philips Healthcare[®], Best, the Netherlands).* D, T2-Gradient Echo hypointensity (microbleeds) of right habenular commissure (orange arrow) without visible lesion on the hypothalamus (blue arrow) and on the hypothalamo-spinal tract (yellow arrow). E, FLAIR hyperintensity in coronal cross section (upper part) and in sagittal cross section (bottom part) of centro-diencephalic and centro-telencephalic structures, involving bilaterally cingulate gyrus, corpus callosum, fornix and habenular commissure (orange arrow: habenula hyperintensity; blue arrow: normal hypothalamus; yellow arrow: normal brainstem). F, Anatomical sagittal cross section in T1-weighted imaging showing a large hypointensity of the corpus callosum (orange arrow: position of the habenular commissure). G, MRI longitudinal analysis of the sagittal cross section in T1-weighted imaging (orange arrow: position of the habenular commissure after diffuse diencephalic atrophy). H, MRI longitudinal analysis of the right habenular microbleeds using T2-Gradient Echo (orange arrow)

fluctuations.³⁵ In this previous paper (published after the beginning of the present study), CRS-R results were higher in the morning, but the authors included only chronic postcomatose patients after 2 years of evolution.

Thus, we propose that CR reappearance indicate a restored central control of the circadian timing system on melatonin and cortisol secretion and is not related to medication nor light conditions.

4.2 | Circadian mechanisms of recovery

The absence of circadian rhythmicity in coma and VS states could be explained by an alteration of the circadian system per se or by an alteration of the functional connectivity between the circadian clock and its effectors. Studies in mice have shown that circadian rhythmicity can be abolished under constant light exposure. In humans, studies have

shown that abnormal light-dark cycles (space class missions for astronauts) or bright light exposures at singular times³⁶ can also abolish circadian rhythmicity. In all these cases, circadian rhythmicity normally recovers to normal levels after a while. Although loss of circadian rhythms was related to brain injury in our patients, it is conceivable that progressive circadian recovery might relate to similar mechanisms.

The progressive decrease in melatonin level is coherent with a recovered inhibition of photic information via the SCN on melatonin secretion during the day.²³ However, rodent models of SCN-pineal pathway by selective lesions have suggested that influences of SCN on hormonal secretion were not straightforward.³⁷ It could be both excitatory (explaining the increased peak melatonin when the SCN-pineal pathway is functional) and inhibitory (explaining the higher mean melatonin level after SCN lesion than the basal daytime secretion, normally reduced by a physiological SCN control). The interdependency of cyclic restoration and absolute level reduction in these clinical cases could be explained by a dissociated recovery of these divergent pineal control systems.

There could be reciprocal interactions between circadian recovery and cognition/awareness, as SCN inputs and outputs show a complex reciprocal influence on numerous brain areas, including an anatomical connection through the subpara-ventricular zone to the hypothalamic dorso-medial nucleus. Three SCN projections¹ are important for our purpose: (a) to the ventro-lateral preoptic nucleus to promote sleep; (b) to the orexin-secreting neurons of the lateral hypothalamic area to increase wakefulness stability; and (c) to the periventricular nucleus to control hormonal release of melatonin and cortisol.

Synaptic plasticity modification by CR and the possible antioxidant effect of a rhythmic melatonin have been proposed to explain the negative effects of circadian disruption in pathology. The severity of ischaemia in a mice model of cerebral infraction was related to circadian disruption, emphasizing a neuroprotective effect of normal CR during stroke in humans.³⁸ Imbalanced inflammatory response was proposed as a possible mechanistic link between altered CR and health² through molecular properties of melatonin (and subsequent cellular messengers) and its rhythmic secretion. Thus, recovery of CR could be indirectly involved in brain repair, explaining some of the positive effects usually attributed to sleep. The circadian control of cognition could also be related to a long-term potentiation rhythmicity³⁹ (on the cAMP-MAPK-CREB signal transduction pathway) or to the effect of synchronized peripheral clocks in the brain.

Several candidate mechanisms could explain a favourable effect of circadian recovery on clinical improvement, both indirectly thanks to a concomitant sleep recovery^{1,40} and directly by an hormonal effect³ and by the neurophysiological

consequences of a resorted SCN function as well. Thus, CR and sleep could have a synergistic effect on brain functions based on an endogenous anti-inflammatory mechanism^{39,41} related to the neuroprotective property of melatonin in particular after neurological insults such as ischaemic strokes in human (based on its anti-oxidant properties)^{38,42} or rat models of subarachnoid haemorrhage,⁴³ or their combined role on synaptic plasticity and cortical excitability.³⁹ Whatever the cause of CR disruption, an improvement of the brain damages might contribute to a virtuous cycle for several physiological brain functions. Thus, such as reticular and thalamus integrity, recovery of circadian functions could be part of the “background conditions for full consciousness.”⁴⁴

4.3 | Perspectives

A more precise understanding of the underlying mechanisms of CR disruption could be of utmost importance and lead to modify the ICU environment so as to favour clinical recovery with an adapted level of light, an appropriate light/dark cycle or a pharmacological intervention on the suprachiasmatic nucleus (ie daily melatonin administration), all aimed at restoring circadian rhythmicity or enhancing its weakened amplitude. First of all, it could help us precise a major blind spot of the present observational study by precisating whether coma recovery implies or is implied by circadian recovery. It could also help us determine in an original way patients' sensitivity to their environment, while reactivity is usually only assessed by direct sensorial stimulations. To increase the reliability of this approach, further observational studies including systematic and repeated CR assessments during coma in ICU and follow-up assessments after discharge are needed to observe the circadian restoration pace and confirm its value as biomarker of clinical recovery. Urinary melatonin recordings could be regarded as an appropriate candidate, as it is functionally and anatomically closely related to the circadian pacemaker and embeds less confounding factors than temperature and cortisol do in ICU settings. We should in particular assess the external validity of this relation between melatonin rhythmicity and clinical improvement for patients presenting no lesions on this specific pathway, but a functional alteration using a hybrid (morphological/functional) imaging. In a prognostic approach, long-term follow-up could analyse whether patients recovering CR, either early or lately, or not, have a different functional outcome beyond awareness recovery. Then, the efficacy of enhanced day-night gradient in ICU ambience or other therapeutic approaches at different steps of coma management might be investigated.

Systematic CR assessment may describe another natural history of coma by giving new insights into the biological patterns associated with coma frontiers. In this novel

pathophysiological approach, CR could contribute to a positive dynamic on brain function recovery after coma, including its cognitive dimension, and might thus be a prerequisite to coma recovery. A direct positive effect of melatonin and in particular of its restored circadian secretion should be explored specifically in further studies. After having observed the chronological correlation between cognitive evolution and CR recovery, further interventional studies should be designed to look for the direction of causality, if any, between the normalization of circadian functions and awareness.

CONFLICT OF INTEREST

The authors have declared that no conflict of interest exists.

AUTHORS' CONTRIBUTION

FG, JL, FP and CG have designed the study. FG has acquired the data. FG, JL, VR, FC, FP and CG have analysed and interpreted the data. JL, FP and CG have supervised the study. JL, FD, BC, FP and CG have provided critical revision of the manuscript for important intellectual content.

ORCID

Florent Gobert  <https://orcid.org/0000-0003-0162-5646>

Claude Gronfier  <https://orcid.org/0000-0002-6549-799X>

REFERENCES

- Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature*. 2005;437(7063):1257-1263.
- Roenneberg T, Merrow M. The circadian clock and human health. *Curr Biol*. 2016;26(10):R432-443.
- Czeisler CA, Gooley JJ. Sleep and circadian rhythms in humans. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol*. 2007;72:579-597.
- Foster RG, Wulff K. The rhythm of rest and excess. *Nat Rev Neurosci*. 2005;6(5):407-414.
- Wyatt JK, Ritz-De Cecco A, Czeisler CA, Dijk DJ. Circadian temperature and melatonin rhythms, sleep, and neurobehavioral function in humans living on a 20-h day. *Am J Physiol*. 1999;277(4 Pt 2):R1152-R1163.
- ANSES Collective expert report: assessment of the health risks for professionals exposed to atypical working hours, especially night work. 14 rue Pierre et Marie Curie, 94701 Maisons-Alfort Cedex 2016.
- Dijk DJ. Circadian regulation of sleep propensity, sleep structure and alertness: a symphony of paradoxes. *Acta Neuropsychiatr*. 1995;7(2):24-26.
- Giacino JT, Ashwal S, Childs N, et al. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology*. 2002;58(3):349-353.
- Landsness E, Bruno MA, Noirhomme Q, et al. Electrophysiological correlates of behavioural changes in vegetative state and minimally conscious state. *Brain*. 2011;134(Pt 8):2222-2232.
- PVS TM-STFo. Medical aspects of the persistent vegetative state (1). *N Engl J Med*. 1994;330(21):1499-1508.
- Laureys S, Celesia GG, Cohadon F, et al. Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome. *BMC Med*. 2010;8:68.
- Naccache L. Minimally conscious state or cortically mediated state? *Brain*. 2017;141:949-960.
- Paparrigopoulos T, Melissaki A, Tsekou H, et al. Melatonin secretion after head injury: a pilot study. *Brain Inj*. 2006;20(8):873-878.
- Cruse D, Thibaut A, Demertzi A, et al. Actigraphy assessments of circadian sleep-wake cycles in the vegetative and minimally conscious states. *BMC Med*. 2013;11:18.
- Blume C, Lechinger J, Santhi N, et al. Significance of circadian rhythms in severely brain-injured patients: a clue to consciousness? *Neurology*. 2017;88(20):1933-1941.
- Guaraldi P, Sancisi E, La Morgia C, et al. Nocturnal melatonin regulation in post-traumatic vegetative state: a possible role for melatonin supplementation? *Chronobiol Int*. 2014;31(5):741-745.
- Harthe C, Claustrat B, Brun J, Chazot G. Direct radioimmunoassay of 6-sulphatoxymelatonin in plasma with use of an iodinated tracer. *Clin Chem*. 1991;37(4):536-539.
- Auger RR, Burgess HJ, Emens JS, Deriy LV, Thomas SM, Sharkey KM. Clinical practice guideline for the treatment of intrinsic circadian rhythm sleep-wake disorders: advanced sleep-wake phase disorder (ASWPD), delayed sleep-wake phase disorder (DSWPD), non-24-hour sleep-wake rhythm disorder (N24SWD), and irregular sleep-wake rhythm disorder (ISWRD). An update for 2015: an American Academy of Sleep Medicine clinical practice guideline. *J Clin Sleep Med*. 2015;11(10):1199-1236.
- Skene DJ, Lockley SW, James K, Arendt J. Correlation between urinary cortisol and 6-sulphatoxymelatonin rhythms in field studies of blind subjects. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1999;50(6):715-719.
- Kripke DF, Youngstedt SD, Elliott JA, et al. Circadian phase in adults of contrasting ages. *Chronobiol Int*. 2005;22(4):695-709.
- Abeyuriya RG, Lockley SW, Robinson PA, Postnova S. A unified model of melatonin, 6-sulphatoxymelatonin, and sleep dynamics. *J Pineal Res*. 2018;64(4):e12474.
- Gronfier C, Wright KP Jr, Kronauer RE, Czeisler CA. Entrainment of the human circadian pacemaker to longer-than-24-h days. *Proc Natl Acad Sci USA*. 2007;104(21):9081-9086.
- Moller M, Baeres FM. The anatomy and innervation of the mammalian pineal gland. *Cell Tissue Res*. 2002;309(1):139-150.
- Cohen RA, Albers HE. Disruption of human circadian and cognitive regulation following a discrete hypothalamic lesion: a case study. *Neurology*. 1991;41(5):726-729.
- Duffy JF, Dijk DJ. Getting through to circadian oscillators: why use constant routines? *J Biol Rhythms*. 2002;17(1):4-13.
- Dauch WA, Bauer S. Circadian rhythms in the body temperatures of intensive care patients with brain lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1990;53(4):345-347.
- Klerman EB, Gershengorn HB, Duffy JF, Kronauer RE. Comparisons of the variability of three markers of the human circadian pacemaker. *J Biol Rhythms*. 2002;17(2):181-193.
- Deacon SJ, Arendt J. Phase-shifts in melatonin, 6-sulphatoxymelatonin and alertness rhythms after treatment with moderately bright light at night. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1994;40(3):413-420.
- Lockley SW, Skene DJ, James K, Thapan K, Wright J, Arendt J. Melatonin administration can entrain the free-running circadian system of blind subjects. *J Endocrinol*. 2000;164(1):R1-6.

30. Lockley SW, Dijk DJ, Kosti O, Skene DJ, Arendt J. Alertness, mood and performance rhythm disturbances associated with circadian sleep disorders in the blind. *J Sleep Res.* 2008;17(2):207-216.
31. Savaridas T, Andrews PJ, Harris B. Cortisol dynamics following acute severe brain injury. *Intensive Care Med.* 2004;30(7):1479-1483.
32. Figueiro MG, Rea MS. Preliminary evidence that light through the eyelids can suppress melatonin and phase shift dim light melatonin onset. *BMC Res Notes.* 2012;5:221.
33. Hatonen T, Alila-Johansson A, Mustanoja S, Laakso ML. Suppression of melatonin by 2000-lux light in humans with closed eyelids. *Biol Psychiatry.* 1999;46(6):827-831.
34. Perrin F, Peigneux P, Fuchs S, et al. Nonvisual responses to light exposure in the human brain during the circadian night. *Curr Biol.* 2004;14(20):1842-1846.
35. Cortese MD, Riganello F, Arcuri F, et al. Coma recovery scale: variability in the disorder of consciousness. *BMC Neurol.* 2015;15:186.
36. Jewett ME, Kronauer RE, Czeisler CA. Light-induced suppression of endogenous circadian amplitude in humans. *Nature.* 1991;350(6113):59-62.
37. Papp RS, Palkovits M. Brainstem projections of neurons located in various subdivisions of the dorsolateral hypothalamic area-an anterograde tract-tracing study. *Front Neuroanat.* 2014;8:34.
38. Ritzenthaler T, Lhommeau I, Douillard S, et al. Dynamics of oxidative stress and urinary excretion of melatonin and its metabolites during acute ischemic stroke. *Neurosci Lett.* 2013;544:1-4.
39. Frank MG, Cantera R. Sleep, clocks, and synaptic plasticity. *Trends Neurosci.* 2014;37(9):491-501.
40. Sharma R, Sahota P, Thakkar MM. Melatonin promotes sleep in mice by inhibiting orexin neurons in the perifornical lateral hypothalamus. *J Pineal Res.* 2018;65:e12498.
41. Xu H, Li H, Woo SL, et al. Myeloid cell-specific disruption of Period1 and Period2 exacerbates diet-induced inflammation and insulin resistance. *J Biol Chem.* 2014;289(23):16374-16388.
42. Ritzenthaler T, Nighoghossian N, Berthiller J, et al. Nocturnal urine melatonin and 6-sulphatoxymelatonin excretion at the acute stage of ischaemic stroke. *J Pineal Res.* 2009;46(3):349-352.
43. Ayer RE, Sugawara T, Chen W, Tong W, Zhang JH. Melatonin decreases mortality following severe subarachnoid hemorrhage. *J Pineal Res.* 2008;44(2):197-204.
44. Koch C, Massimini M, Boly M, Tononi G. Neural correlates of consciousness: progress and problems. *Nat Rev Neurosci.* 2016;17(5):307-321.

How to cite this article: Gobert F, Luauté J, Raverot V, et al. Is circadian rhythmicity a prerequisite to coma recovery? Circadian recovery concomitant to cognitive improvement in two comatose patients. *J Pineal Res.* 2019;e12555. <https://doi.org/10.1111/jpi.12555>

E.Article N°4

Synthèse

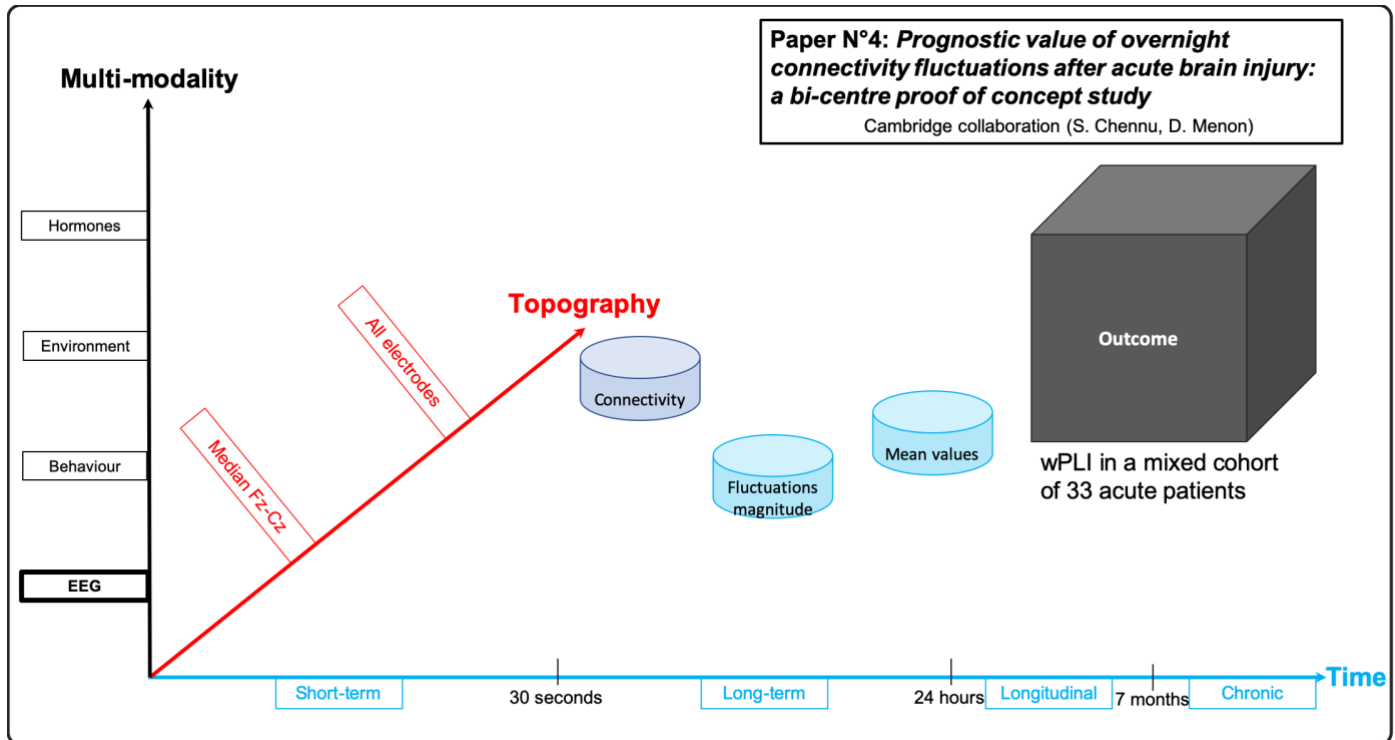


Figure 17 : Schéma récapitulant les différentes dimensions des analyses multimodales de l'article N°4

Numérotation

i : Abstract

ii à *viii* : Main Figures

Prognostic value of overnight connectivity fluctuations after acute brain injury: a bi-centre proof of concept study

Abstract

423 words

Among patients with chronic disorders of consciousness, sleep-like patterns have been associated to the existence of a persistent cortical function defining the minimally conscious state. After acute brain injury, fluctuating patterns including transient sleep periods might have a favourable outcome for awareness recovery, in particular when spindles are observed. The functional connectivity underpinning some sleep features is usually analysed by high-density EEG or fMRI during short periods. In the meantime, prolonged EEG recordings are required for long-term connectivity assessments, but they are usually performed with low-density EEG montage. Despite these theoretical limitations, two parallel EEG studies recording ABI patients (< 2 months post-injury) unable to respond to simple commands were pooled in a common low-density (13 electrodes) overnight (12-14h) analysis based on the weighted Phase Lag Index (wPLI) as a connectivity metric between 5 Regions Of Interest (frontal, central, temporal, parietal, occipital) defining 10 possible inter-ROI combinations. The dynamic of connectivity fluctuations (in magnitude and shape of distribution) outperformed the measures of static connectivity (mean or median values) as kurtosis and skewness of Alpha, Sigma and Beta bands were the only connectivity features significantly associated to a favourable outcome in univariate analysis. Comparing the predictive value of connectivity to clinical variables and spectral power ratio in multivariate analysis, no metric was independently predictive of outcome. The most discriminant synergic association of prognosis markers included the age, the Glasgow Coma score at the date of EEG recording, the Sigma band power (median and maximal values) and the high-frequency connectivity (skewness values of Sigma and Beta bands wPLI). Considering the spatial dimension, patients with a favourable outcome presented a pattern of higher power and wPLI values in high-frequency bands (e.g. Sigma band power for every ROI and Beta band wPLI for most ROI combinations) associated to an increased frontal connectivity (excepted for the Delta band). The highest predictive value was obtained by a bi-dimensional association between age and median Sigma values ($p = 0.00002$). As age was a prognosis marker potential biased by self-fulfilling prophecy, only blinded EEG markers were considered to build an unbiased model based on the dynamic of connectivity (skewness value of the Beta band wPLI) and the Sigma band power (median value). Altogether, this bi-centric study confirmed the feasibility of a challenging low-density connectivity analysis in spite of different medical management and acquisition methods in both centres. It highlighted the dynamic analysis of high frequency connectivity and the prognostic value of considering a spindle-specific band “Sigma” as a plausible surrogate of a visual spindle analysis in an altered background EEG rhythm.

Table 1: Logistic regression for outcome (primary endpoint) and centre-effect (main cofounding factor) in univariate and multivariate analysis.

Only EEG metrics with a significant relation with outcome are shown but all clinical metrics are presented. No single parameter was independently associated to outcome among every clinical and EEG metrics, neither after a backward-AIC selection of a reduced model.

* for p-value < 0.05; ** for p-value < 0.01.

Groups of variables	Metrics	Outcome					Centre-effect				
		Estimate	Std.Error	z-value	Pr(> z)	Multivariate	Estimate	Std.Error	z-value	Pr(> z)	Multivariate (within selected variables)
Clinical	Age	0.09316	0.03235	-2.880	0.00398**	No -> Backward AIC selection	0.02170	0.01894	1.146	0.252	No
	Centre [Ref = Lyon]	-1.0116	0.7504	-1.348	0.1776	No	NA	NA	NA	NA	
	Delay Admission-EEG	0.001752	0.025743	0.068	0.946	No	0.11021	0.04748	2.321	0.0203*	
	Sex [Ref = Male]	0.1054	0.8367	0.126	0.900	No	0.4308	0.8328	0.517	0.605	
	Etiology [Ref = TBI]	2.2336	1.0746	2.079	0.0377	No	-1.2993	1.0038	-1.294	0.196	
	Etiology [Ref = Vascular]	0.2877	1.0801	0.266	0.7900	No	0.6931	1.1726	0.591	0.554	
	CRS during the EEG	0.2379	0.2231	1.066	0.286	No	1.7906	0.6678	2.682	0.00733**	
	GCS during the EEG	0.1329	0.2055	0.646	0.518	No -> Backward AIC selection	1.4516	0.5022	2.891	0.00384**	No
	Binary_Outcome [Ref = REC]	NA	NA	NA	NA	NA	-1.0116	0.7504	-1.348	0.178	
EEG Power	Mean_AlphaR	75.5693	33.8175	2.235	0.0254*	No	-13.7558	23.2764	0.591	0.555	
	Mean_DeltaR	-10.095	5.131	-1.967	0.0491*	No	-1.236	3.743	0.330	0.741	
	Mean_SigmaR	173.800	69.228	2.511	0.0121*	No	-38.2963	32.6030	-1.175	0.240	
	Median_SigmaR	171.7227	76.7321	2.238	0.0252*	No -> Backward AIC selection	-14.9672	32.5130	0.460	0.645	No
	Median_AlphaR	64.2103	32.7406	1.961	0.0499*	No	-2.2618	23.1665	0.098	0.922	
	Standard.deviation_AlphaR	106.4671	53.4641	1.991	0.0464*	No	-76.9119	43.6743	-1.761	0.0782	
	Standard.deviation_BetaR	50.9871	23.8248	2.140	0.0323*	No	-25.2679	16.3056	-1.550	0.121	
	Standard.deviation_SigmaR	191.4983	87.0217	2.201	0.0278*	No	-147.1278	61.3737	-2.397	0.0165*	
	IQR_SigmaR	126.6922	61.0083	2.077	0.0378*	No	-68.7840	39.1947	-1.755	0.0793	
	Maximum_SigmaR	35.1822	16.3425	2.153	0.0313*	No -> Backward AIC selection	-32.3798	14.1256	-2.292	0.0219*	No
	Maximum_BetaR	12.866	6.213	2.071	0.0384*	No	-5.8436	4.0099	-1.457	0.145	
	Maximum_AlphaR	24.5730	12.3318	1.993	0.0463*	No	-14.8850	9.8613	-1.509	0.131	
	Minimum_BetaR	822.9539	387.1525	2.126	0.0335*	No	74.80782	111.92708	0.668	0.504	
EEG Connectivity	Skewness_AlphawPLI	0.4245	0.1883	-2.254	0.0242*	No	0.2596	0.1751	1.483	0.138	
	Skewness_BetawPLI	0.4877	0.2028	-2.405	0.01619*	No -> Backward AIC selection	0.2467	0.1684	1.465	0.143	No
	Skewness_SigmawPLI	0.4729	0.2112	-2.239	0.0252*	No -> Backward AIC selection	0.1828	0.1727	1.058	0.29	No
	Kurtosis_SigmawPLI	-0.04887	0.02296	-2.129	0.0333*	No	0.01440	0.01656	0.869	0.385	
	Kurtosis_BetawPLI	-0.04631	0.02146	-2.157	0.0310*	No	0.02130	0.01739	1.225	0.221	
	Kurtosis_AlphawPLI	-0.04604	0.02029	-2.269	0.0233*	No	0.02127	0.01679	1.267	0.205	

Table 2: Results of the MANOVA tests for each binary-combination of selected features (clinical-EEG or EEG-EEG).

The best combinations within each group of variables are in bold (association within clinic or within EEG-power or within EEG-connectivity, see Figure 4-left). The 2 combinations with the lowest p-values are in red (association of clinic with EEG-power or EEG-power with EEG-connectivity, see Figure 4-right). The association Age with EEG-power ($p = 0.00002$) outperformed the clinical metrics alone ($p = 0.00102$) and the model including every metrics ($p = 0.001057$), possibly due to the unblinded nature of the variable "age", inducing a self-fulfilling prophecy.

Every metrics : $p = 0,001057$	Age	GCS during the EEG	Median_SigmaR	Maximum_SigmaR	Skewness_BetawPLI	Skewness_SigmawPLI
Age						
GCS during the EEG	0,00102					
Median_SigmaR	0,00002	0,05398				
Maximum_SigmaR	0,00026	0,06245	0,02880			
Skewness_BetawPLI	0,00012	0,01766	0,00385	0,01074		
Skewness_SigmawPLI	0,00017	0,03334	0,00784	0,01707	0,01459	

Figure 1: Common pipeline of power and wPLI analysis.

The time analysis implies the loss of the spatial information (no proper topographical data for the analysis of the overnight distribution of power and connectivity). Inversely, the spatial analysis implies a loss of the details of the time series (mean values only without proper assessment of distribution excepted the magnitude of fluctuations by the standard deviation per ROI or combination of ROI).

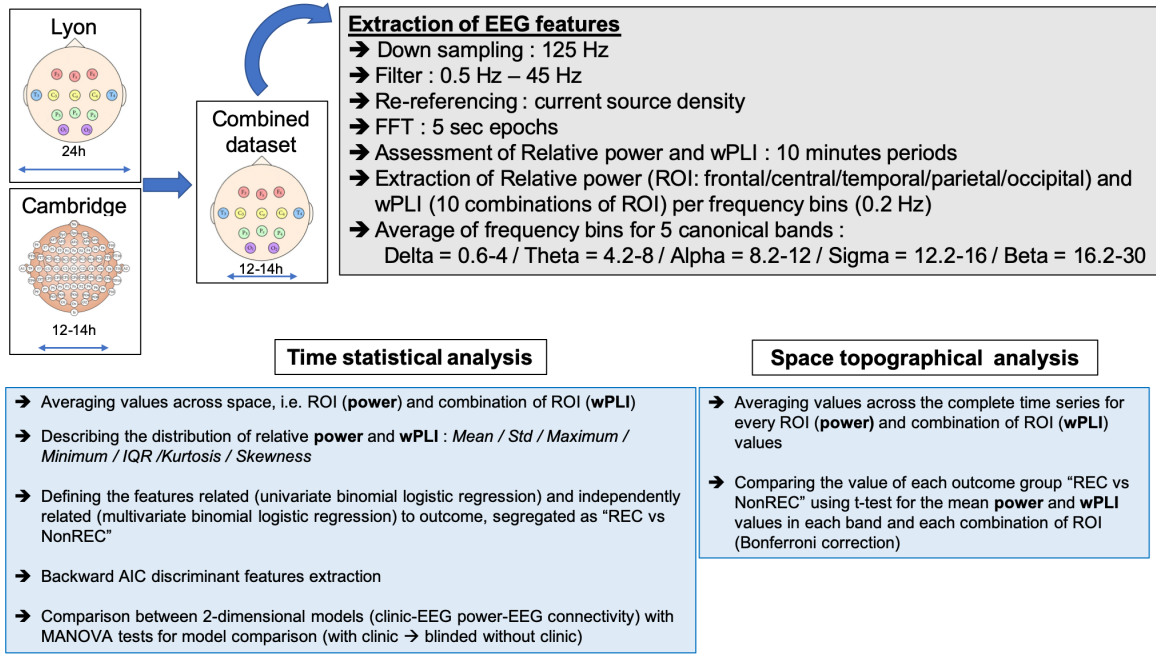


Figure 2: Illustration of the centre-effect on age-dependant recovery.

The centre-effect on the age at inclusion is non-significant ($p = 0.256$). The effect of age is absolute in one centre (no recovery after 65 years) but the effect resists in the complete population ($p = 0.00398$) and to a multivariate analysis (centre: $p = 0.256$; age: $p = 0.006$ in binary GLM).

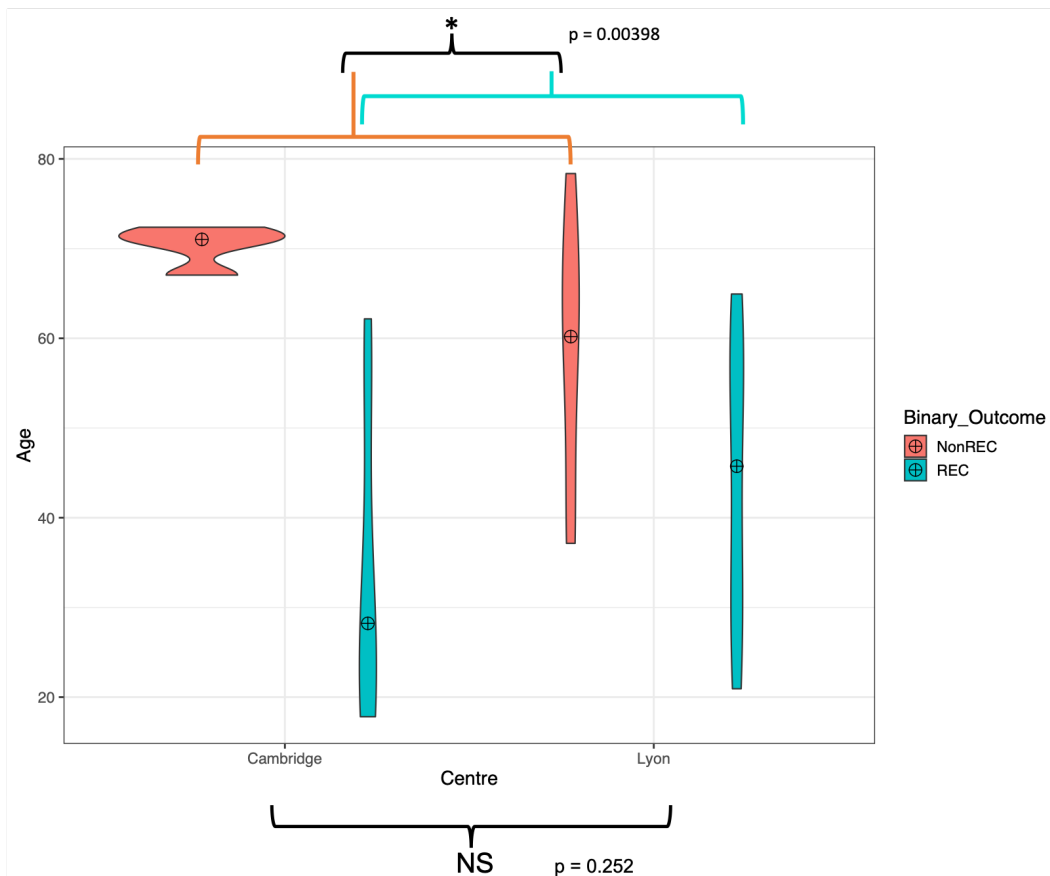


Figure 3: Time analysis: population-level comparison according to outcome for every EEG metrics after collapsing the spatial dimension in a unique curve of power/wPLI values.

Each box plot represents the individual values extracted from the distribution analysis for EEG-power (left side) and EEG-connectivity (right side) fluctuations (from top to bottom: central values, dispersion measures, extreme values and shape of distribution).

* for the metrics significant in univariate analysis; ‡ for the metrics selected in the final model (see Table 1).

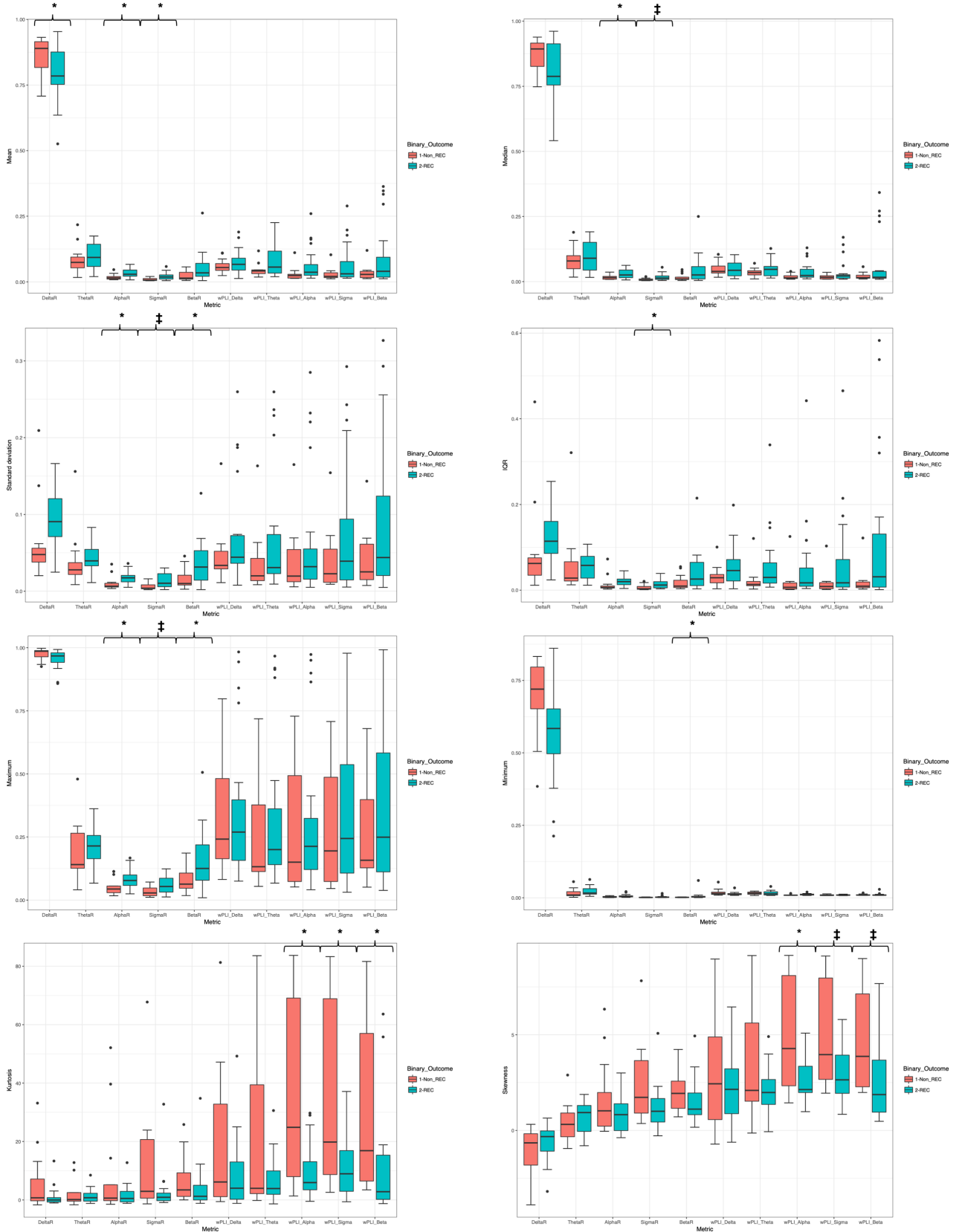


Figure 4: Time analysis: individual illustrations of connectivity from each outcome group.

One patient from Lyon with an unfavourable outcome (in blue on the left column presenting the mean connectivity values per band; middle column for spatial details) presents a non-fluctuating pattern. One patient from Cambridge with a favourable outcome (in orange on the left column; right column for spatial details) presents a highly fluctuating pattern with an overall higher connectivity and more spatial differences when the connectivity is increased for the high frequencies (red arrows).



Figure 5: Time analysis: Segregation of the patients according to outcome.

Based on the selected metrics (Table 1), the best associations of metrics are presented (see Table 2).

The within-group combinations (from top to bottom: clinic, EEG-power and EEG-connectivity) are on the left.

The most accurate inter-group combinations are on the right.

The MANOVA p-values for each comparison are significant but only the associations indicated by red frames includes only blinded EEG metrics.

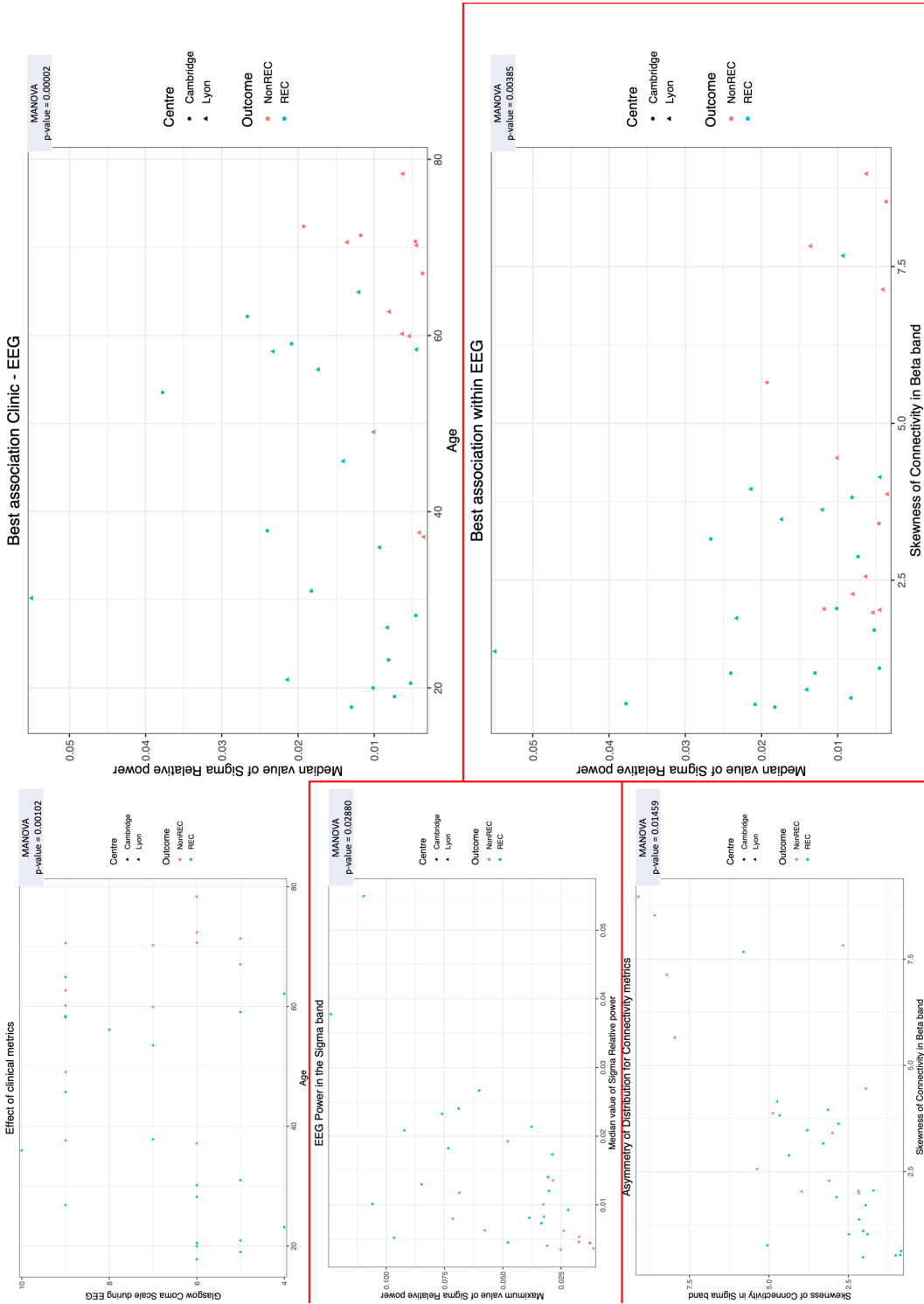
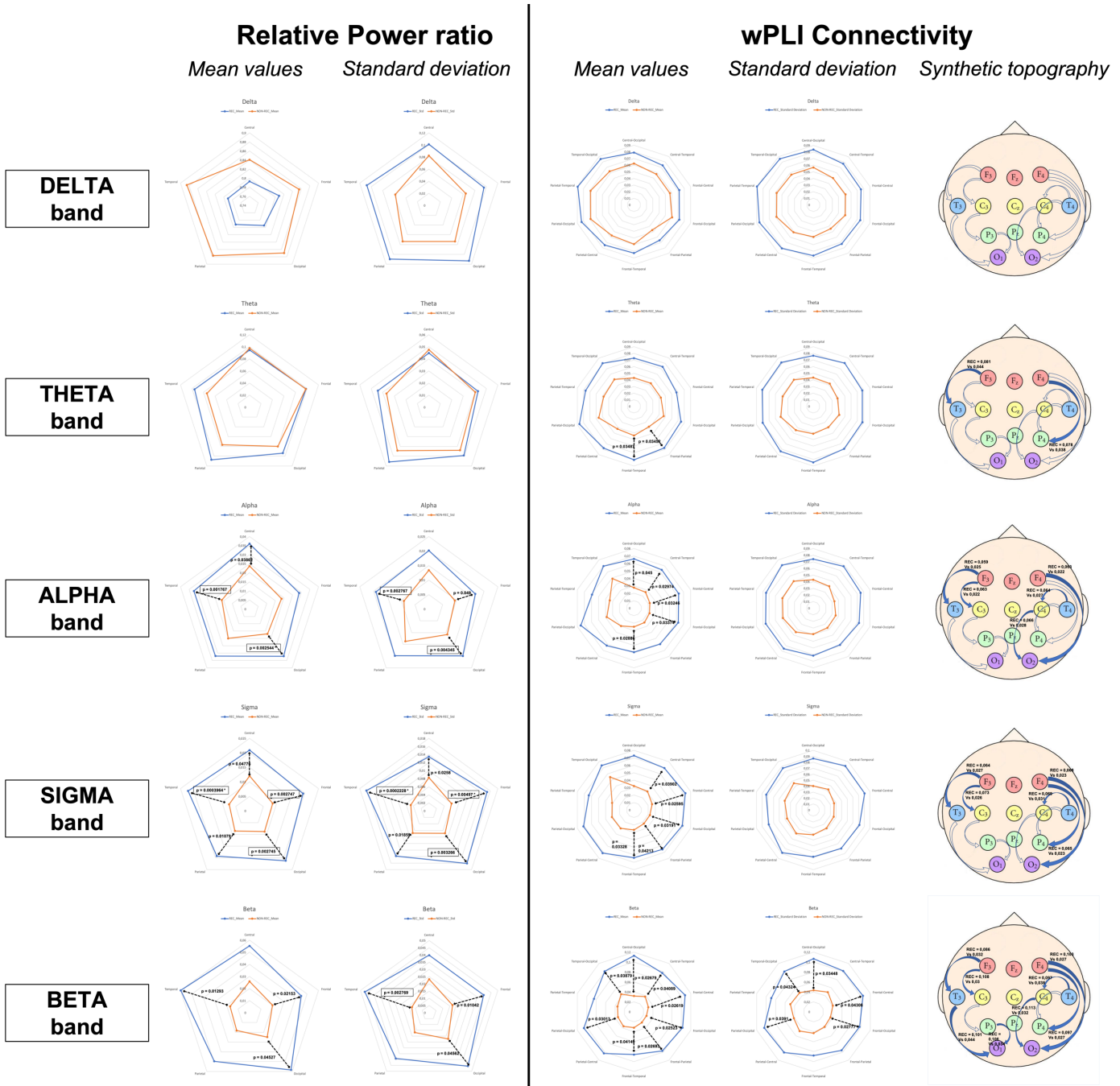


Figure 6: Spatial analysis of power (ROI) and connectivity (combinations of ROI) according to spectral bands and outcome group.

Most outcome-related differences are observed in the Alpha, Sigma and Beta bands with both a higher power and higher connectivity among patients with a favourable outcome. This difference is notably significant after Bonferroni-correction for frontal, occipital and temporal Sigma power mean and standard deviation values. The difference in frontal mean connectivity is progressively more widespread for increasing frequency bands (from Theta to Beta) and it systematically concerns the fronto-temporal connectivity. There is a higher magnitude of connectivity fluctuation in the Beta band for patients with a favourable outcome. Only significant p -value ($p < 0.05$) are indicated. The significant corrected p -values are framed.



3. Discussion générale

A.Synthèse générale

1) Synthèse par dimensions

a. Comment intégrer une approche holistique sans la dénaturer ?

La question qui se pose quand on conçoit une mesure la plus proche possible des données réelles est celle-là : comment interpréter le réel sans se borner à le décrire ? Ou pourquoi n'y a-t-il pas d'intérêt à répliquer la complexité *in silico*, quand on ne sait déjà par l'appréhender *in vivo* ?

La question a été récemment posée pour questionner le gigantisme des approches de simulations cérébrales à grandes échelles comme le *Human Brain Project* (<https://www.theatlantic.com/science/archive/2019/07/ten-years-human-brain-project-simulation-markram-ted-talk/594493/>), faisant ensuite le lien avec la théorie de l'embodiment :

Even if it could scale up to human-size in time, why should it? "Now you'd have a brain in a computer, and before you had a brain in a skull," Lindsay says. "What does that tell you?" (...) That is: It takes in information about the world, and it moves human and animal bodies, which then influence that world. How much would we really learn from a disembodied brain in a virtual jar, which isn't connected to eyes, ears, or limbs?

A une échelle beaucoup plus modeste, la question a pu se poser pour notre étude : sans simplification permettant une interprétation unifiée et compréhensible dans une dimension cognitive proche de la nôtre, il serait simplement vain d'enregistrer avec la finesse temporelle la plus grande ces intrications d'interdépendance les plus subtiles. Faute de grille de lecture, ces mesures ne nous enseigneraient rien des phénomènes enregistrés car ils demeureraient inaudibles pour notre entendement.

Il nous a donc fallu réduire successivement chacune des dimensions d'analyse en conservant l'originalité de leur information et en minimisant leur redondance. Ou bien, dans l'hypothèse d'une redondance attendue entre des paramètres proches mais dont on veut tester la valeur respective, se préparer à les classer pour les sélectionner en tant qu'attributs discriminants. Discriminants en ce que les paramètres élus maximiseraient (malgré leur faible dimension : une valeur unique d'entropie de long-terme, par exemple) la plus grande subtilité de leur richesse mathématique. L'exemple le plus facile à appréhender et le plus évident dans nos résultats réside dans la très faible pertinence de l'étude des moyennes. La moyenne est construite pour envisager le jeu de données moyenné comme un tout alors que se sont les parties qui sont les plus probables corrélats de l'hétérogénéité du réel, d'une manière générale mais *a*

fortiori pour l'étude d'une atteinte complexe car hétérogène – par la pathogénicité des lésions cérébrales – et qui touche un système complexe par excellence : le cerveau humain.

En suivant les dimensions explicitées dans la Figure 14, nous allons donc orienter cette première partie de la discussion vers les motifs, les outils et les résultats de l'étude de chaque dimension : la synthèse temporelle, la synthèse spatiale, la synthèse multimodale et enfin la synthèse anatomo-clinique.

b. La synthèse temporelle

La prise en compte de la durée dans la littérature

Jusqu'à ce jour, l'intégration de données à l'échelle de plusieurs heures ^{62, 94, 272, 282, 336, 338, 340, 342, 350, 352, 364} ou de la journée ^{87, 188, 281, 299, 339, 341, 347-349, 353, 358} a été faite sur la seule dimension EEG. Dans quelques cas, la dimension comportementale a été acquise mais sous utilisée par défaut de concept proposant une véritable étude de la dissociation entre les dimensions, soit parce qu'elles n'ont même pas été analysées en propre⁶², soit par défaut de qualité des données, avec jusqu'à 62% de perte de l'information comportementale pour les données nocturnes^{87, 188}. Cela ne permettait donc pas de comparer nos données avec des études multimodales équivalentes.

Enfin, exceptionnellement des acquisitions ont été faites sur plus de 24h dans le cas de paramètres dont l'acquisition est automatisée et robuste malgré la durée du signal (au contraire de l'EEG en continu). Cela a pu être justifié pour obtenir une meilleure significativité statistique, comme pour l'étude de la température sur 7 jours³⁷³, ou comme l'actimétrie prolongée pour des patients chroniques¹²⁴ ou pour l'étude longitudinale en sortie des troubles de conscience⁸⁹.

Il faut préciser ici que l'évolution des impédances de l'EEG prolongé est une limite majeure des études polysomnographiques. Malgré l'utilisation des techniques de mise en place issue de l'expérience des vidéo EEG pour bilan d'épilepsie sur plusieurs jours (préparation cutanée puis pâte-contact puis colle spécifique), nous ne pouvons pas vérifier dans notre étude directement les impédances car cela aurait autant de fois interrompu les fichiers d'enregistrement EEG.

Apport de l'étude des 24h

Comme nous l'avons vu dans l'Article N°1, en particulier dans le tableau de la figure 2, l'analyse de 24h de l'EEG (*long-term*) intègre en elle-même des métriques qui sont calculés sur une échelle plus courte de l'EEG (*short-term*). On constate ainsi que les métriques d'EEG ne sont pas toutes utilisées de manière identique pour la caractérisation des facteurs dans l'analyse data-driven. Il existe une surreprésentation des *features* spectrales (plus nombreuses aussi dans l'absolu) et liées à la variabilité spatiale. Les données issues de la complexité (1 occurrence

pour 3 *features*) étaient moins utilisées aussi en relatif par rapport à la variabilité inter-électrode (3 occurrences pour 4 *features*).

A l'échelle de long terme, le résultat temporel le plus notable est la constance, pour toutes les analyses EEG (spectre, complexité, signal brut, variabilité spatiale de l'Article N°1 et connectivité de l'Article N°4), avec plusieurs méthodes et plusieurs populations (confirmation par l'Article N°4) que les valeurs moyennes sur 24h n'ont aucune valeur prédictive de l'évolution. Toutes les métriques associées au pronostic définissent l'existence, l'amplitude, les rythmes (Article N°1) ou la forme de la distribution (Article N°4) des fluctuations. Des différences entre les moyennes existent (comme pour la moyenne ou les médianes de la puissance relative du Delta, de l'Alpha et du Sigma) mais elles ne sont en général pas discriminantes par comparaison à d'autres métriques et ne sont pas sélectionnées dans les modèles. Ce point permet de repousser l'hypothèse qu'un simple EEG standard de 10 ou 30 minutes pourrait fournir l'ensemble des informations donc nous disposons ici.

Seule exception à ce cadre : la médiane de la puissance relative de la bande Sigma, qui pourrait être un reflet très général de la quantité de *Spindles* générés et donc une approximation moyenne de la fonctionnalité thalamo-corticale. Elle est aussi efficace que des marqueurs de fluctuations pour identifier les patients qui vont bien évoluer (Article N°4). C'est une des seules occurrences (qui n'a pu être mise en évidence que grâce à une puissance supérieure et dans une analyse dédiée centrée sur la question des *Spindles*) qu'un paramètre définissant l'analyse de court terme égale en valeur prédictive les marqueurs de long terme issus des données de 24h et interprétés comme indices de fonctionnalité des promoteurs sous-corticaux des cycles. Toutefois, cette médiane plus haute est aussi associée à un maximum plus élevé dans cette bande pour les patients ayant une bonne évolution, ce qui laisserait penser que la médiane était augmentée du fait de ces valeurs extrêmes, les patients ayant le meilleur fonctionnement thalamo-cortical étant ceux qui parviennent à générer ponctuellement les plus fortes quantités de *Spindles* sur une période donnée de 10 minutes. Indirectement, cette valeur maximale serait reliée à l'amplitude la plus haute de la fluctuation qui pourrait entraîner la valeur médiane.

Le point fondamental qui est totalement relié à la dimension temporelle de long terme – et qui est même consubstantielle de ce choix méthodologique – est la dimension rythmique voire plus précisément circadienne (Article N°1). En effet, on peut envisager d'étudier des rythmes ultradiens dans les études sur une nuit qui ont été citées en introduction. Mais il n'y a pas d'autres solutions que d'avoir des données de 24h pour rechercher un rythme circadien. Or, de telles données ne sont pas si rares dans la littérature sur le coma, elles sont mêmes d'autant plus fréquentes que les études sont plus récentes. Toutefois, elles n'avaient jamais à ce jour fait l'objet d'une recherche systématique du caractère circadien des fluctuations pour tous les marqueurs. Quand elle s'en approche, la méthodologie ne permet pas de conclure sur ce point alors que nous avons pu constater qu'il s'agissait d'un résultat puissant. Il faut néanmoins

reconnaître qu'il l'est d'autant plus que l'analyse est multimodale pour reconnaître le caractère congruent des cycles.

Quant à la caractéristique pseudo-ultradienne qui a été mise en avant par notre étude *data-driven* (Article N°1), elle peut se résumer ainsi : plus les cycles des variables sont amples et prédictibles, plus il y a de chance que les patients se rapprochent de leur condition physiologique ou des conditions de la bonne évolution.

Analyse des fluctuations plutôt que des moyennes, analyse du caractère circadien, description de la régularité du *pattern* sont les trois apports majeurs de l'étude de long terme de ces EEG. Pour certaines d'entre elles, une analyse sur une plus courte durée peut être proposée et garder une partie de sa pertinence : c'est ce que nous avons fait pour les modulations sur une nuit des bandes de puissances et de la connectivité fonctionnelle (Article N°4). Malgré ce temps réduit, les fluctuations gardaient tout leur intérêt (pour décrire la forme de la distribution de la connectivité dans les bandes hautes par exemple) mais nous étions coupés de toute lecture circadienne.

Histoire naturelle du coma

Pour les informations individuelles issues des éléments chronologiques, il faut mettre en avant l'importance des délais de l'acquisition pour interpréter la valeur sémiologique des fluctuations. Ce point permet de comprendre pourquoi ce qui a été dit dans les populations de patients chroniques n'est pas nécessairement confirmé dans notre étude, en particulier sur la base de l'étude longitudinale de deux cas sans récupération et du cas du patient chronique en état « UWS/VS ».

Le premier patient ayant eu une étude longitudinale (à 4 mois d'intervalle) a fourni des informations uniques par son changement de groupe comportemental (passage d'un coma complet sans aucune ouverture des yeux à un état UWS/VS puis MCS/CMS lors de la dernière étude biologique). De fait, on note dans le premier changement d'état une modification majeure de l'analyse comportementale sur 24h avec un aspect de rythme circadien très pathologique initialement puisque généré par une seule période de quelques minutes de changement de rythme pour du Theta soutenu. Cet aspect circadien atypique disparaît totalement lors de l'EEG ultérieur avec un aspect de grande variabilité de cours terme qui ne s'organise jamais en rythme circadien normal ou pathologique ou ultradien (Article N°1). D'un point de vue biologique, il n'apparaît alors pas encore de reprise du cycle de mélatonine ou de cortisol et il faut attendre un 3^{ème} enregistrement (Article N°3) pour observer le retour du rythme biologique, en décalage par rapport à l'augmentation des fluctuations des autres dimensions.

Chez le second patient, l'évolution comportementale et neurophysiologique n'est pas aussi évidente que la correction rapide de ses rythmes circadiens biologiques (Article N°3). En effet, alors qu'il évolue comportementalement vers des signes d'état MCS/CMS, il reste dans le

même groupe de patient ayant une hétérogénéité de leur rythme circadien, sans rejoindre le groupe de bon pronostic (Article N°1).

Dans le temps de cette évolution longitudinale, la corrélation entre ouverture des yeux et EEG se normalise pour les deux patients sans que cela soit de bon pronostic fonctionnel vu leur évolution (Article N°2). Tout se passe donc comme si la reprise circadienne des rythmes hormonaux et la corrélation retrouvée entre le comportement et la puissance dominante de l'EEG étaient, chez eux, un marqueur sensible de retour à l'état MCS/CMS. Cependant, l'absence de récupération des autres rythmes resterait un facteur de mauvaise pronostic fonctionnel avec une bonne valeur prédictive négative.

c. La synthèse spatiale

La variabilité inter-électrode

Elle a été mesurée selon les 4 bandes canoniques sur 24h pour les rythmes circadiens ou ultradiens (Article N°1 en conservant la dimension temporelle) et pour l'association avec les autres dimensions (Article N°2 en perdant la dimension temporelle). Dans chaque cas, ce paramètre est apparu comme déterminant en particulier pour la variabilité spatiale dans les bandes Delta et Alpha qui sont particulièrement associées aux autres dimensions (comportement et *nursing*, Article N°2) alors que les variabilités dans les bandes Alpha et Beta sont indispensables pour réaliser la caractérisation de la normalité circadienne (Article N°1).

De plus, cette variabilité spatiale apparaît comme discriminante pour 4 des 5 facteurs étudiés en analyse *data-driven* (Article N°1) : présenter un trouble de conscience, avoir un rythme circadien comportemental ou biologique et avoir une évolution favorable était toujours mieux prédit par une association de paramètres comprenant une ou deux métriques de variabilité spatiale. Ces associations suivaient une règle commune : plus les fluctuations de cette variabilité étaient facilement identifiables, plus les patients avaient un état proche de la norme physiologique (sauf pour le fait de présenter un trouble de conscience : dans ce cas on constatait que les sujets sains présentaient encore plus de fluctuations de cette variabilité spatiale).

Toutefois, les limites de l'interprétation de ces métriques sont intrinsèques à leur grande simplicité computationnelle : elles renseignent s'il se passe quelque chose de différent entre les bandes mais contrairement aux métriques de connectivité entre des sources, elles ne disent pas où se passent les variations sur le scalp et en quoi elles indiquent une modification de la connectivité fonctionnelle ou effective.

Répartition topographique des puissances

Dans l'Article N°4, les différences locales de puissances associées au pronostic concernent les fréquences rapides (sans aucun effet sur le Theta ou le Delta). La puissance dans ces bandes est en particulier supérieure en moyennant les données des sources bilatérales pour les régions

d'intérêt temporales et occipitales (pour les 3 fréquences rapides) mais aussi centrales (Alpha-Sigma) et frontales (Sigma-Beta). Pour la bande Sigma, l'effet de l'évolution est tellement puissant qu'il perd sa spécificité spatiale. L'amplitude de l'effet reste néanmoins plus importante pour les régions d'intérêt temporales, occipitales et frontales de sorte que les différences résistent à une correction de Bonferroni.

La connectivité fonctionnelle de basse densité

Elle a pu être analysée avec une plus grande puissance dans l'Article N°4 du fait du double recrutement dans les deux centres de Lyon et Cambridge. En théorie, elle autorise une interprétation plus indépendante des risques d'artéfact car la métrique de dwPLI est construite pour être moins sensible à toutes les modifications du signal qui sont en parfaite phase les unes avec les autres (comme les artéfacts ou les effets du volume de conduction²⁸⁴).

La première analyse de l'Article N°4 n'apporte pas plus d'information spatiale car nous avons d'abord fusionné les régions d'intérêt pour évaluer la fluctuation globale, par analogie avec les analyses précédentes (Article N°1). Tout au plus pouvons-nous confirmer que les fluctuations de la variabilité spatiale sont bien associées, avec d'autres métriques et dans une autre population, à une hétérogénéité des valeurs de connectivité moyenne plus importante chez les patients ayant une bonne évolution. Cela s'exprime par une distribution de la connectivité en hautes fréquences (Beta et Sigma) plus centrée autour de la médiane (*kurtosis* élevé) et avec une forte asymétrie des valeurs restantes (*skewness* élevée), pour les patients ayant une mauvaise évolution. Ce résultat pourrait être mis en rapport avec l'existence d'un faible répertoire, très pathologique, de connectivité possible dans ces fréquences. Les patients ayant les lésions les plus graves et de plus mauvais pronostic auraient tendance à ne générer de connectivité fonctionnelle que sur une bande et à ne pas pouvoir moduler cette connectivité dans les deux sens (vers une augmentation ou vers une diminution de cette connectivité de bande). En d'autres termes, ils ne peuvent que générer une connectivité stéréotypée ou un mode dégradé allant dans le même sens, sans pouvoir mettre en jeu une riche gamme de communication.

Quand on considère les régions d'intérêt séparément, on constate, d'une manière générale, que la différence de connectivité en fonction du pronostic est progressivement croissante pour les plus hautes fréquences, du Theta au Beta. Cette différence n'existe pas pour le Delta alors qu'elle est presque générale dans toutes les paires de régions d'intérêt dans le Beta.

Dans le détail, on observe que c'est en **fronto-temporal** que la connectivité est la plus souvent mise en évidence comme étant supérieure dans le groupe de bon pronostic puisqu'elle est observée les bandes Theta-Alpha-Sigma-Beta.

Pour la **connectivité fronto-pariétale**, elle concerne les bandes Theta-Sigma-Beta.

Pour la connectivité **fronto-occipitale**, **fronto-centrale** et **temporo-centrale**, elle concerne les bandes Alpha-Sigma-Beta.

Pour la connectivité **centro-occipitale**, elle concerne les bandes Alpha-Beta.

La connectivité de la bande Beta est la plus largement répartie puisqu'elle concerne aussi des associations de régions d'intérêt qui n'ont pas de connectivité dans d'autres bandes, comme en **temporo-occipital** et en **pariéto-occipital**. Enfin, il n'y a pas de différence pour la connectivité **centro-pariétale** et **temporo-pariétale**.

A notre connaissance, il n'y a pas eu d'étude comparable permettant de savoir quelles sont les connectivités à longue distance qui persistent de manière spécifique sur une assez longue durée pour que la différence soit significative (sans régression à la moyenne de la connectivité avec l'accumulation des périodes). On peut néanmoins constater que le *hub* frontal classiquement attendu dans la théorie du GNW est en effet présent dans 13 des 50 possibilités de connexion attendues (toutes bandes confondues). Les autres régions d'intérêt, présentées de manière décroissante sont : 8 occurrences pour les régions d'intérêt centrales et temporales, 7 occurrences pour la région d'intérêt occipitale et 4 pour la région d'intérêt pariétale. Ces données pourraient fournir des arguments pour affirmer que la stabilité dans le temps d'un *pattern* de connectivité serait associée à un respect des structures profondes assurant leur mise en relation. La topographie de ce *pattern* n'est pas triviale car il implique une connectivité à longue distance incluant des structures du GWN^{41, 43} bien que la connectivité fronto-pariétale stricte ne soit pas la plus prééminente. Il semble par contre que la connectivité entre la région frontale et les autres régions de manière plus globale soit au premier plan.

Le nécessaire respect fonctionnel des régions diencéphaliques que sous-tendrait ce résultat, comme condition d'une bonne mise en synchronisation de ces réseaux distribués⁴⁵ serait par ailleurs prouvé par les fluctuations mises en évidence dans tous les résultats de la thèse et par la très forte représentation de la bande Sigma – en puissance et en connectivité – pour le groupe des patients ayant à la fois une bonne évolution et le *pattern* de connectivité le plus favorable.

L'absence d'association au pronostic de la connectivité dans la bande Delta, alors qu'elle est très riche en artéfact dans ce contexte d'acquisition et peu sujette à une connectivité fonctionnelle, tend à confirmer que les mesures de connectivité observées ne sont pas liées au hasard ou à des défauts de l'analyse. Alternativement, si de tels défauts existaient, ils seraient répartis de manière homogène entre les groupes évolutifs et ne viennent pas induire des corrélations fallacieuses.

d. La synthèse multimodale

La multimodalité n'est vraiment intégrée que dans deux cas : lors de l'analyse de la congruence entre la présence des rythmes circadiens (Article N°1) et dans les corrélations directes entre toute les dimensions (Article N°2).

Dans le premier cas, l'interprétation est assez simple : soit toutes les dimensions analysées vont dans le même sens, et on peut en tirer une valeur pronostique, qui est favorable. Soit on se trouve dans le marais de l'hétérogénéité ou l'absence des rythmes circadiens normaux, avec des nouveaux rythmes circadiens ou ultradiens qui émergent. Et dans ce cas, on ne peut rien faire que suspendre son jugement car toutes les évolutions sont possibles, sauf pour de très rares *patterns* circadiens *de novo* de l'EEG qui semblent de bon pronostic (fluctuation de la fréquence dominante de l'Alpha par exemple). Et pour cela, il n'y a pas besoin de multimodalité.

Dans le second cas, l'interprétation est plus difficile car elle repose sur les deux schémas suivants (Figure 18 et Figure 19), qui résument les comparaisons entre les dimensions d'analyses qui ont été conduites dans l'Article N°2. On y constate que les corrélations entre la dimension neurophysiologique et les dimensions comportement/environnement ont été les plus fréquemment rencontrées : elles sont en particulier spécifiques de l'analyse spectrale et elles peuvent résister à une analyse individuelle. Le lien le plus net concerne la baisse de la puissance dominante du spectre qui est observée lors de l'ouverture des yeux de manière plus probable quand les patients sont appelés à se réveiller.

La variabilité spatiale joue également un rôle important dans la comparaison multimodale car c'est le paramètre qui, pour les bandes Delta et Alpha, est à la fois positivement corrélé à l'ouverture des yeux et au *nursing* chez les patients dont le pronostic est favorable. La plupart des marqueurs de l'analyse spectrale montrent également une corrélation positive avec le Delta et négative avec les fréquences hautes chez les patients qui évoluent favorablement, ce qui serait un signe de réactivité paradoxale de long-terme.

Pour les autres paramètres EEG, l'effet du pronostic à l'échelle des corrélations de groupe est constant mais sans pertinence à l'échelle individuelle. C'est également le cas pour la corrélation entre les variations de son et le comportement. Par contre, l'effet du *nursing* sur le comportement n'est pas spécifique de l'évolution car il pourrait être lié à une plus forte modulation des centres du tronc cérébral, même les plus lésés, donc même chez les patients les plus à risque de ne pas se réveiller. Ce n'est donc pas un marqueur pronostic pertinent.

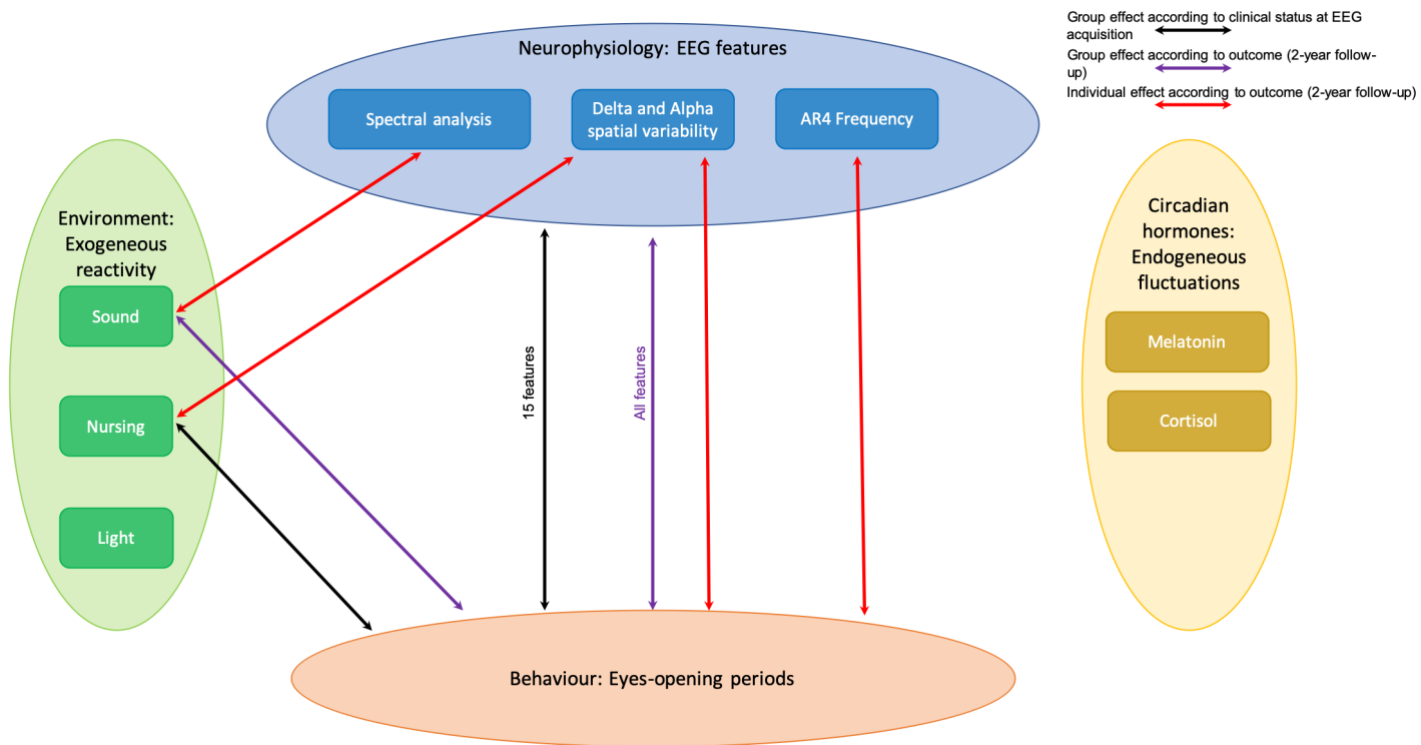


Figure 18 : Synthèse des données de l'Article N°2 illustrant les comparaisons entre 2 dimensions significatives et le cadre de leur significativité (groupe complet, groupe avec effet de l'évolution ou individuel avec effet de l'évolution).

Les corrélations entre les paramètres biologiques et la lumière ne semblent pas pertinentes dans la recherche de corrélation à deux dimensions. La situation est différente quand on considère la recherche multidimensionnelle des déterminants des modulations spectrales et comportementales.

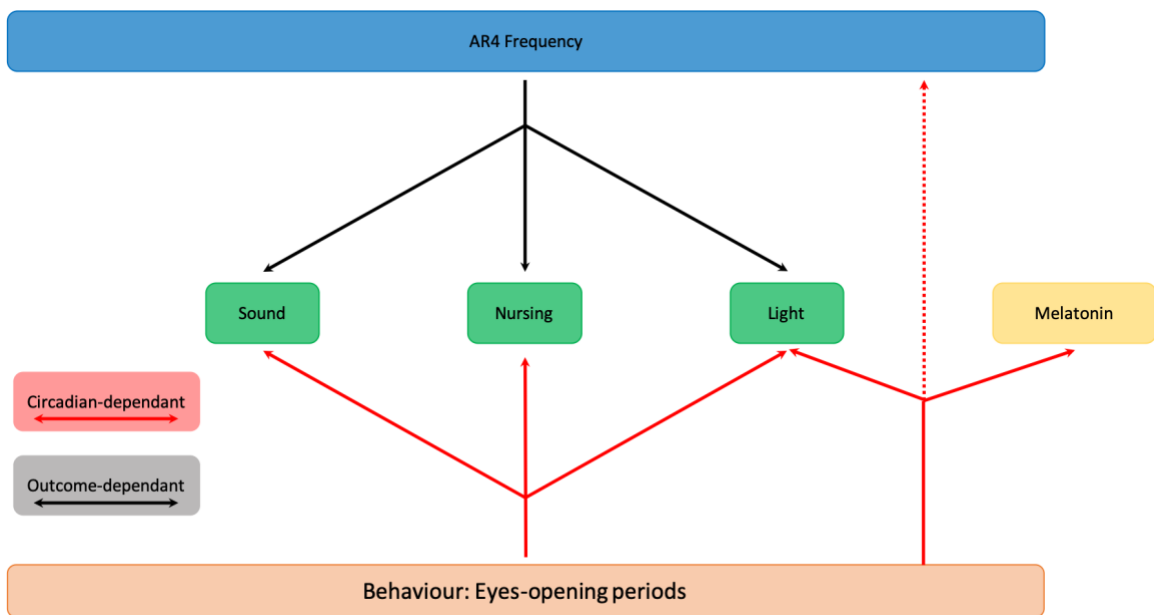


Figure 19 : Synthèse des données de l'Article N°2 illustrant les comparaisons multidimensionnelles, soit pour la réactivité à l'environnement de l'EEG et de l'ouverture des yeux, soit pour les déterminants du comportement en fonction des 3 autres dimensions.

On constate alors que la relation entre la réactivité de l'EEG et chacune des stimulations externes est à chaque fois paradoxale dans cette même population de patient ayant une évolution favorable. Au contraire, la prise en compte de la seule modification de l'ouverture des yeux semble être plus déterminée par les rythmes circadiens biologiques. C'est en fonction de ce facteur que la réactivité des yeux aux stimulations externes va être définie, avec des corrélations systématiquement positives pour les patients ayant un rythme circadien hormonal.

De ce fait, dans la recherche de la pondération maximale entre l'information clinique « yeux ouverts » et ses trois déterminants potentiels, il apparaît que les rythmes circadiens biologiques seraient associés à une plus forte « attraction » (mais de faible amplitude) par la lumière et la valeur de la mélatonine (i.e. sa valeur pour chaque période, indépendamment de son caractère circadien).

Enfin, cette analyse multimodale a surtout été l'occasion d'une étude novatrice du double effet d'un même perturbateur (en l'occurrence, le son dans nos résultats) sur le comportement et deux paramètres EEG, la puissance absolue de l'Alpha et la complexité (mesurée par le déterminisme, inversement corrélé à la complexité). Cela a permis de montrer que, d'une manière générale, et sans utiliser de comparaison en fonction de l'évolution, toute la population présente une réaction au son par la complexité et par l'augmentation de l'Alpha qui était proportionnelle à la réaction comportementale. De plus, cette mesure à trois niveaux de comparaison (EEG-comportemental-environnement) de l'Article N°2 permettait de recouper en partie l'autre comparaison à trois niveaux de l'Article N°1 puisque les mêmes patients pouvaient avoir la plus forte « double réaction » et dans le même temps la plus grande congruence entre leurs rythmes circadiens.

e. La synthèse anatomo-clinique

Elle permet d'intégrer la dimension spatiale de l'EEG, qui, malgré une densité faible, couvre l'ensemble du télencéphale. Mais pour l'interprétation complète et finale de l'intrication anatomique clinique, il faut considérer l'ensemble des mesures dans leur durée, leur espace et leur modalité.

L'échelle d'analyse de long-terme de l'EEG permet d'explorer de manière indirecte mais innovante et « à moins coût » une dimension de fluctuations de long-terme qui n'a que rarement été exploitée en dehors d'une analyse liée au sommeil et avec un caractère peu invasif par rapport aux études électrophysiologiques intracérébrales profondes faites chez l'animal pour démontrer les corrélats *gold standard* de chaque état du cycle veille-sommeil.

Faute de telles informations, on en revient à extrapoler – depuis la composition spectrale de l'EEG acquis grâce au reflet cortical des boucles thalamo-corticales – les modulations de ces boucles par un système complexe de rétrocontrôles multiples et redondants. Puisqu'aucune information profonde ne peut être mesurée directement, il n'y a que par un raisonnement

analogique que l'on peut parvenir à comprendre les perturbations de ces oscillations de long-terme comme étant le résultat, soit : i) de la *probable destruction des générateurs* (pour les patients sans rythmes qui ne récupèrent pas) ; ii) d'une *exceptionnelle inactivation fonctionnelle totale mais réversible* (chez les rares patients qui récupèrent malgré l'absence initiale de ces rythmes) ; iii) de la *préservation fonctionnelle pathologique* (chez les patients ayant statistiquement une bonne évolution alors qu'ils présentent un *pattern* de fluctuation de long terme avec de fortes amplitudes, une forte prédictibilité à l'échelle des 24 heures constituant un aspect pseudo-ultradien) ; iv) d'une *préservation fonctionnelle complète* (pour les patients ayant une bonne évolution quand ils présentent un *pattern* harmonieux de leur rythme circadien).

Cette dernière analyse constitue l'intégration anatomo-clinique ultime à l'échelle de cette thèse. Au total, pour avoir une harmonie entre les enregistrements EEG, comportementaux et des rythmes biologiques mesurés par les hormones circadiennes, il faut successivement :

1° **avoir des boucles thalamo-corticales** intègres assurant que la modulation se fera sur une caractéristique de l'EEG identique aux sujets sains (dont la *Detrended Fluctuation Analysis* et *Determinism*) et que cette intégrité soit assez largement répartie topographiquement pour qu'elle puisse concerner la variabilité spatiale de l'Alpha et du Beta.

2° que le **contrôle sous-cortical** de ces boucles soit en mesure de générer un rythme circadien. Le mode dégradé pourrait être la démonstration d'un rythme pseudo-ultradien montrant la fonctionnalité *a minima* des déterminants du *Flip-Flop model* (voir ci-dessous).

3° que les structures sous-corticales du tronc cérébral soient dans le même temps **capables de se projeter vers un effecteur voisin, les noyaux des releveurs des paupières du noyau du III du mésencéphale**, pour assurer la transmission de la même information « éveil » de manière homogène (par l'approche individuelle, Article N°1) et d'y être corrélée (par l'approche statistique, Article N°2), de sorte que les périodes d'ouverture et de fermeture des yeux puissent bien être, dans un nombre limité de cas, le reflet, non pas d'une boucle ponto-mésencéphalique d'éveil, mais le reflet moteur concomitant d'une activation télencéphalique diffuse.

4° que l'effet de la **réactivité soit homogène** pour que ces phénomènes neurophysiologiques et comportementaux apparaissent non seulement de manière congruente chez une même personne mais aussi en phase. Autrement dit, il faut que leur relation de dépendance ($A \Leftrightarrow B$) soit maintenue ou que leurs déterminants communs continuent à être perçus puis à être traités de manière similaire par les deux systèmes. De sorte que : $C \rightarrow A$ et $C \rightarrow B$. Ainsi, les sorties enregistrées apparaissent comme n'ayant pas de décalage de phase.

Dans cette thèse, la réactivité n'a pas été étudiée en termes de relation de phases entre les rythmes observés (circadiens ou plus rarement ultradiens), mais par des corrélations (Article N°2). Celui-ci a proposé une intégration multimodale fastidieuse mais indispensable pour

répondre à la question de la réactivité comme relation maintenue au monde (ou, pour parler comme Varela, de la relation *body-world*). Indirectement, la réactivité nous renseigne aussi sur les voies sensorielles et toutes les étapes de la transduction depuis les structures périphériques jusqu'en central (somessthésique cordonale postérieure et/ou spinothalamique pour certaines stimulations du *nursing* ; auditive depuis l'oreille interne jusqu'à la conduction du tronc cérébral, du thalamus jusqu'au cortex temporal). Enfin l'exploration visuelle est spécifique avec un trajet plus court puisque l'afférence circadienne ne passe pas par la voie visuelle primaire mais pas des afférences mélanopsinergiques directes vers le noyau supra-chiasmatique.

5° La dernière étape nécessaire à l'obtention du label de congruence ou d'harmonie entre les rythmes est celle de la **fonctionnalité biologique de la sécrétion de mélatonine et du cortisol**. Cela requière une intégrité fonctionnelle minimale du noyau supra-chiasmatique pour que le rythme soit généré, et de la (ou les) voie(s) efférente(s) vers la pinéale ne soi(en)t pas rompue(s), sans quoi une dissociation entre les rythmes circadiens des autres effecteurs (EEG ou comportement) et la biologie serait possible. Il s'agit donc d'une exploration indirecte de toute la région diencephalique, depuis l'hypothalamus jusqu'à la pinéale en passant par la commissure habénulaire et de tout le système sympathique passant par les relais du tronc cérébral jusqu'aux chaînes sympathiques de la moelle puis enfin le système sympathique périphérique. Pour le cortisol, une intégrité hypothalamo-hypophysaire suffit, ce qui peut expliquer les dissociations entre les deux hormones et donc la complémentarité de leur analyse, que nous avons utilisée dans notre étude, puisque le caractère circadien d'une seule hormone suffisait à scorer le paramètre comme présent.

2) Comparaison aux autres études à valeur pronostique

Représentativité de la population

Grâce à l'introduction de paramètres neurophysiologiques issus des bilans de réveil (Article N°1, Figure 3), nous pouvons constater qu'aucun patient n'avait d'abolition bilatérale des réponses corticales pour les deux modalités sensorielles (auditives et somesthésiques). La présence d'une réponse N100 a été mise en évidence chez 11/18 patients, une réponse corticale tardive ou cognitive a été mise en évidence chez 9/18 patients aigus. Cela constitue la population habituelle de notre centre, qui a historiquement une culture de la réalisation systématique de ces bilans. Ce qui est moins classiques est la faible valeur prédictive de ces bilans. Il est probable que la population ait été sélectionnée comme un sous-groupe au pronostic particulièrement incertain malgré la réalisation du bilan. En absence d'évolution après la réalisation des potentiels évoqués, il est probable que les malades ayant l'évolution la moins bien expliquée par le contexte aient été proposés pour l'étude.

Cela pourrait aussi rendre compte du délai moyen de réalisation de l'étude assez long, qui était de 25 jours par rapport au début de la maladie (entre 7 et 59 jours) et de 18 jours en moyenne par rapport à l'arrêt des sédations (entre 7 et 40 jours), bien que les patients étaient encore intubés à cette date, ce qui permet de les considérer encore dans la phase (sub-)aiguë de la prise en charge.

Les études à valeur pronostique avec sommeil et rythmes circadiens

Beaucoup de ces études ont exploré la valeur spécifique des *Spindles*, qui n'a pas été le cœur de notre thèse sauf dans l'article N°4 avec la bande Sigma.

On constate en effet que leur exploitation dans la littérature est assez mûre pour être translatée dans des scores accessibles à des équipes non spécialisées. Par exemple, dans une étude composite associant des marqueurs cliniques et neurophysiologiques multimodaux assez simples³⁸⁷, la présence de *Spindles* faisait partie des 5 paramètres cliniques et neurophysiologiques qui permettaient de prédire l'évolution favorable à un an dans une population de 56 patients qui était dans un état de UWS/VS à moins de 3 mois du coma. Les autres paramètres les plus discriminants étant la réponse N20, la réactivité de l'EEG, la réponse motrice du GCS et l'étiologie. Grâce au score qui en était dérivé (de 0 à 5), les auteurs proposent qu'avec un *Cut-off* à 3, la valeur prédictive positive de réveil était de 80% et la valeur prédictive négative était de 90%. Toutefois, comme pour les outils neurophysiologiques, l'ambiguïté de ce score tient à l'inclusion des patients MCS/CMS tardifs dans la bonne évolution.

En dehors de ce cadre, les études anciennes ou plus récentes ne donnent que peu d'outils de comparaison pertinents car elles concernent essentiellement des patients chroniques chez lesquels la probabilité d'évolution est faible.

En ce qui concerne la phase aiguë du coma, les données restent fragmentaires et ne permettent pas de proposer une valeur pronostique claire, en dehors de l'occurrence rare des *Spindle-coma*¹⁴. Quelques études ont retrouvé une valeur prédictive de bonne évolution à la phase aiguë ou subaiguë^{338, 339, 352, 362}.

A la phase chronique, la plupart des *patterns* compatibles avec du sommeil ont pu être observés chez des patients restant stables dans l'absence de réveil durant plusieurs années. En cas d'évolution, celle-ci ne soit pas prédite par les marqueurs de sommeil^{341, 348, 349}. Seule la présence de *Spindles* pouvait avoir une valeur pour une bonne évolution tardive³⁴¹. Cette valeur des *Spindles* n'était toutefois pas systématique chez tous les auteurs³⁵⁸. Une telle valeur prédictive serait en conformité avec les résultats préliminaires de l'Article N°4, centré sur la valeur de puissance et de connectivité de la bande Sigma.

Pour les figures de sommeil, et possiblement les cycles en général, il ne semble pas avoir de valeur prédictive positive reconnue comme nous l'avons constaté dans cette thèse. Isono et al. ont constaté que, quelle que soit la corrélation entre les yeux et l'EEG (coma chronique ou

authentique UWS/VS) en absence de toute figure de sommeil, il n'y avait aucun cas d'évolution à 1 an donc pas d'intérêt pronostic défini dans la phase aiguë³⁵³. Le même constat (pas de valeur pronostique liée au sommeil puisque présent dans 100% des cas) avait déjà été fait précédemment pour la présence de sommeil³⁴⁷.

De même, certains auteurs n'ont pas retrouvé de valeur prédictive associée au *pattern* de sommeil mais ont pu constater que l'absence totale de tout type de sommeil était de mauvais pronostic³⁵².

Enfin, en terme de comparaison de prévalence de nos patterns de très bon pronostic (Article N°1), nous pouvons comparé nos résultats avec la prédiction de la récupération d'une *Covert consciousness*²⁸¹. Dans ce travail, on constatait comme dans notre propre étude qu'il y a très peu de cas ayant en même temps un rythme de fond, des fluctuations normales incluant des *Spindles* et un succès de l'essai de l'IRM fonctionnelle d'activation (4 patients sur 26 dans ce sous-groupe).

Ce manque de sensibilité a été retrouvé dans notre étude (Article N°1, Table 1) dans laquelle nous avons également très peu de cas qui présentaient un caractère harmonieux et circadien des rythmes. Mais la valeur prédictive positive était absolue, ce qui compense la non-significativité des tests statistiques non-paramétriques.

B. Interprétation générale

Dans toute l'introduction, nous avons choisi d'utiliser la terminologie clinique classique, celle qui a cours dans tous les milieux médicaux qui traitent au quotidien des patients dans le coma, dans des états de post-coma ou de réveil partiel. Bref, nous avons évoqué les « troubles de conscience », sur la seule base du comportement, car c'est le seul élément disponible *hic et nunc*. Et c'est aussi le seul élément sur la base duquel il est aisé de communiquer avec les familles puisque nous le partageons, à notre subjectivité différentielle près.

Or, nous pouvons à présent – nous le devons, même – faire un pas de côté de la *praxis* à la *gnosis*. Car nous savons que, faisant ainsi, nous ne sommes pas nécessairement dans le vrai. Car nos sens nous trompent (parfois). Pour mesurer régulièrement à quel point, nous pouvons accumuler les éléments à charge contre notre jugement : tel patient « ne fait rien » mais il a un EEG réactif, des réponses corticales préservées, et même des réponses cognitives passives – admettons même qu'il puisse avoir une PCI haute. Pas de quoi contredire les sceptiques qui auront raison de dire que cela ne constitue pas des signes de conscience. Pas de signes de *Overt A-consciousness*, pourrions-nous préciser. Au-delà est la *terra incognita* de ce que l'on pourrait dénommer les « **troubles supposés de conscience** ». Ils ont été déjà explorés par les protocoles actifs d'évaluation de la conscience, ce qui a déjà pu amener à considérer une nouvelle classe de patients (par exemple les classes 4a de la classification récemment proposée⁴). Nous pouvons les appeler *Covert A-conscious* quand ils sont capables de manipuler assez de facultés cognitives et attentionnelles pour répondre aussi bien avec les outils neurophysiologiques de manipulation cognitive complexe qu'avec le comportement. Avec le plateau technique adéquat, cette catégorie permet de vérifier par l'exemple que l'opinion clinique permise par nos sens nous trompe, que ce soit par une remise en cause avec des outils ponctuels en IRM³⁷, par des métriques plus simples²⁸¹ ou par un traitement complexe de données simples à acquérir au lit du patient³⁶. Le terme de *cognitive motor dissociation* semblent être le plus adapté pour évoquer ces cas limites³⁶.

Nous pourrions ensuite dépasser les présupposés légitimes de cette classification, et faire le lien avec la discussion sur les formes de conscience du début de la discussion, pour proposer que les classes 3a et 3b⁴ correspondant à des preuves respectivement paracliniques ou cliniques de fonctionnement cortical. Nous pourrions enfin – en surinterprétant un peu sans doute – les utiliser comme des arguments pour une *Covert P-consciousness* et une *Overt P-consciousness*, *a fortiori* s'il existe des preuves de respect de la complexité du traitement de l'information, par la mesure de la PCI.

Toutefois, cette dernière question n'a sans doute pas de réponse et en cela elle n'est pas une question légitime. Cela reste pour l'heure une problématique métaphysique que de vouloir mesurer la présence de ce qui ne peut pas même être évalué chez le sujet sain : la *P-*

consciousness pure sans aucune *A-consciousness* qui la rapporte. La conscience phénoménale est nécessaire à la présence de son accès pour que la conscience soit transitive mais la mise en évidence chez le sujet d'étude de l'*A-consciousness* est une condition également nécessaire au récit de son substrat phénoménal – ses *qualia*.

En quoi pourraient nous aider ces métriques mesurées ? (ou autrement : pourquoi cette aparté). En rien pour la définition de : les patients ont été défini dans tel état de *Overt A ou P-consciousness* une fois pour toute, puisqu'il ne s'agissait pas dans cette thèse d'une évaluation cognitive continue de la CRS-R pour surveiller l'apparition de signes de MCS/CMS ou d'Exit-MCS. Nous n'avons pas non plus réalisé une évaluation itérative de la réponse neurophysiologique à un protocole actif ou de connectivité effective, qui aurait pu donner des arguments pour une *Covert A ou P-consciousness* (sans revenir sur le débat de qui-prédit-quoi).

Pour inférer un état, nous n'aurions eu que la classification en stade de sommeil mais nous y avons épistémologiquement renoncé, justement pour nous interdire toute équivalence de la sorte. Ainsi, il nous était impossible d'inférer un état *a priori*, radicalement et sans retour en arrière possible sur la base d'un ensemble de paramètres. C'est ce que nous pourrions appeler, l'argument du *Therefore* : « Rapid eye movement sleep, and **therefore** dreaming that is a form of consciousness » pour Cologan et al.

Nous étant dépouillés sciemment de ces outils attributifs en postulant qu'ils pourraient être des impasses, nous sommes contraints d'interpréter *a posteriori* des données associées, qui pourraient fournir un faisceau d'argument sur la complexité du traitement de l'information. Sur cette base, on pourrait, dès lors, juger que certains patients sont comme « possiblement conscients ». Rien de plus.

Pour tendre vers des réponses partielles à ces questions, nous avons au final employé deux voies de mise en rapport de nos résultats : i) la voie de l'analyse de la fluctuation – qui conserve la donnée temporelle mais qui fait disparaître la relation entre les métriques pour ne fournir qu'une information globale de la congruence entre les rythmes, ce que nous avons interprété comme une harmonie ; ii) la voie de l'analyse des corrélations – qui fait disparaître la donnée temporelle mais qui conserve la relation entre les métriques, ce que nous avons interprété comme des dissociations.

1) Quel réveil retenons-nous : nouveauté des dissociations électro-comportementales ?

a. Les dissociations limitent la possibilité d'inférer la vigilance du comportement

La variabilité comportementale est connue dans la pratique courante par l'impression clinique de l'équipe soignante¹³ et des médecins. Elle peut être confirmée par des études comportementales couvrant le nycthémère^{89, 124, 383}. Mais cela ne permet pas d'affirmer que l'ouverture/fermeture des yeux est un marqueur suffisant pour inférer systématiquement la présence d'états de vigilance différents. Dans notre expérience, l'examen individuel des tracés de patients au début de la thèse avait rapidement révélé qu'il existait des dissociations entre les marqueurs comportementaux et neurophysiologiques (soit parce que l'EEG se modifiait alors que les yeux étaient toujours fermés (voir les deux cas particuliers décrits ci-dessous) soit que les yeux s'ouvraient et se fermaient sans lien évident. Cela a été confirmé statistiquement à l'échelle de la population lors des analyses de groupe (Article N°2).

b. La faible place de la complexité : des changements de vigilance sans modification du contenu de conscience

Interroger la place des fluctuations de la vigilance dans une évaluation pertinente du contenu de la conscience conduit à vouloir rechercher un *optimum* de complexité dans les fluctuations et de rechercher si cet *optimum* est bien associé à l'ouverture des yeux, pour s'assurer que ce marqueur comportemental peut être utilisé comme marqueur de substitution (*surrogate*). Or, il n'en est rien puisque les paramètres neurophysiologiques, dont la corrélation avec les yeux était la plus associée au pronostic, étaient spectraux plutôt que reliés à la complexité. Nous avons utilisé l'évolution clinique tardive comme le *gold standard* « en acte » pour juger des indices initiaux d'un fonctionnement cérébral qui était le mieux préservé « en puissance ». Or, ces indices ne mettaient pas en avant cette préservation de la mise en conformité entre « complexité EEG et vigilance ». Contrairement aux études par EEG court qui mettaient en avant la place des métriques de complexité du signal⁷⁸, nous n'avons pas retrouvé de place prédominante pour la différence de complexité moyenne dans la capacité à prédire l'évolution, ni pour sa fluctuation à long terme. Il faut utiliser le paramètre de prédictibilité de long terme pour que la métrique de complexité de court terme *Determinism*, apparaissent comme associée à l'état MCS/CMS.

En tout état de cause : même s'il persiste une population dans laquelle la vigilance semble bien être associée à l'ouverture des yeux, nos résultats suggèrent que cette dernière n'est que peu informative sur les conditions de possibilité des fonctions de haut niveau.

c. Vision développementale des dissociations

Comme nous l'avoir introduit à propos du développement ontologique des rythmes endogènes¹⁵¹, les nouveau-nés de moins de 1 mois fonctionnent sur un rythme interne original, c'est à dire à une fréquence qui leur est propre et qui reste longtemps indépendante des stimulations extérieures, avec un contenu de conscience limité par leur immaturité.

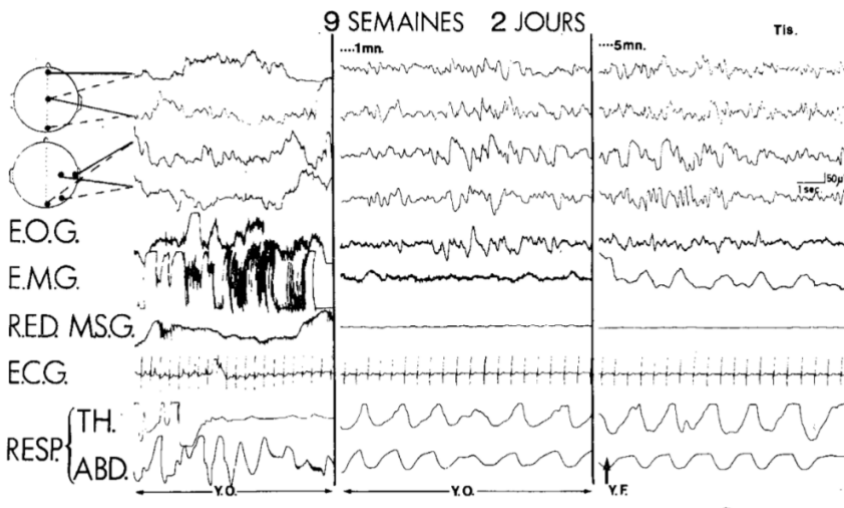


Figure 20 issue de Curzi-Dascalova et al. (1977) : Polygraphie des rythmes endogènes chez le nouveau-né. A° Tracé de veille active. B) Une minute après, le tracé EEG se ralentit, les yeux étant encore grands ouverts. C) L'enfant ne ferme les yeux que 5 minutes plus tard. En B) et C), l'activité EEG frontale diffuse sur l'EOG. ECG : électrocardiogramme ; EOG : électro-oculogramme ; RED-MSG : réponse électrodermale spontanée à la main gauche ; Resp. abd. : mouvements respiratoires au niveau de l'abdomen ; Resp. th. : mouvements respiratoires thoraciques au niveau des mammelons. YF : yeux fermés ; YO : yeux ouverts.

Or, il est crucial de constater que c'est aussi dans cette période d'immaturité de mise en place des rythmes qu'ont été rapporté (Figure 20), dans des études anciennes de polysomnographie, des dissociation entre l'ouverture de yeux et les modifications neurophysiologiques³⁸⁸.

Cette dissociation apparaît au début du sommeil chez les enfants en cours de développement (avant 4 mois).

« Jusqu'à l'âge de 4 mois, l'entrée dans le sommeil se traduisait selon HAGNE (1972) dès la fermeture spontanée des yeux, par un ralentissement et une augmentation d'amplitude progressive des rythmes de veille. Cependant la fermeture spontanée des yeux ne peut être utilisée comme critère comportemental de début de sommeil. En effet, dans 8 cas sur 17, nous avons noté un net ralentissement de l'activité de base les yeux étant encore grand ouverts. Dans les 2 autres cas, le tracé était ralenti, les paupières étant encore mi-closes. »³⁸⁸

Ces deux formes de dissociation étaient déjà en opposition avec le constat fait précédemment dans une population de patients végétatif historiques³⁵³ où la dissociation observée était celle de l'ouverture des yeux sans modification du rythme de fond, constamment



Figure 21 : Détail des dissociations inverses entre des patterns d'EEG et comportement (ici yeux fermés en permanence) chez deux patients de notre étude et présentant un coma vrai.

lent et pauvre. C'est le *pattern* qui semble être mis en évidence par notre analyse individuelle des pentes des corrélations Rho de la fréquence dominante de l'AR4 (Article N°2). Au contraire, nous avons rencontré deux cas de coma vrai avec les yeux fermés en permanence et des *patterns* EEG non stables. Ils indiquent donc une dissociation inverse.

Des exemples de ces dissociations sont présentés en Figure 21 car ils n'ont pas été décrit systématiquement dans les articles de la partie expérimentale.

Il peut s'agir d'une différence de gravité des lésions, liée au pronostic. Les comas chroniques de Isono et al. auraient eu de telles destructions du tronc cérébral que, malgré l'effet du temps, les structures communes à l'ouverture des yeux et à la genèse de la veille auraient été définitivement non fonctionnelles, car sans doute totalement

détruites. Au contraire, pour nos patients précoces, le réveil comportemental allait survenir dans les semaines suivantes car ils avaient des lésions assez sévères pour le retarder mais pas au point de compromettre définitivement le réveil comportemental, comme en attestait déjà le début de fluctuations de leurs cycles neurophysiologiques.

2) Comment interpréter le réveil du coma : nouveauté d'une nouvelle emphase sur les rythmes ?

« If arousal is conceptualised in behavioural terms then it might function as one dimension along which global states differ. If, however, it is conceptualised in neuroanatomical terms – for example, in terms of activity in the brainstem ‘arousal system’ – then it might function as a common cause of variation in multiple dimensions of consciousness and in so doing provide a partial explanation of certain aspects of global states of consciousness. » 15

a. Utilisation de la lecture « local and global states of consciousness »

Dans une interprétation littérale d'une vulgate développée sur la base du diagramme en deux dimensions (présentées au début de l'introduction ; Figure 1 et Figure 2) : sortir du coma serait passer de gauche à droite sur l'axe de la vigilance. Or, les dissociations confirment ce que les concepteurs de cette vision simplifiée du problème savaient sans doute déjà en lançant cette proposition de vulgarisation. Cela faux pour deux raisons : parce que la vigilance peut récupérer avec les yeux fermés et parce que les yeux ouverts n'assurent pas de son retour.

En cherchant à aller au-delà de la fausse preuve fournie par le comportement en recherchant des arguments « plus durs » en EEG, nous avons implicitement accepté que nos indices neurophysiologiques de changements de niveau d'éveil chez un même sujet (qui ne présente pas de signes de conscience rapportable) seraient de meilleures preuves d'un changement de *global state of consciousness*, à l'échelle intraindividuelle. Car, tout en acceptant la thèse de Bayne et al. (« on ne peut pas fournir de niveau de conscience pour classer les patients selon ce critère »), on peut possiblement juger du changement de *global state* chez un même patient en fonction de modification transitoire des signes objectifs de son éveil.

Rendons explicite cette transition. Nous proposons que l'ouverture des yeux ne soit pas un signe de vigilance au sens où le *global state of consciousness* aurait été modifié mais seulement un *local state of consciousness*, celui de l'efférence vers les noyaux du III depuis les centres de l'éveil. Ce qui n'est pas rien, mais est un très mauvais reflet de ce qu'il se passe dans les boucles thalamo-corticales. L'EEG, bien que peu précis, peu localisateur, *a fortiori* quand on se restreint à une dérivation bipolaire médiane, semble néanmoins plus à même de saisir les lointaines conséquences corticales d'une activité neurale du tronc cérébral, que nous ne pouvons pas

explorer physiquement par électrodes intracrâniennes profondes. L'EEG présente donc un autre *local state of consciousness*, celui des boucles thalamo-corticales. Bien que beaucoup plus pertinent pour la possibilité d'expression de la conscience que l'effet sur le releveur des paupières, cela ne constitue pas encore un argument d'état global.

Nous proposons donc que la dynamique de long terme de l'EEG que nous avons décrite grâce aux variables de fluctuations de long terme constitue le plus fiable thermostat (non-invasif) des déterminants anatomo-fonctionnelles du *global state of consciousness* décrits dans l'introduction (Article N°1). De plus, pour les patients ayant déjà la régulation la plus physiologique des toutes les dimensions (i.e. le retour d'un rythme circadien harmonieux pour toutes les dimensions), nous proposons que cette harmonie signe le *global state of consciousness* agissant sur toutes les dimensions, comme *primum movens* de la mise en mouvement des cycles.

Nous proposons aussi que la fonctionnalité de ces déterminants puisse être confirmée par la non-dissociation (donc la corrélation) d'une fluctuation des deux *local states of consciousness*, exprimée par exemple *via* les efférences de la formation réticulée sur les noyaux du mésencéphale et sur les relais du thalamus intra-laminaires (Article N°2). Quand les deux métriques sont corrélées, cela pourrait indiquer que c'est bien le « *global state of consciousness* » qui est modifié. On peut apporter la même interprétation pour les deux autres résultats fortement associés au pronostic dans l'Article N°1 : les patients ayant déjà la régulation la plus physiologique des toutes les dimensions (i.e. le retour d'un rythme circadien harmonieux pour toutes les dimensions, l'harmonie signant que *global state of consciousness* agit sur toutes les dimensions comme *primum movens* de la mise en mouvement des cycles).

D'une manière plus générale, nos résultats iraient dans le sens suivant : la préservation globale d'une modulation – même atypique – par les centres profonds, de plusieurs états locaux, serait un argument supplémentaire au bon pronostic de ces comas (Article N°1 pour la régulation circadienne de plusieurs dimensions ; Article N°2 pour les corrélations entre dimensions). Car on peut postuler qu'il serait alors aussi possible, après récupération d'une régulation physiologique, que le système cérébral évolue vers une augmentation homothétique des autres dimensions, incluant les dimensions cognitives. En dernière instance, c'est ce que suggère la relation avec une évolution favorable, comprenant assez de *local states of consciousness* pour dépasser l'état MCS/CMS.

Comme nous le verrons dans le chapitre suivant, il existerait une dimension chronologique à cette hiérarchie de la récupération des cycles. La mesure de « l'harmonie circadienne » a une bonne valeur prédictive positive mais une faible sensibilité : elle ne suffit pas à rendre compte de l'ensemble des cas de bonne évolution. Certains patients auraient cette récupération circadienne et cognitive « en puissance » mais ils n'auraient encore que des rythmes ultradiens ou pseudo-ultradiens « en acte » au moment de l'évaluation multimodale. Ces rythmes

s'expriment par l'amplitude des oscillations de la bande Alpha et la faible prédictibilité des fluctuations de la variabilité spatiale du Beta.

Ces bases étant posées, elles pourraient éclairer la réponse à une des *outstanding questions* proposées par Bayne et Owen dans leur proposition théorique qui apparaît comme cruciale pour notre point de vue :

« How are changes in arousal related to changes in a creature's global state of consciousness? What kinds of interactions occur between arousal and the dimensions that structure global states of consciousness? » 15.

Mais pour y répondre de manière radicale, il faudrait imaginer d'autres types de protocole, qui positionneraient des mesures multidimensionnelles du contenu de conscience à plusieurs reprises au sein des modifications de la vigilance³⁰¹.

Pour l'envisager, il faudrait savoir quand tester le contenu de conscience. Il faudrait pour cela choisir la meilleure manière de le définir et d'en définir les frontières : soit par une discrétisation du processus, que ce soit par la méthode historique de l'hypnogramme ou par de la définition de seuils pour les mesures de complexité ; soit par une prise en compte d'un continuum.

b. Alternance d'états ? Hypnogramme

Bien qu'y ayant nous-même renoncé, il faut reconnaître que cette lecture est la plus classique dans la littérature : nous avons rencontré plusieurs auteurs confirmant qu'ils avaient été en mesure de faire des cotations de sommeil au cours des troubles de conscience. Mais, on peut remarquer que le délai d'évaluation comptait également : il s'agissait de patients à la phase chronique de récupération dans les études les plus anciennes³⁵¹ aux plus récentes³⁴². Cette cotation n'était impossible que dans de rares cas de patients en état UWS/VS dans la dernière étude en date, comme dans la petite population de Landsness⁶². Ces cas d'échec de cotation dans les cas chroniques pourraient être considérés à part : ils correspondraient à l'absence de récupération – même minimale ou tardive – des cycles de vigilance, par mise en défaut de la reprise des systèmes modulateurs du *global state of consciousness*. Le délai de réapparition de cette modulation aurait donc une valeur intrinsèque : quand elle réapparaît précocement, elle est signe de bon pronostic. Mais elle réapparaît dans presque tous les cas, ce qui est un marqueur diagnostique non pathognomonique : les patients UWS/VS peuvent avoir des cycles de veille et de sommeil – comme dans la définition de 1994. Ils peuvent aussi ne pas en avoir, avec une prévalence très variable qui s'échelonne de 100%⁶² à 70%³⁴¹, 39%³⁴², voire 6% dans les hypothèses les plus optimistes³⁴⁰.

Dans notre expérience, nous ne contestons pas que cette classification soit possible car nous avons nous-même constaté de tels cycles à la phase chronique, dans une population de patients issue d'une étude clinique par *deep brain stimulation* – DBS (Cf. Annexe N°1 en page 288).

Nous proposons seulement que la sidération des cycles à la phase aiguë soit un élément qui en rende difficile la classification page par page car trop de périodes de 30 secondes tombent alors dans une classe « autre » qui n'est pas homogène entre les patients, comme cela a été observé dans des études qui avaient un délai de recrutement comparable au nôtre³³⁹. Seule une autre étude à la phase de récupération précoce a proposé des hypnogrammes complets²⁹⁹ mais la forte prévalence du stade N1 chez certains patients UWS/VS – alors qu'il s'agit de la période de transition qui serait la plus à risque de mauvaise classification – doit faire regarder ce résultat unique avec précaution. Alternativement, la présence précoce de tels cycles peut être le signe que les patients ont déjà récupéré de leur trouble de conscience³⁴³, dans une dynamique qui les amènera à la récupération homothétique de toutes leurs dimensions de *local states of consciousness*⁸⁹, permise par un respect ou une amélioration très rapide des déterminants du *global state of consciousness*.

Il faut noter ici que nous en restons volontairement à l'hypothèse prudente d'une surdétermination lésionnelle (Figure 22, ci-dessous) : cette position stipule que les patients ont des lésions d'emblée plus ou moins sévères et que cette gravité implique toute la suite. Les patients ayant les lésions les moins sévères ne perdent pas leurs cycles car ils ne tombent pas dans le coma. Avec la sévérité croissante des lésions, les cycles de vigilance récupèrent plus ou moins vite. A la date où ils les récupèrent, ils ne sont pas nécessairement capables de contenu de conscience mais nous observons dans nos résultats que leur récupération précoce est associée à une récupération finale de suffisamment de dimensions de conscience pour accéder à notre critère de bonne évolution (Exit-MCS, soit *Overt A-consciousness*). Leur récupération tardive est possible mais elle peut s'arrêter là (sous réserve de cas de *Covert A-consciousness* comme cela a rapporté dans une étude avec évaluation d'un sous-groupe en IRM fonctionnelle d'activation²⁸¹).

Enfin, certains patients ne présentent pas de récupération des cycles de vigilance : dans ce cas, ils semblent ne pas pouvoir être dans un autre cadre que l'état UWS/VS³⁴². En effet, la plupart des études montrait des cycles chez les patients MCS/CMS, sauf une, qui ne retrouvait de cycles chronobiologiques que dans 50% des cas MCS/CMS mais elle se basait sur des indices électrophysiologiques indirects, en grande partie polygraphique³⁴¹. De même, la présence des cycles n'était pas systématique en actigraphie lorsqu'on utilisait un caractère circadien plutôt que des marqueurs de veille et de sommeil¹²⁴. Cela pourrait être dû aux modifications de tonus musculaire par la pathologie, rendant difficile l'extrapolation des mouvements au corrélât neurologique le plus proche des générateurs profonds des cycles.

L'interprétation moins prudente serait de faire un lien causal direct entre une bonne récupération initiale des cycles de vigilance est une évolution ultérieure favorable des autres dimensions cognitives de la conscience. Il faudrait pour cela faire la forte hypothèse que les premières étapes de l'évolution auraient bénéficié des effets favorables sur la plasticité synaptique du sommeil d'une part et de l'effet propre des rythmes circadiens (par l'effet central du pacemaker hypothalamique) voire de l'effet moléculaire de la mélatonine (discussion Article N°3). La récupération présente mais tardive des deux patients de cet article, nous avait d'une part montré que, dans cette marche vers la récupération des cycles, la cohérence entre la cognition et les rythmes circadiens n'était pas située au moment attendu (dans l'état UWS/VS) mais au contraire dans l'état MCS/CMS. Mais aussi, ce résultat pouvait suggérer que l'effet bénéfique supposé de la récupération d'une sécrétion de mélatonine circadienne, n'avait pas (plus ?) d'impact sur le pronostic fonctionnel si elle survenait trop tard dans l'évolution (dans ces deux cas : à plus de 6 mois).

L'existence de cet effet peut être illustrée dans la Figure 22, comparant l'effet de surdétermination lésionnelle à l'hypothèse d'une modulation bénéfique des rythmes (sommeil ? circadien central ? mélatonine ? ou une combinatoire des 3 ?) au-dessus d'un seuil critique. Ce cadre théorique permet ensuite d'envisager les effets des interventions qui viseraient à accélérer la récupération mais qui ne pourraient être confirmés que par des essais thérapeutiques randomisés.

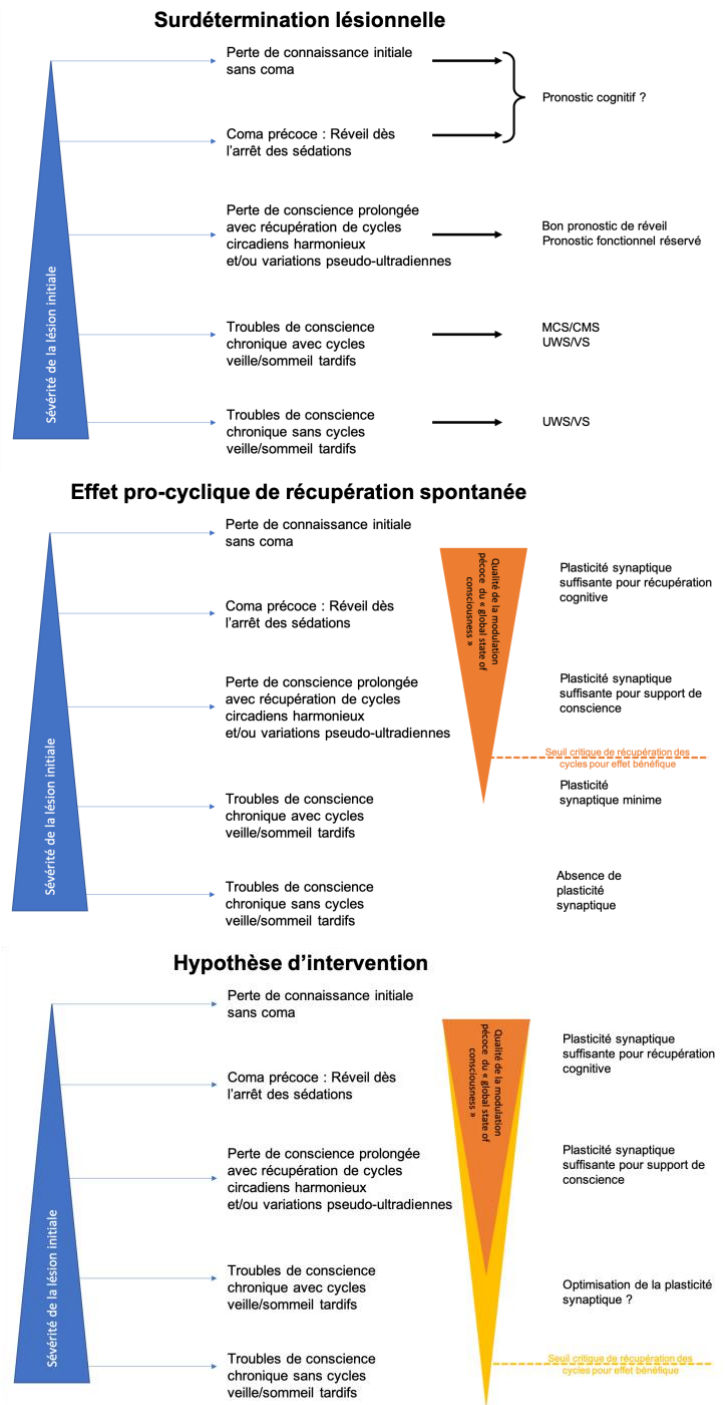


Figure 22 : Schémas récapitulatifs comparant les hypothèses de la surdétermination lésionnelle (haut), de l'effet procyclique de la récupération spontanée (milieu) et de l'hypothèse d'intervention thérapeutique (bas).

c. Alternance d'états ? Complexité

Congruence entre les métriques de complexité

Dans cette thèse, nos patients n'ont, par définition, pas de signes d'*A-consciousness* comportemental (et nous n'avons pas recherché de preuve infraclinique de *cognitive motor dissociation* par une interface cerveau-machine). Mais est-il possible que certains aient une *P-consciousness*, c'est à dire une conscience expérientielle non rapportable ? Donc non consciente au sens plein et indubitable du terme¹⁸. Ces périodes sont-elles arrivées avec les yeux ouverts plutôt que fermés, seulement en présence de mouvements des yeux ? Pourrions-nous invoquer que certains états/niveaux de conscience seraient atteints si un certain seuil de complexité était franchi ? Par exemple, un seuil de PCI a été proposé dans la littérature comme la possible preuve du saut qualitatif vers la conscience²⁷. Dans ce cas, nous pourrions en théorie nous aussi « sauter le pas » en considérant que les relations entre l'analyse spectrale et la complexité lors des troubles de conscience pourraient potentiellement renseigner (en cas d'associations corrélées ou anti-corrélées) sur des modifications de la vigilance sans ou avec modification de contenu. Il y a un long chemin à parcourir pour arriver à cette étape.

Pour la comparaison avec les éléments de la complexité, les données sont connues chez les sujets sains et quelques éléments ont été obtenus chez les patients ayant un trouble chronique de la conscience mais peu d'étude ont été spécifiquement menées dans la phase aiguë. Dans les études analysant les variations continues de la complexité⁸⁷, les périodes de veille présentaient les valeurs **d'entropie de permutation** les plus hautes chez les sujets sains (Veille > REM > N1/N2/N3 > N1/N2 > N2/N3). Cela autorisait les auteurs à une classification des stades veille-sommeil sur cette base et donc à implicitement considérer qu'un certain seuil de cette métrique permettait de définir un état, de veille par exemple. De même, une anti-corrélation entre puissance Delta haute et entropie de permutation faible (EEG de 24h vérifié visuellement) correspondait à du sommeil lent²⁸².

La **DFA** est décrite quant à elle comme étant haute en cas d'abolition des rythmes rapides au profit exclusif des rythmes lents, par exemple dans la sommeil de stade N3 et des stades profonds d'anesthésie^{80, 81}.

Le **déterminisme** enfin est inversement proportionnel à la complexité car plus haut quand des périodes prolongées sont identiques⁸³, mais nous n'avons pas trouvé d'étude décrivant le comportement de cette métrique au cours du sommeil. Une seule étude a utilisé cette métrique dans le coma³⁸⁹ : la complexité était en moyenne plus haute (indiquée par un déterminisme plus bas) pour les patients ayant un bon pronostic, avec une distribution de la valeur à long terme qui est décrite comme discriminante pour les auteurs mais sans préciser dans quel sens.

Au total, une valeur haute de notre entropie « SVD » (computationnellement proche de l'entropie de permutation) avec une DFA basse (du fait de rythmes mixtes, composés de

fréquences rapides Beta ou à une composante musculaire artéfactuelle associés à des rythmes lents lésionnels) et d'un déterminisme faible pourraient être des marqueurs congruents de complexité, qui semble être un des points principaux (avec la connectivité fonctionnelle et le rythme Alpha) pour indiquer que les patients tendent vers un état proche des patients conscients, au moins quand on fait abstraction des changements dans le temps⁷⁸.

Or, dans nos résultats, nous n'avons jamais constaté de caractère discriminant de la valeur moyenne de ces paramètres de complexité sur les 24 heures d'EEG. Seul le déterminisme et la DFA semblaient être pertinents pour la définition de la variation circadienne normale de l'EEG. De plus, cette période circadienne du déterminisme était un paramètre distinguant les patients des sujets sains (Article N°1), ce qui indiquait indirectement que les patients avaient des fluctuations de leur complexité moins amples. Et par suite, qu'il semble d'autant moins probable que les patients franchissent le seuil d'éventuelles valeurs normatives. Une faible complexité de long terme du déterminisme était aussi observée quand les patients avaient des signes de fonction corticale clinique.

Effet de la durée d'analyse sur les fluctuations de complexité

L'amplitude des fluctuations de complexité semble être une caractéristique particulièrement difficile à interpréter entre les études. Elle semble dépendante de la durée de la période analysée. La déviation standard de l'entropie de permutation était supérieure chez les patients MCS/CMS en considérant 4h d'EEG²⁸². Au contraire, sur 10 minutes d'EEG, les patients MCS/CMS avaient une déviation standard plus faible que les UWS/VS pour l'entropie de permutation spécifique des bandes Theta et Alpha⁷⁸. En considérant la forme de notre modulation de la complexité sur 24h (qui contient toutes les échelles inférieures d'analyse), on observe que les fluctuations nos patients MCS/CMS avaient des variations plus prédictibles, ce qui pourrait signaler leur caractère plus proche d'oscillations pseudo-ultradienne. Ce paradoxe apparent est expliqué ci-dessous (Figure 23) : si on ne « découpe » que 4h de cette sinusoïde, on constate une variation maximale : la déviation standard haute de l'analyse ultradienne. Si on ne regarde que 10 minutes, on peut admettre que la faible variabilité de court terme soit un élément de stabilité de l'état, et donc de fonctionnalité des mécanismes de maintien d'un état de vigilance (comme les stabilisateurs du *Flip-Flop model*, par les neurones à orexines⁵⁹).

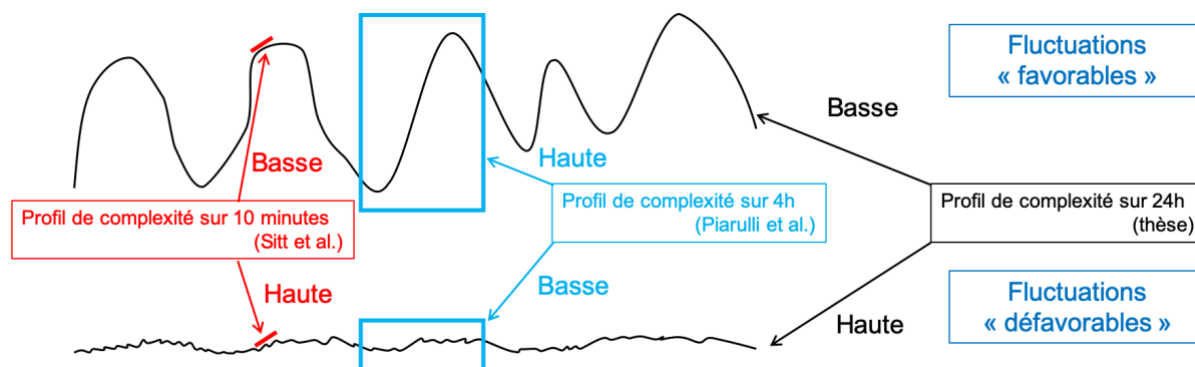


Figure 23 : Illustration de l'importance de l'échelle temporelle pour appréhender les valeurs de fluctuations de l'EEG à court (< 1h), moyen (4h) et long (24h) terme en fonction de patterns évolutifs favorables ou défavorables typiques.

Mais, nous le voyons, l'absence de valeur seuil nous conduit à glisser progressivement à la volonté d'indiquer : « en quoi l'accès à une valeur critique fait changer d'état » vers « les variations sont-elles amples ou non ? » Car si elles sont amples nous arrivons plus facilement à inférer que les états entre les deux points extrêmes sont susceptibles de recouvrir différentes réalités. Et qu'à la question : *what is it like to have a changing brain complexity during unconsciousness?*, il soit plus facile d'affirmer *it is like feeling the hospital bed under his skin* quand une complexité cérébrale est haute ET très différente de la valeur minimale (*it is like not feeling*) donc qu'elles peuvent bien être discriminées entre elles, comme si le patient pouvait ressentir de manière aiguë ces différences de perception comme des expériences distinctes – des *qualia* différents ou un *qualia* versus une absence de *qualia*.

Aide de la réactivité pour sélectionner des périodes de complexité particulière

Dans notre étude, nous avons rencontré une seule analyse permettant de toucher ce point délicat : la « réactivité » concomitante aux sons et corrélée entre comportement et neurophysiologie, en induisant un déterminisme bas (donc une complexité haute réactionnelle).

Ainsi, dans les cas où le changement de complexité de l'EEG se faisait concomitamment à une stimulation de l'environnement, il pourrait être discuté que cette réactivité environnementale avec augmentation transitoire de la complexité, soit considérée comme l'obtention d'une mesure de complexité « induite par l'environnement ».

On notait des résultats en particulier remarquables pour ces patients. Ils étaient différents des autres puisqu'ils étaient aussi comportementalement plus réactifs, ce qui indique que chez ce groupe minoritaire que la réactivité EEG n'apportait pas d'information nouvelle. On constatait que 2 des 3 patients ayant une congruence entre les rythmes circadiens (Article N°1) sont parmi les patients ayant les plus fortes corrélations à 3 dimensions (Figure 4 et 5 de l'Article N°2). Toutefois même si deux autres patients ayant une bonne évolution font partie de ce *cluster*, d'autres cas de mauvais pronostic ont aussi une valeur haute de corrélation. C'est en particulier le cas de deux patients ayant des lésions anoxiques ou avec un rythme ultradien

pathologique de l'EEG ou de l'ouverture des yeux. Cela ne nous autorise pas à conclure favorablement sur la valeur pronostique d'une mesure de changement de complexité par perturbation *in vivo*. Mais cela n'interdit pas de s'interroger : aux instants où les deux corrélations étaient fortes, les patients vivaient-ils l'expérience d'ouvrir les yeux dans une période bruyante comme provoquée par ces bruits ?

Puisque nous retombons dans la conjecture inhérente à ces questions, il est temps de passer à l'étude des cycles comme un processus plus « basal » mais moins interprétatif de nos résultats.

d. Comme continuum temporel décrit par ses cycles

Variabilité

La présence d'une variabilité dans des EEG prolongés n'est pas en soi un élément nouveau. Nous l'avons vu à propos des fluctuations de la complexité, qui permettaient d'envisager d'autres niveaux d'analyse. Pour les analyses spectrales, cette caractéristique avait déjà été mise en avant chez certains auteurs avec des EEG de plus 8h sans hypnogramme³⁶⁴. La variabilité avait un poids équivalent à la recherche de figures de sommeil (présence de *Spindles*) mais la caractérisation de ces fluctuations était très imprécise : on sait seulement qu'il s'agissait de la variabilité des 3 bandes (Theta-Alpha-Beta) mais pas le type de métrique qui la mesurait (déviations standard ou coefficient de variation ?) ni si elle s'associait à une prédictibilité de son *pattern* comme dans notre étude.

Les cycles circadiens

La modulation circadienne des rythmes EEG a été essentiellement décrite pour les analyses linéaires utilisant les bandes spectrales. L'effet circadien est fort pour le rythme Alpha bas¹⁴² alors que l'Alpha haut est relié à la veille. Le Beta a un effet circadien compensateur des baisses de vigilance en période de maintenance de la veille, lors de l'apparition de l'effet homéostatique de fin de veille¹⁴⁷.

Cela pourrait expliquer pourquoi la variabilité inter-électrode était un marqueur de normalité des rythmes circadiens en considérant spécifiquement les bandes Alpha et Beta (Article N°1). De plus, dans certains cas particuliers, la fluctuation de la fréquence dominante au sein de la bande Alpha (oscillant entre l'Alpha haut et l'Alpha bas, par exemple) est aussi attendue comme circadienne de manière physiologique¹⁴². Or, ce critère a été retrouvé comme un marqueur de bon pronostic chez deux patients (Article N°1).

La variation sur 24h de la complexité (entropie de permutation de tout le signal) dans le contexte de trouble de conscience a été conduite par l'équipe de Salzburg dans une optique sommeil⁸⁷, mais aussi de variance nyctémérale¹⁸⁸. Bien que les analyses « jour *versus* nuit » ne soit pas le *gold standard* de l'analyse circadienne (car elle est mise en défaut par un simple

décalage de phase avec la lumière), c'est ce qui s'en rapproche le plus à ce jour dans cette littérature. Or, ces auteurs ont observé des résultats circadiens en analyse spectrale et avec la complexité. Ils suggèrent que ce processus pourrait être respecté dans les deux groupes de patients (MCS/CMS et UWS/VS), à tel point qu'une distinction individuelle entre les deux diagnostics basés sur ces mesures était compromise :

*« Revealed day-to-night changes in power spectra and EEG signal complexity might reflect circadian fluctuations of arousal(...). An additional single-subject analysis revealed that more than half of the patients show preserved diurnal variation of oscillatory brain activity and signal complexity, independently of the diagnosis. This means that on occasion even **UWS patients may show day-night differences in entropy or slower oscillations**. Composed ratios of frequency bands, like alpha-to-theta or high-to-low, are distinguishing well between day and night-time periods in controls and MCS patients, but on a group level only. For individual assessment these measures might be of little value as they do not allow distinguishing UWS from MCS patients.»¹⁸⁸*

De même, nous avons observé des variations circadiennes « normales » de la complexité de l'EEG (DFA et déterminisme), chez des patients ayant des critères de UWS/VS ou MCS/CMS à la phase aiguë, en plus des variations spectrales (Article N°1).

Enfin, en appendix d'une étude ultradienne, la description de l'entropie de permutation sur 24h a aussi été qualitativement étudiée dans deux cas, avec recherche de la fréquence dominante de la fluctuation²⁸². Chez un unique patient MCS/CMS, l'anti-corrélation Delta-Entropie déjà rapportée suivait une fluctuation à plusieurs échelles. Sur les 24h, elle avait une période de 7h, qui correspondait aux cycles veille-sommeil, avec une description qualitative du sommeil montrant des changements brusques pouvant correspondre aux stades de sommeil. Les oscillations dominantes de 65 minutes, observées en analyse ultradienne sur 4h, dominaient toute la période de veille et indiquait une modulation de la complexité dissociée de celle du Delta. **Ce point est crucial : il suggère qu'un rythme assimilable au BRAC pourrait indiquer une variation cognitive de court terme (ultradienne), qui ne dépendrait pas de la vigilance. Cela recoupe leur observation faite sur 4h :** en l'absence de signe de sommeil observés ou mesurés, la variation de complexité du signal serait donc associée au support neurophysiologique possible d'une dimension cognitive de la conscience non rapportée (donc non rapportable, équivalente à la *P-consciousness* ?).

Période et phase des cycles circadiens

Contrairement à d'autres équipes ayant utilisé des mesures plus prolongées de température (chez des patients chroniques) pour définir la période exacte de la fluctuation³⁷³, nous n'avons fait que mesurer la significativité de nos *fits* à une période de 24h. S'ils ont été retenus, c'est qu'ils étaient typiques, à une marge d'erreur physiologique près (mais sans l'avoir élargi en

argumentant que le contexte physiopathologique induirait des rythmes très atypiques). De ce fait, sans pour voir reconnaître des périodes circadiennes relativement « plus courtes » ou « plus longues » que 24h, et sans connaître le génotype des modulateurs de pression homéostatique^{94, 356}, on ne peut pas inférer de nos résultats des informations sur une accumulation rapide ou lente des ondes lentes en fin de cycle de veille. Par analogie avec le génotype PER3, cette accumulation serait tantôt défavorable à la vigilance (PER3^{5/5}) ou tantôt favorable à la vigilance (PER3^{4/4}).

La normalité de la phase du rythme circadien pourrait éventuellement être approchée en analysant plus précisément les horaires des pics biologiques, EEG et comportementaux ainsi que leurs relations de phase. Cela permettrait de rechercher un degré supérieur de normalité des rythmes, qui ne serait pas seulement indiqués comme « présence ou absence conjointe » mais aussi comme « présence avec relation temporelle normale entre eux ». C'est déjà par exemple ce que nous avons rapporté à une moindre échelle (Article N°3), au cours de l'évolution d'un patient « MCS/CMS moins » qui avait son pic très retardé à 9h du matin.

Les cycles ultradiens

La littérature cyclique en rapport avec notre étude n'a finalement que peu de relation avec le *pattern* alternant cyclique, comme il a été appliqué dans les études du trouble de conscience précoce³³⁹ après une première description³⁶². Car cette cyclicité microarchitecturale est trop rapide (quelques secondes entre les Phases A ou B des *cyclic alternating patterns*), pour qu'elle puisse être capturée par nos analyses à l'échelle de la minute. Les rythmes du BRAC décrit en physiologie¹⁵⁴ rend mieux compte de nos résultats (Article N°1) quand on constatait, pour plusieurs facteurs, la présence de fluctuations plus amples, plus prédictibles et avec des périodes d'oscillations plus courtes chez les patients ayant les marqueurs cliniques ou biologique les plus proches de l'état physiologique.

Les études dédiées au rythme du BRAC ont montré la complexité de la genèse des rythmes ultradiens avec plusieurs composantes fréquentielles. La mise en phase de plusieurs « tendances à la baisse » (hypothèse du « breaking-point » par mise en échec concomitante des promoteurs de veille de court et de long terme¹⁶⁹) pourrait par exemple expliquer les impressions cliniques de grandes amplitudes dans les modulations de la vigilance : certains patients semblent parfois redevenir anormalement non réactifs alors qu'ils avaient pu présenter des signes de restauration de la vigilance voire même de capacités cognitives supérieures seulement quelques secondes auparavant.

Chez les patients en phase de réveil de coma, les mêmes mécanismes expliquant la genèse et la diversité du BRAC pourraient être à l'œuvre pour expliquer le caractère imprédictible des changements de vigilance et de leur profondeur. Dans le même temps, l'association classique de ces fluctuations amples avec l'état MCS/CMS prouverait que ces patients ont des générateurs

de rythmes de vigilance altérés mais encore fonctionnels. Les patients UWS/VS n'auraient dans le même temps que des modifications discrètes de la vigilance, qui n'apparaissent comme telles que parce qu'ils n'auraient pas de « dimension cognitive » à perdre soudainement (une simple fermeture des yeux est plus discrète) et parce que ces modifications pourraient se faire sans lien avec l'horaire de perte de vigilance attendue la nuit.

La variabilité spatiale n'est pas inconnue dans ce domaine. Par exemple, une oscillation ultradienne de la dominance hémisphérique du rythme EEG a été mise en évidence toutes les 100 à 200 minutes par une métrique de variabilité inter-hémisphérique¹⁵⁰ proche de nos critères de fluctuation les plus fortement associés au pronostic dans les bandes Alpha et Beta (Article N°1).

La fragmentation des hypnogrammes pourrait être liée à des difficultés méthodologiques comme un échec de mise en évidence de la stabilité du patient au sein d'une période continue de rythmes atypiques par rapport au sujet normal (comme évoqué pour les résultats des patients végétatifs subaiguës²⁹⁹). Toutefois, l'autre hypothèse serait, comme chez des patients chroniques, une authentique fragmentation du sommeil, associée à une dysfonction des neurones cholinergiques pédonculo-pontins, comme cela a déjà été proposé en cas d'association à un déficit des signes phasiques du sommeil paradoxal³⁴⁹. Cette fragmentation pourrait prendre la forme pseudo-ultradienne que nous avons constaté.

3) *Interprétation physiopathologique des fluctuations*

Modifications endogènes

Ces changements et leur caractère ou non « brutal » peuvent être expliqués en rappelant à ce stade le modèle de *Flip-Flop switch* déjà rapporté en introduction⁵⁹.

« However, flip-flop switches can also make unwanted transitions with little warning. When a small perturbation gives one side a sudden advantage, it can turn off the alternative state relatively abruptly (such as falling asleep during a momentary lapse of attention while driving). Interestingly, mathematical models show that when either side of a flip-flop neural circuit is weakened, homeostatic forces cause the switch to ride closer to its transition point during both states. »⁵⁹

On peut constater que c'est très exactement ce qui a été mesuré chez les patients avec les troubles de conscience. Sans préjuger des localisations des lésions, on constate que certains patients gardent une instabilité de ce *Flip-Flop switch*, sans doute par une faiblesse du système promoteur de l'éveil rattaché à la substance réticulée activatrice ascendante.

Et, mesurant son instabilité, on mesure aussi que le système reste fonctionnel. Les patients sont plus graves et avec un moins bon pronostic quand ils n'ont plus que les fluctuations les

plus chaotiques (les moins prédictibles à long terme). En effet, l'augmentation de la prédictibilité de ces changements serait liée au fait qu'il s'agit d'alternances calibrées entre deux états (veille et sommeil) qui sont intrinsèquement construits pour cela : alterner comme un métronome neurochimique, celui que nous avons longuement détaillé en introduction (Cf. en page 88). C'est ce qui explique qu'une évolution favorable était reliée à des amplitudes de fluctuations plus grandes et à une augmentation de leur prédictibilité de long terme dans les hautes fréquences (Article N°1). L'apparition de ces fluctuations régulières, périodiques, stables était de nature à faire mathématiquement émerger un rythme ultradien.

Le tableau d'analyse de l'harmonie des rythmes (Article N°1) nous informe par ailleurs qu'il existe une exclusion mutuelle entre les rythmes ultradiens et les rythmes circadiens dans les cas les plus proches de la physiologie, i.e. chez les patients à la phase précoce qui vont bien évoluer. Au contraire, les rythmes ultradiens ne deviennent prééminents qu'en absence tout rythme circadien ou en cas d'absence d'harmonie entre ces rythmes. Le seul cas qui contrevient à cette règle (bien que son caractère unique interdit de trop extrapoler) est le patient chronique en état UWS/VS : il a donc mal évolué en récupérant seulement tardivement des rythmes. La gravité de l'atteinte (expliquant cette évolution médiocre) serait liée à ce facteur chronologique et à l'impureté des rythmes que l'on constate par le défaut de répression des générateurs ultradiens par des rythmes circadiens dysfonctionnels.

Modifications exogènes par réactivité

En physiologie, le rôle prédominant des soins physiques (par rapport à la lumière) a été constaté en comparant les nouveau-nés prématurés et ceux nés à terme¹⁵¹. Le délai de synchronisation à la lumière était dépendant de l'âge par rapport à la naissance et non de la maturité cérébrale attendue en âge corrigée. C'est donc dans un second temps que le rythme circadien est soumis aux effets directs de la lumière. La réactivité des nouveau-nés serait supérieure aux soins prodigués par les parents par rapport aux autres synchroniseurs. Le chemin que l'être humain immature doit parcourir vers la fonction physiologique adulte est semblable à celui des patients en réveil de coma qui connaissent une récupération de leur contenu de conscience parallèle à la récupération d'une cyclicité circadienne depuis un rythme déterminé de manière endogène et non réactif à la lumière mais avec une réactivité possiblement plus précoce pour les soins corporels qui sont apportés.

Chez l'adulte, nos résultats montrent une réactivité au temps de *nursing* plus systématique (donc moins spécifique de la bonne évolution) qu'avec les autres paramètres environnementaux (Article N°2). Cela nous laisse supposer que la domination de la synchronisation à la lumière pourrait être inversée dans les modes de fonctionnement cérébraux les plus dégradés. En effet, les mouvements générés par autrui sur un organisme privé d'accès à ses synchroniseurs sociaux

pourraient générer un mécanisme d'entraînement régressif, par analogie avec l'entraînement maternel prénatal.

La réactivité a surtout l'avantage d'offrir une validation de notre hypothèse d'équivalence entre « modulation cyclique des indices EEG de vigilance \Leftrightarrow Respect des centres profonds générateurs » par la confirmation de la bonne réception par ces générateurs de paramètres extérieurs susceptibles de modifier la régulation endogène suscitée par une intervention du *world* sur notre *organism*²⁹⁶.

Cette combinaison de preuve peut être faite sans changer notre outil de mesure de l'activité cérébrale : l'EEG, acquis en continu. En croisant les données de la fonctionnalité des structures du tronc, de l'hypothalamus et de leur relais vers le thalamus réticulaire, nous accédons en même temps aux fluctuations et à la variabilité temporelle de l'effet de l'environnement sur ces fluctuations.

La sensibilité à l'information lumineuse pourrait donner une information complémentaire (non pas de la perméabilité du tronc cérébral aux informations nociceptives, somesthésiques et auditives) mais de l'intégration par le *pacemaker* circadien lui-même des afférences visuelles, qui a été retrouvée altérée chez certains patients UWS/VS³⁶⁹.

4) *Justification théorique d'une analyse par intégrations successives*

Pour finir, il nous faut revenir ici sur une hypothèse générale que nous pouvons proposer pour justifier les bases philosophiques de notre approche multimodale.

Dans leur synthèse historique et théorique sur l'énaction, Ceruti et al. rappellent que l'épistémologie expérimentale proposée par McCulloch dans les années 1940 reposait sur une approche synthétique plutôt qu'analytique afin de rendre compte de l'exploration holistique des fonctions cérébrales déterminant les processus cognitifs, dont la conscience³². Nous avons utilisé des approches complémentaires mais par principe considérées comme non redondantes, sans quoi une seule aurait pu résumer le tout. L'analyse des corrélations était rendue indispensable pour résumer les données et les rendre intelligibles d'un point de vue pragmatique. En effet, l'ensemble des données brutes ne peut être compris d'un bloc. Une recherche de « causalité » dans les séries temporelles aurait été une autre approche possible mais elle reste méthodologiquement discutable. Une autre approche eût été de laisser faire un algorithme auto-apprenant basé sur un réseau de neurones, avec le risque d'en ressortir avec des réponses non intelligibles dans leur dimension physiologique.

Nous avons opté pour une approche de comparaison progressive et intégrative des différentes mesures, en gardant la main sur les choix faits sur la base des connaissances physiologiques classiques, au risque de négliger, dans une première analyse, des approches encore plus atypiques car non prévues par les connaissances actuelles.

Toutefois, malgré la relative modestie de notre contribution théorique aux méthodes de mesure liées à la multi-dimensionnalité de nos analyses, la prise en compte même de cette multi-dimensionnalité semble être en accord avec les fondements théoriques d'une mesure holistique de la genèse, des déterminants et des évolutions conjointes de l'esprit humain avec son environnement.

Dans la partie la plus intégrative de la théorie de « l'énaction », Varela propose d'aller plus loin que les comparaisons que nous avons réalisées, en remplaçant la dichotomie *internal/external* par un *continuum* où ce qui serait de l'ordre du conscient serait difficile à distinguer, la conscience se basant sur la dynamique produite par ces multiples interfaces plutôt que dans une de ces parties.

« Although it is often tacitly assumed that consciousness must 'supervene' entirely on internal neural states, it is far from clear how one is supposed to distinguish between 'internal' and 'external' states. (...) The nervous system, the body and the environment are highly structured dynamical systems, coupled to each other on multiple levels. Because they are so thoroughly enmeshed – biologically, ecologically and socially – a better conception of brain, body and environment would be as mutually embedded systems rather than as internally and externally located with respect to one another. »¹

Il apparaît clairement que les 3 « cycles d'opération » constituant la vie consciente *embodied* d'un sujet peuvent être affectés par la situation clinique des patients de réanimation et dans le coma.

Pour le cycle of organismic regulation of the entire body (relation « système nerveux-corps »), les altérations de rythmes circadiens neurophysiologiques et biologiques peuvent être les témoins d'une perte d'homéostasie. Cette voie de régulation du lien *brain–body* passant par le système nerveux autonome a été peu explorée dans des études qui s'intéressent légitimement aux processus qui sont du ressort du « propre de l'Homme » (voire du « propre des primates », comme nous le verrons ci-dessous). Or les bases anatomiques et physiologiques en sont bien connues, mais leur lien avec les processus de plus haut niveau n'avait encore pas été extensivement exploré pour toutes les dimensions de la cognition.

« Emotional states – reflecting the links between the autonomic nervous system and the limbic system via the hypothalamus – are part and parcel of homeodynamic regulation. In the brainstem, nuclei that regulate homeostasis are interconnected with nuclei that regulate sleep, wakefulness and arousal. Numerous mutual interactions between brain and body exist at biochemical levels, especially in the molecular components of the endocrine, immune and nervous systems. The integrity of the entire organism depends on such regulatory cycles involving brain and body at multiple levels.»¹

Tout au plus était-il reconnu un lien avec une forme basale de conscience appelée *primal consciousness, core consciousness or sentience* qui correspond à la perception d'être vivant :

« understood as the inescapable affective backdrop of every conscious state (inescapable because of the need for every conscious state to be grounded on the regulatory and emotional states of the whole organism). Sentience seems not to be organized according to sensory modality, but according to the regulatory and affective processes that constitute the organism's feeling of self. »¹

Les cycles of sensorimotor coupling between organism and environment (pour la relation « environnement-organisme », ce dernier comprenant le système nerveux et le corps) sont altérés par les déficiences moteurs et/ou sensorielles du sujet, ce qui peut aboutir à l'état de *Locked-In Syndrome* dont les échecs d'appareillage en interface cerveau-machine interrogent sur la capacité de ces sujets à rester conscients malgré la disparition de leur lien avec l'environnement³⁹⁰. Ce point peut être rapproché de « l'argument de la paralysie » rapporté en introduction³³. Le corrélat en serait des assemblées neuronales au sein des aires sensorielles et motrices, donc le couplage neurophysiologique dynamique (ce qui implique qu'il évolue dans le temps, ce qui est impossible en cas de paralysie complète) donnerait une cartographie spatiale mentale du « corps-situé-dans-son-environnement ». C'est ce qui permet ainsi à l'organisme doté d'une sensation d'être vivant (cycle N°1) de se constituer en agent situé dans un milieu, capable dès lors d'interagir avec lui, d'être donc capable d'énaction, i.e. d'une action adaptée à l'état de son milieu intérieur (cycle N°1) et à sa situation environnementale (cycle N°2). Le contenu de cette action sera également déterminé par le dernier point, le cycle N°3.

En effet, ce dernier cycle est dénommé ***cycle of intersubjective interaction***. Il concerne la « relation entre les agents » (chaque agent est l'association entre son propre organisme et son environnement) et implique la reconnaissance du sens des actions ou encore de leur intentionnalité. Dans notre contexte, il est supposé aboli ou à défaut altéré par l'état de perte de contenu de conscience, sans rapportabilité de l'expérience subjective. Dans le cadre physiologique, les auteurs reprennent la distinction phylogénétique déjà évoquée (Cf. en page 38). Cette dernière propriété permettrait de distinguer les primates en général en ce qu'ils pourraient avoir la capacité à reconnaître l'intentionnalité des actions. Allant encore au-delà, l'être humain serait le seul à pouvoir en rapporter l'expérience subjective par sa communication riche, permise par son développement linguistique. La compétence émotionnelle est mise en avant dans ce cycle, alors même qu'elle est particulièrement peu mise en avant dans les mesures du niveau de conscience chez l'humain (par exemple non cotée dans la CRS-R) bien qu'elle joue un rôle majeur dans le jugement subjectif que nous faisons de la conscience d'autrui par implication de la théorie de l'esprit :

« Higher primates excel at interpreting others as psychological subjects on the basis of their bodily presence (facial expressions, posture, vocalizations, etc.). (...) A crucial ingredient of both seems to be 'feeling', in the sense of affective experiences linked to one's own emotional state or to perceiving the emotional states of others through empathy. »¹

Ainsi, bien que nous en soyons toujours revenus aux théories « neurales » de la conscience pour interpréter les relations entre complexité et intégration, entre variabilité spatiale ou connectivité et espace de travail, entre régulation des cycles et modulation du mésocircuit, un certain niveau d'analyse peut nous échapper en ne voulant voir les effets du dehors sur l'organisme que comme la preuve de la fonctionnalité des voies afférentes, dans une vision anatomo-clinique, certes enrichie, mais classique.

La simple prise en compte de ce cerveau lésé et dysfonctionnel, dans un corps parfois déshabité par le manque de contrôle résiduel qu'il conserve sur lui-même, dans un environnement donc certains patients seraient irrémédiablement coupés alors que d'autres en percevraient – peut-être – sa richesse sans l'exprimer, n'est sans doute pas opérante pour faire des schémas explicatifs ou pour définir des hypothèses avant de nouvelles expérimentations. Mais elle n'en reste pas moins le bon cadre pour penser, avec le recul suffisant, les rapports entre nos analyses, dans une intrication qui n'est pas sur-jouée, car elle est juste celle de la vie de ces patients, sans signe apparent de conscience.

C. Critique générale : Ce que nous n'avons pas (encore) fait

1) Faire mieux : les limites de cette étude

Bien que certaines limites spécifiques aient déjà été exposées dans chacune des études composant cette thèse, nous allons revenir à certains points communs qui sont liés à la double question de la puissance et de la légitimité de l'extrapolation depuis une population de seulement 18 patients à la phase aigüe.

La limite de l'hétérogénéité

Cette limite semble en effet se poser tout à fait légitimement. L'hétérogénéité des cas sélectionnés est d'une part voulue. En effet, les outils pronostiques obtenus dans le cas de dysfonctionnement plus globaux et potentiellement plus homogènes – comme dans l'anoxie – ont été exploités depuis de très nombreuses années avec une très bonne efficacité pronostique²⁵³, même en tenant compte des biais de prophétie auto-réalisées²⁴⁸. Les études les plus récentes mettant en évidence des profils morphologiques et fonctionnels associés au pronostic ont été d'abord validées pour des cas anoxiques, comme pour la morphométrie quantitative²⁴² et la connectivité, qu'elle soit évaluée par des métriques structurelles comme l'imagerie en tenseur de diffusion³²⁴ ou qu'elle soit fonctionnelle avec des outils de théories de graph³⁹¹. Puisque les questions « plus simples » dans une population moins hétérogène ont déjà plus de réponses, il semble légitime de choisir les cas difficiles.

Or, cette hétérogénéité est en partie de le fait des circonstances : nous essayons d'y répondre car il s'agit des problèmes qui sont réellement posés par la pratique quotidienne du pronostic. Nous avons obtenu ce recrutement pour des raisons également tout à fait pragmatique. En effet, les services de réanimation dans lesquels j'ai été amené à recruter ces patients étaient successivement orientés vers des pathologies neurologiques focales (dans la réanimation spécialisée de l'Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer) puis des cas d'arrêt cardiaque ou d'hypoxie (dans une réanimation polyvalente à l'Hôpital de la Croix-Rousse). Un de ces cas avait d'ailleurs donné lieu à une publication éthique spécifique³⁹². Mais la volonté de recueillir des cas très différents pour essayer de définir un dénominateur commun était présente dès le début de l'étude, en ciblant la population la moins étudiée dans les études précédentes. Ces cas hétérogènes (avec des valeurs pronostiques atypiques pour les examens classiques¹⁹⁶) permettaient d'augmenter la probabilité d'observer des cas de dissociations entre les examens neurophysiologiques, comme je l'ai moi-même étudié par analyse multimodale dans ma thèse d'État de docteur en médecine¹⁹⁷ avant de les enregistrer en aigu dans le cadre des soins²⁰⁰. Ce n'est que secondairement que l'étude des patients anoxiques a été intégrée pour mesurer jusqu'à quelle point l'hétérogénéité – y compris étiologique – pouvait être prise en

charge par nos mesures, comme cela était fait en connectivité fonctionnelle de repos dans une cohorte mixte récente³²⁹.

La limite de la puissance

La question de la puissance calculée *a priori* comme nécessaire pour prendre en charge cette hétérogénéité *de facto* ne pouvait pas être résolue statistiquement vu le caractère exploratoire de notre protocole, qui interdisait toute hypothèse sur la taille de l'effet attendu en lien avec le pronostic. N'attendant aucune différence significative liée au pronostic, l'étude a été pensée comme une analyse des variables principales (neurophysiologiques et comportementale) dans leur relation réciproque et dans leur dépendance mutuelle aux co-variables (environnement et biologie circadienne). Anticipant le manque de puissance pour une interprétation pronostique, l'inclusion de la population de Cambridge avait pour but explicite de doubler cette puissance, tout en gagnant une dimension spatiale par la métrique de connectivité fonctionnelle (mais au prix de la perte des comparaisons de dimensions d'analyse par l'absence de la multimodalité lors des EEG de ce centre). De fait, cette étude conjointe permet en effet de retrouver plusieurs métriques en lien avec le pronostic (Article N°4).

Mais il est apparu dans le même temps que l'amplitude d'effet était suffisante pour qu'une relation avec l'évolution soit finalement mise en évidence dans notre population de 18 patients à la phase aiguë (et corroborés par les analyses faites chez des patients plus tardifs). Il se trouve que l'aspect pronostique a été testé en partie par nécessité : en cas de positivité, cette grille de lecture permettait de réduire les simples explorations de co-variables pour en arriver à des critères de jugement cliniquement pertinents et plus facile à interpréter en termes de fonctionnalité cérébrale globale, en utilisant la récupération comme le juge de paix « en acte » de ce dont les patients étaient encore capables « en puissance ».

Au final, le manque de puissance statistique semble *a posteriori* ne pas être une limite puisque, pour un certain nombre de variables, la présence d'une association au pronostic tranche le débat : l'amplitude d'effet des lésions cérébrales associées à la mort ou à l'absence de récupération est suffisante pour être observable même dans un très faible collectif. Le risque est alors plutôt celui d'un *overfitting* des résultats observés. Seule une analyse d'une autre cohorte indépendante permettrait de répondre à cette objection.

La limite du caractère monocentrique et la question de l'extrapolation

La question du caractère monocentrique doit ici être abordée puisqu'il est tout à fait licite d'envisager que cet étonnant effet du pronostic malgré la faible taille de l'échantillon pourrait être exclusivement dû à un *overfitting* (ou sur-ajustement ou surinterprétation) de résultats qui seraient, en clair, adaptés à cette cohorte et seulement à elle. L'absence de nouveaux enregistrements dans notre centre (vu leur caractère chronophage de l'acquisition et du

prétraitement) exclut de répondre localement et rapidement à cette question par l'implémentation d'une cohorte test ou « de validation », en complément de la présente étude « préliminaire » qui aurait alors joué le rôle de cohorte « d'apprentissage ».

Idéalement, seule une confirmation par une autre équipe utilisant le même protocole permettrait de s'en prémunir. Cela permettrait de vérifier que ces résultats ne sont pas liés à la composition de la population, à la prise en charge médicale et aux décisions de limitation. Le fait que les patients recrutés dans cette étude proviennent de deux services de réanimation aux recrutements et aux méthodes de prise en charge et de décision d'arrêt des soins très différentes (Hôpital Neurologique Pierre Wertheimer et Hôpital de la Croix-Rousse) permet de réduire ce risque. Toutefois, un biais de prophétie auto-réalisée « inversée » pourrait avoir eu lieu en incitant à ne pas limiter des patients sur la base de leur simple inclusion dans l'étude.

Ce point est en particulier soulevé par la différence de pronostic des patients âgés par rapport à la population de Cambridge (Article N°4). Ce résultat pourrait être lié à des différences globales de structures de soins entre la médecine hospitalo-universitaire française et le NHS britannique : cela aurait conduit à arrêter beaucoup plus rapidement les soins chez les patients très âgés, y compris s'ils sont inclus dans une étude sur le pronostic (dont on sait que le meilleur critère de jugement est un état de conscience chez un patient encore vivant à la date la plus éloignée possible). Au contraire, l'effet pourrait être opposé dans la sous-population française : ne surtout pas laisser mourir de patients inclus dans une telle étude. Or, le nombre de patients décédés dans notre groupe est important pour l'évaluation à 2 ans (9 sur 18) mais le nombre de patients qui étaient encore vivants pour le premier point de surveillance de l'évolution clinique à 3 mois était élevé puisque 4 patients seulement n'ont pas bénéficié de ce résultat. Le plus probable dans ce contexte serait que les patients ont bien été « limités » dans certains cas mais avec un délai plus long que dans une population identique qui n'aurait pas été incluse dans une étude sur le pronostic. Le biais cognitif pourrait même être inscrit dans le processus de décision de l'inclusion : nous n'aurions inclus que des patients pour lesquels l'équipe médicale (indépendamment de l'équipe recherche) était collectivement prête à attendre une évaluation clinique tardive de l'évolution pour décider de ne plus traiter des complications. Cela induit une population cible redéfinie comme suit : assez tardivement non éveillée pour être inclus en réanimation dans un délai de 6 semaines maximum mais d'assez « bon pronostic » relatif d'après les données anamnestiques, morphologiques (IRM) et neurophysiologiques indépendantes pour qu'on anticipe une attente très prolongée du réveil.

Il faut noter que cette capacité à « attendre » était très différente selon le cadre nosologique : pour une patiente « vasculaire » du service de réanimation neurologique qui présentait des arguments pour une ischémie diffuse et pour les trois patients en post-arrêt cardiaque du service de réanimation polyvalente qui n'avaient pas présenté de réveil rapide,

l'arrêt des soins s'est fait d'après les règles classiques et dans les délais habituels (i.e. dans les deux premiers mois).

L'hypothèse d'un biais de prophétie auto-réalisée liée aux résultats de notre étude peut être totalement rejetée car les métriques utilisées n'ont été développées que plusieurs années après la fin de suivi des patients et que les observations préliminaires sur des outils beaucoup plus simples n'ont pas été communiquées à l'équipe de réanimation neurologique (à une époque où je n'y travaillais pas quotidiennement). Les résultats n'étaient pas même visuellement analysés chez les patients de la réanimation polyvalente (car c'était une époque où j'y travaillais comme médecin responsable et impliqué *de facto* dans les décisions de limitation) pour me prémunir de toute tentation inconsciente de biaiser le pronostic.

La limite de la véracité ce que nous prédisons

Il faut admettre que notre capacité à prédire la récupération fonctionnelle au-delà du réveil « Exit-MCS » est modeste (comme cela sera confirmé par l'étude ancillaire sur des patients chroniques stimulés par DBS qui avaient tous des rythmes veille-sommeil alors qu'ils étaient MCS/CMS, Cf. Annexe N°1 en page 288). En effet, même le retour à la régulation la plus physiologique marquée par le retour à une modulation veille-sommeil reconnaissable, n'offre pas la garantie de tous les éléments de récupération fonctionnelle des éléments cognitifs de la conscience d'accès. Pour le patient chronique de notre étude, comme pour des patients stimulés en DBS, il était possible d'être UWS/VS malgré des rythmes veille-sommeil présents, voire congruents entre eux. Comme pour la mise en évidence de rythme circadien biologique (Article N°3), la récupération de bonne qualité de rythmes de vigilance, malgré les bénéfices attendues sur la récupération liée aux sommeil et au rythmes circadien^{370, 372, 393} pourrait ne pas suffire à déterminer la récupération spécifique dans des régions anatomiques supportant des capacités de communication, de compréhension ou de tâches cognitives de haut niveau. Toutefois, leur présence semble favoriser au moins l'obtention de fonctions cognitives de plus bas niveau, qui sont celles constatées dans l'état « MCS/CMS » dans notre étude longitudinale (Article N°3).

Mais cette règle pourrait ne pas être absolue : elle a été observée à partir de deux cas, certes consécutifs mais très particuliers. Et le patient chronique de notre étude oblige déjà à remettre en cause cette théorie : il apparaît dans le papier N°1 qu'il présente bien un rythme circadien biologique alors qu'il est cliniquement en état UWS/VS. Ainsi une dynamique de récupération de l'état MCS/CMS dans la première année pourrait nécessiter dans son histoire naturelle la récupération première des rythmes. Mais, en cas de délabrement cérébral extensif, une récupération de ce rythme pourrait ne pas être suffisante pour garantir des signes minimums de conscience. Un détail qui pourrait avoir ici son importance : ce patient avait une récupération partielle des rythmes circadiens puisque seul son cortisol apparaissait comme statistiquement cyclique, alors que c'était le cas des deux hormones pour les patients longitudinaux (Article

N°3). De ce fait, cette récupération incomplète pourrait être le signe d'une fonctionnalité du *pacemaker* hypothalamique au niveau du noyau supra-chiasmatique, mais associée à des lésions trop sévères des voies anatomiques allant aux effecteurs de sécrétions de la mélatonine (hypothalamus postérieur et tronc cérébral) qui seraient elles-mêmes responsables, dans le même temps, d'un moins bon pronostic neurologique (désafférentation corticale en monoamines par exemple dans le cadre de lésions du tronc séquellaires d'engagement).

Parmi les hypothèses alternatives, on pourrait considérer que des patients ayant une récupération de leur rythme mais n'étant pas dans un état MCS/CMS (au moins) sont sous-évalués par les critères comportementaux. Toutefois, faute d'un nombre suffisant de cas, nous ne pouvons pas nous autoriser à appliquer une classification inverse que la base de nos résultats, i.e. considérer un état clinique d'après le résultat paraclinique, car trop de cause de dissociation vraies existent pour le faire en confiance. Il conviendrait plutôt, dans le cas de dissociations manifestes, de proposer une exploration complémentaire par des protocoles actifs³⁷ qui permettraient dans ce cas, d'avoir une meilleure probabilité de « rattrapage » de patient. On augmenterait seulement la probabilité pré-test grâce à une sélection sur la base du prérequis « existence de rythmes EEG veille-sommeil compatibles et/ou des rythmes circadiens harmonieux ». Cette relation entre probabilité de réponse infraclinique et qualité de l'organisation des rythmes EEG a déjà fait l'objet d'une étude encourageante pour faire le lien entre qualité de la vigilance et respect du contenu de conscience²⁸¹. En suivant leur conclusion, notre patient UWS/VS chronique (et celui de l'étude DBS) nécessiterait une exploration complémentaire pour affirmer la véracité de l'absence de tout fonctionnement cortical. Dans notre centre, deux types de protocoles actifs ou d'équivalent d'interface cerveau-machine seraient rapidement accessibles pour l'explorer^{394, 395}.

La dernière hypothèse à évoquer pour intégrer les résultats partiellement contradictoires entre ces constatations subaiguës, longitudinales et chroniques est dégénérative. En effet, les patients pourraient récupérer un niveau cognitif de faible qualité grâce à une plasticité initiale puis leur état pourrait se dégrader paradoxalement en lien avec des mécanismes neurodégénératifs enclenchés par les processus inflammatoires du début de l'agression cérébrale. Ce cadre rendrait compte de certaines impasses nosologiques pour les patients ayant une bonne récupération. Le profil de « récupération des cycles / cognitives » en première partie de l'histoire naturelle serait suivi d'une discordance entre les cycles selon leur robustesse à la dégénérescence¹⁹³. Puis une atteinte cognitive secondaire n'apparaîtrait qu'à la fin de l'évolution. Ce cadre nosologique est bien connu dans les lésions traumatiques modérées qui n'entraînent pas de compromission de la conscience. Dans ce cas, les patients continuent leur vie avec plus ou moins de séquelles selon leur charge lésionnelle initiale jusqu'à développer dans leur âge avancé, de manière statistiquement plus probable (mais avec un rapport de risque faible) une maladie neurodégénérative. Le rapprochement n'est parfois pas fait avec une

anamnèse si ancienne : la dégénérescence pourrait apparaître sans rapport, en absence de données épidémiologiques pour rattraper l'existence de ces liens.

Dans le cas des traumatismes graves, et *a fortiori* graves au point d'avoir pu provoquer un retard de réveil, quand celui-ci a duré plusieurs mois voire qu'il a été définitif (cas des entrées dans un trouble chronique de la conscience), on peut postuler un déclenchement neurodégénératif d'amplitude parallèlement croissante. Dans les atteintes les plus sévères, la récupération par plasticité initiale se fondrait dans le début de la dégénérescence : faute de biomarqueurs assez spécifiques à l'échelle individuelle du mécanisme physiopathologique à l'œuvre à un instant précis chez un patient donné, une stagnation de l'évolution, voire une dégradation secondaire, ferait mentir ce que l'on aurait pu attendre de la plasticité entravée donc inaboutie. Au-delà de 5 ans (voire de 1 an dans l'anoxie et les patients UWS/VS¹²), cet espoir est ténu. Il tient à des *case reports* authentifiant une plasticité tardive²⁵⁸ ou à des effets thérapeutiques présents mais souvent incomplets^{262, 264}. Dans la plupart des cas, au sein de lésions fixées et jugées sévères, une nouvelle dynamique de dégénérescence interne pourrait passer tout à fait inaperçue. Tout comme passe inaperçue la perte de conscience des patients avec une sclérose latérale amyotrophique et trachéotomisés alors qu'ils présentent un mécanisme dégénératif très bien documenté évoluant depuis la classique démence frontale jusqu'à un état UWS/VS probable (Cf. Annexe N°5 en page 288).

Il y a donc une nouvelle histoire naturelle du réveil du coma à écrire dans ce cas. Qui ne fera pas l'économie d'une évaluation précoce des marqueurs inflammatoires, de l'étude de leur valeur pronostique, de leur évolution spontanée³⁹⁶ et sous traitement puis de leur relation tardive avec l'évolution atrophique classique des patients ayant eu une agression cérébrale aiguë²⁴².

La limité ethique : que vaut ce que nous prédisons ?

Si nous en restons à présent au cas plus simple de la prédiction à la phase aiguë, on peut s'interroger sur la valeur individuelle et sociétale de notre prédiction d'une bonne évolution. Elle est pourtant cliniquement plus exigeantes que dans des études antérieures observationnelles^{253, 397} ou interventionnelles^{262, 264} qui se contentaient parfois d'un passage à l'  tat MCS/CMS, en tout cas au stade de la preuve de concept. C'est ce que nous avons par exemple dû faire pour répondre à une question théorique et non clinique (Article N  3).

Le critère de sortie des troubles de conscience doit être un seuil cliniquement exigeant : l'implication éthique non avou  e est que la vie des patients des patients ne « vaudrait » d'être vécue que si des signes de conscience avec rapportabilité du contenu de conscience sont présents. En d'autres termes : si la conscience d'accès est présente, cela « vaudrait » la peine de se battre à la phase aiguë de la prise en charge et dans les quelques mois qui vont suivre (quand peuvent apparaître les complications potentiellement létales).

On peut rappeler ici que la légitimité théorique de ce seuil a déjà été discutée dans une publication antérieure à propos d'un cas tiré de la présente cohorte³⁹². Ici, le contexte était ambigu : le patient était jeune mais la pathologie neurodégénérative sous-jacente terrible (Cf. Annexe N°7 en page 288). Le pronostic d'une hypoxémie profonde était médiocre (possible évolution vers l'état MCS/CMS d'après une MMN présente). L'évolution s'était finalement révélée meilleure que cela. Sous réserve d'un handicap moteur préalablement déjà complet chez un patient tétraplégique, le handicap cognitif attribuable à l'hypoxie profonde semblait nul, les proches disant le voir de retour à son état antérieur. Il l'était en tout état de cause suffisamment pour confirmer son acceptation d'une trachéotomie. Dans ce cas, nous avons donc tranché le débat par l'attente d'une autonomie « psychique » de patient, ce qui était atteint ici par la qualité de la récupération cognitive qui aurait pu de faire classer en *GOS : Good recovery*, alors que l'état clinique complet incluant la comorbidité ne permettait pas de le classer autrement que dans les *Severe disability*.

Or, les patients du groupe *Favourable outcome* de notre étude sont aussi dans le groupe de *GOS Severe disability* sauf que cela n'a pas grand-chose à voir : ils sont moins handicapés au niveau moteur que ce patient car leur état préalable était meilleur, que leur atteinte motrice existe mais n'est pas toujours aussi sévère qu'une tétraplégie et que leur handicap sévère est un composite de la sévérité motrice et cognitive. Ainsi, chez les 3 patients aiguës qui présentaient un *pattern de harmony between circadian rhythms*, les trois étaient encore vivants et ils pouvaient communiquer à 2 ans mais deux d'entre eux étaient dans un état de handicap sévère avec une complète perte d'autonomie, proche de l'état grabataire – à l'investissement familial près. Un seul avait pu atteindre une *GOS : Moderate recovery*, i.e. il était « confus mais avec une possibilité de conversation ; marche avec béquille ; autonomie présente pour manger un repas seul, mais requérant le passage d'une infirmière tous les matins ; s'habille parfois seul mais ne peut pas vivre seul ». Même à deux ans, il évoluait encore. En effet, seulement 15 jours avant ce dernier point de suivi, la levée progressive de l'anosognosie lui avait permis de « se rendre compte de ce qui arrive et de pleurer depuis quelques semaines quand il constatait ce qu'il ne peut plus faire comme partir en vacances avec les enfants ».

La question de l'utilitarisme était le second fil conducteur de notre précédente réflexion (Cf. Annexe N°7 en page 288). Elle semblait d'autant plus appropriée que le cas discuté était celui d'un patient ayant retrouvé une autonomie de jugement autorisant à attendre son propre avis sur l'utilité qu'il attribuait à sa vie malgré le handicap. Cela validait *a posteriori* le choix de repousser – dans une démarche d'agnosticisme pronostique assumée – le moment de trancher « à la place ». On pourrait donc extrapoler qu'il suffit (parfois) d'attendre quelques semaines de plus pour ne pas avoir à juger la qualité de vie d'autrui sans projeter ce que l'on penserait de la sienne dans cette même situation. Ici, l'étiologie permettait de n'attendre que peu de temps (il fallait acheter du temps mais pas trop) et l'histoire s'est bien fini pour les tenants de la

stratégie attentiste. Mais quid des attentes de 2 ans pour des cas non anoxiques ? Qui des évolutions qui ne permettent jamais que le sujet retrouve une autonomie de son jugement sur sa propre qualité de vie future ? Si on ne peut plus raisonnablement proposer d'attendre un jugement autonome, la proposition utilitariste de passer par le jugement d'autrui (en l'occurrence par le pouvoir médical) revient. Or c'est bien là le cas général pour le pronostic des patients traumatiques ou vasculaires : l'évolution est lente, tardivement presque sûre mais rarement tranchée. Ainsi, les traumatiques sont tous MCS/CMS dans l'arbre de classification de notre série (Article N°1, comme cela avait déjà été proposé¹²). Dans cette grande zone grise liée à l'insuffisance de notre puissance prédictive se loge les dilemmes éthiques les plus tragiques : la prédiction de l'évolution vers l'existence d'un handicap (et non son niveau) est souvent plus facile à faire que celle du retour à la conscience. On ne peut pas en prédire le niveau final après intervention de la médecine physique et de la réadaptation mais on peut dire que le retour *ad integrum* n'est pas plausible. Dans certains cas, on se retrouve donc avec une forte probabilité de réveil, au moins minimal, et une forte probabilité de handicap sévère.

Le seuil du retour à la conscience paraît donc justifier car il permet de trancher *a posteriori* le débat par le principal intéressé. A condition que la sortie de l'état MCS/CMS ne soit pas trop limitée (score de CRS-R bas avec seulement une utilisation fonctionnelle d'objet) ou encore associée à un syndrome frontal, une anosognosie ou une apathie limitant sa capacité de prise de décision ou son expression de manière articulée.

Il faut indiquer à ce propos que la limite « réveil complet avec *A-consciousness* » ne fait pas l'unanimité.

Bien qu'elle ait déjà été proposée par d'autres équipes²¹⁸ pour les études en DTI, ce critère avait été modifié quelques années plus tard dans ce même groupe pour la base de données ComaSoft (en dichotomisant sur une base fonctionnelle liée à l'état grabataire).

De l'autre côté, les tenants de la critique de l'*A-consciousness* qui évoquent la présence d'une authentique *P-consciousness* dans le stade MCS/CMS voire chez certaines UWS/VS sélectionnés peuvent la trouver encore trop restrictive²⁹¹.

Au contraire, d'autres seuils fonctionnels ont été proposé pour aller au-delà de la conscience dans les critères de jugement liés à la morbidité. Dans les études observationnelles³²⁴ ou interventionnelles³⁹⁸ les plus récentes sur l'évolution post-arrêt cardiaque, le seuil d'évolution acceptable est placé beaucoup plus haut. Le *Cerebral Performance Status* est attendu à 1 ou 2, c'est à dire qu'on ne garde dans le groupe de bonne évolution que des patients capables de travailler au moins dans un milieu protégé. Donc très loin de l'Exit-MCS. Alternativement, on peut utiliser la GOS extended qui autorise des distinctions plus subtiles avec notamment une catégorie de patients conscients mais grabataires qui sont classés dans le groupe des mauvaises évolutions (GOSE 3 *versus* 4³⁹⁹).

Une autre manière de faire serait enfin de ne pas choisir *a priori* lors de la constitution de l'étude mais de décrire l'évolution et de laisser la possibilité de choisir l'évolution qui correspondrait le mieux aux directives anticipées du patient quand elles existent ou à ce qui en est déduit d'après les informations des proches (comme proposé par une description qualitative de la GOSE dans une étude sur les volets de craniectomie dans le traumatisme crânien grave⁴⁰⁰). Cette stratégie a permis d'éviter que le choix de cette dichotomisation pollue la controverse déclenchée les conséquences fonctionnelles de ce geste : le risque que les conclusions soient rejetées par un choix discutable a été dépassé par une description qualitative des résultats de la GOSE dans les deux groupes.

2) Tout exploiter : les données non utilisées pour ces analyses

Les données polygraphiques

L'EOG, l'ECG, l'EMG et la mesure des cycles respiratoires par capteurs piezzo-électriques sont les quatre mesures neurophysiologiques bipolaires qui ont été systématiquement mesurées dans notre étude. Leur inclusion initiale était tout à fait évidente. Leur non-interprétation à ce stade de l'analyse s'est imposée d'elle-même. Il s'agissait tout d'abord de pouvoir justifier d'un enregistrement polysomnographique complet pour une lecture initialement prévue dans une grille « sommeil » exclusive. Et pouvoir donc se comparer aux grandes analyses polysomnographiques passées^{62, 341, 358}, grâce à la réalisation de polysomnographie dans le cadre aiguë, donc par une analyse plus complète que ce qui avait été proposé par Valente et al. dans une population comparable³³⁹. Or, nous avons ensuite compris pourquoi peu de telles descriptions avaient été faites (sauf par Arico et al.²⁹⁹): une lecture polysomnographique continue avec attribution d'une classe de sommeil ou du label veille à chaque des pages de 30 secondes de polysomnographiques s'est avérée impossible, y compris avec intervention d'un expert du domaine (le Dr Hélène Bastuji). L'aide de la polygraphie avait alors été mineure, avec les mêmes réserves que pour la genèse des artefacts EEG tout d'abord, puisque chaque signal pouvait être expliqué par les soins. Il fallait envisager au cas par cas des profils de veille différents selon les patients, sans qu'ils soient toujours cohérents entre les données EEG et la polygraphie, en particulier pour l'EMG. Les conséquences de ces nouvelles dissociations étaient vertigineuses pour les conclusions que nous aurions alors pu apporter à notre étude puisque la définition même du sommeil paradoxal⁴⁰¹ et sa dissociation de la veille est permise par l'homogénéité des changements entre EEG et EMG, avec l'aide de l'EOG pour les dimensions phasiques⁶⁹.

Commençant alors à admettre la perte des repères classiques de cotation du sommeil (au profit de la mise en évidence de la dissociation entre les marqueurs comme objectif

scientifique), nous avons choisi de développer des métriques n'intégrant pas automatiquement plusieurs dimensions, comme le fait la cotation de polysomnographie. L'EEG était la dimension la plus étudiée, puisque la plus proche des générateurs lésés des rythmes et donc des générateurs alternatifs des autres dimensions (i.e. le générateur de l'ouverture des yeux et des sécrétions hormonales). Il a été éclaté en 21 dimensions.

Il serait possible d'étudier au même titre la polygraphie, avec plusieurs métriques propres aux mouvements du corps (EMG), au rythme cardiaque (ECG intégrant des balances sympathiques et parasympathiques), au rythme respiratoire (avec l'effet physiologique intégrant des éléments neurovégétatifs mais aussi métabolique, et indiquant des patterns pathologiques avec les respirations de type Cheyne-Stokes ou ataxique) puis enfin l'EOG (mélangeant des activités d'exploration saccadique de la veille avec les activités REM toniques ou phasiques et des mouvements oculaires pendulaires pathologiques dans les lésions extra-axiales). Comme on l'imagine, chaque dimension pourrait alors avoir sa dissociation propre avec l'EEG, avec des causes de dissociation aussi variables que les mécanismes explicatifs imaginées ci-dessus.

De plus, chacune de ses dimensions ne se limiterait pas une unique série temporelle : tout comme l'EEG (mais à la différence qu'il n'y a pas de problématique spatiale à gérer), il faudrait décomposer le signal dans des métriques adaptées à la source neurophysiologique (variabilité, rythme d'oscillations). Une telle exploitation serait seule à même de différencier par exemple des changements de l'intervalle RR de l'ECG sous influence sympathique des autres marqueurs. Ou de dissocier les REM phasiques des autres mouvements oculaires, comme les saccades ou les poursuites de veille qui seraient autant de moyens pour coter une CRS-R sur le critère « visuel » indirect (permettant ainsi d'observer en dynamique des changements du contenu de conscience). De telles dissociations pourraient aussi avoir un intérêt clinique pour comprendre les conséquences végétatives des changements de l'environnement.

Comme on peut l'imaginer, ces combats ne pouvaient pas être menés de front avec les comparaisons multiples déjà engagées pour ce premier volet d'exploration. La grille de lecture, que cette interprétation « limitée » a permis de faire émerger, pourrait par contre servir de support de développement et de guide à l'interprétation d'une **étude ancillaire basée exclusivement sur l'exploitation de la polygraphie**. Elle pourrait tester l'hypothèse de l'indépendance ou de la dépendance de certaines des dimensions déjà étudiées : respect de la physiologie ou dissociation entre les mesures physiologiques ? Par exemple, la chute de la puissance de l'EMG associée à un *pattern* d'EEG cohérent pourrait être le signe que des patients ont des périodes authentiques de REM avec atonie. Mais l'absence de confirmation à l'échelle de la population indiquerait l'hétérogénéité de ce critère lorsque tous les *patterns* lésionnels sont pris en compte (i.e. si certains patients ont perdu cette atonie). Il faudrait alors définir si,

dans l'optique de classer toutes les périodes de 30 secondes, on déciderait de classer de telles périodes comme « sommeil paradoxal » malgré l'absence d'atonie ou non.

Les polysomnographies automatisées interprétées sur les données EEG seules

L'exemple de résultat expérimental évoqué ci-dessus permettrait de discuter l'intuition à la base de certains algorithmes de classification EEG selon les catégories classiques de Rechtschaffen et Kales (1968) et adaptés jusqu'à présent⁶⁹ : toute l'information sur le sommeil se trouve dans l'EEG car les réactions comportementales liées au sommeil et capté par la polygraphie sont surdéterminées dans la neurophysiologie intra-cérébrale. La neurophysiologie des réactions périphériques ne serait alors qu'un pis-aller historique et dépassable pour montrer ce que l'on ne parvient pas (encore) à voir dans l'EEG seul, par défaut d'une analyse suffisamment fine et multimodale de sa complexité.

C'est à la base de la construction de l'algorithme ASEEGA de Physip® par l'équipe de Christian Berthomier qui a accepté d'offrir sa collaboration scientifique pour des analyses préliminaires qui ne sont pas incluses dans le *corpus* expérimental de cette thèse mais que nous allons rapidement aborder ici. La validation de cet algorithme a déjà été publiée chez le sujet sain depuis plus de 10 ans, sur la base d'une seule dérivation EEG⁸⁴. Cet outil a par la suite été utilisé dans des études physiologiques sur l'attention^{85, 402, 403} et dans des études sur le sommeil pathologique comme l'insomnie liée au stress⁴⁰⁴, pour mesurer la réponse au traitement de l'insomnie⁴⁰⁵.

Une telle approche n'est au final pas si différente des inférences qui ont été faites depuis une population de sujets sains puis directement extrapolées (avec un période de validation préalable en physiologie très limitée) dans une étude autrichienne citée dans l'introduction et qui se basait sur une lecture en *machine learning* de la fluctuation de la métrique d'entropie de permutation au cours du trouble chronique de conscience⁸⁷. Bien qu'un algorithme validé soit à notre disposition, dans notre attitude prudente vis à vis « des attributions de stade », le saut qualitatif qui a été effectué par cette équipe nous semblait trop difficile à justifier dans notre cas. Cette prudence était par ailleurs justifiée par les éléments que nous en avons tiré à ce jour et par la confiance qu'en avait les concepteurs mêmes de ASEEGA, dans des étapes de validation intrinsèque propre à la construction de l'algorithme.

En d'autres termes : l'algorithme étant construit pour cela, il « ressort » toujours une classification de type sommeil, même si les éléments pour le faire ne sont pas aussi fiables que sur la cohorte d'apprentissage qui l'a constituée. De plus, cet algorithme étant défini sur la base d'EEG de nuit, il était plus difficile de classer de très longue période de veille, même chez les sujets sains. Ce manque de confiance est renforcé (ou à tout le moins, ne compense pas) le manque de confiance lié à la possibilité de dissociation. Étant en cela manifestement plus exigeant que les études autrichiennes comportant un enregistrement vidéo de l'ouverture et de la

fermeture des yeux, nous nous sommes refusés, alors même que notre recueil était beaucoup plus complet que le leur^{87, 188}, à y retourner pour valider ce que l'algorithme aurait automatiquement classé comme du sommeil. Pour la simple raison que nous voulions étudier les dissociations entre les mesures et qu'une simple validation croisée de ce type l'interdirait formellement.

Toutefois, alors que nous sommes refusés à ce faire manuellement sur la base de l'EEG associé à la polygraphie (malgré la présence d'un expert), nous sommes en mesure d'obtenir des polysomnographies automatisées, qui ont résolu de manière obligatoire les cas des pages de 30 secondes jugées inclassables. En effet, l'algorithme n'a pas de prévention face une invraisemblance morphologique tant que cela restait dans les limites de ses règles de classification. Avant une nouvelle publication autonome, il conviendrait donc d'objectiver mathématiquement un rapport de vraisemblance assorti au résultat de l'algorithme, qui serait le pendant quantitatif au jugement qualitatif du concepteur humain de l'algorithme qui juge certains profils incohérents et qui note ces incohérences depuis les étapes intermédiaires de traitement du signal. Cela explique que la sortie soit une classification « forcée » par l'absence d'alternative crédible pour le programme qui ne connaissait pas de tel pattern dans sa base de données de sujets sains.

Au total, l'algorithme de classification s'est donc retrouvé dans une situation similaire à celle de l'expert humain, sans qu'une alternative de réponse « agnostique » ait été prévue dans sa conception. Ces difficultés de classement automatisé valident *a posteriori* les préventions des experts humains : des étapes de sommeil existent (comme chez Valente et al, comme à l'œil) car certaines pages pour certains patients ont incontestablement des critères EEG de stade N2 ou du stade N3 ou de veille. Mais on ne peut pas les reconnaître pour toutes les périodes et pour tous les patients.

Arrive ensuite la dimension supérieure du doute : pouvons-nous attribuer à des périodes EEG qui ressemblent à du sommeil, le label de sommeil alors que le comportement du patient serait par ailleurs marqué par des éléments en faveur d'un autre stade ? Qui sera à favoriser de la neurophysiologie et du comportement dans une hypothétique attribution finale et « impérative » du segment temporel considéré ? Sauf à garder une classe finale « période dissociée », aucune solution incontestable ne se dessine. Il faudrait alors autant de classe supplémentaire que de forme de dissociation possible, ce qui limite la simplification apportée par l'automatisation de l'hypnogramme.

La force de cet outil pourrait par contre être mise à profit pour extraire une donnée mixte, morphologique et fréquentielle, pour la reconnaissance des *Spindles*. En effet, cet algorithme y excelle, comme cela a été reconnu dans plusieurs publications internationales^{404, 405}. Sous réserve, bien sûr, que la flexibilité de l'algorithme autorise la reconnaissance de *Spindles* de morphologie ou de fréquence atypique (comme cela a été observé chez les patients cérébro-

lésés³⁵⁹). Nous pourrions ainsi rechercher la métrique « densité de *Spindles* » comme une mesure de figure de sommeil qui serait un corrélat très spécifique du stade N2 ou N3 et donc un marqueur plus interprétable que des dissociations entre bandes de fréquences dont l'interprétation neurophysiologique n'est pas univoque⁵⁴. La valeur pronostique de la densité moyenne et de la répartition de ces *Spindles* sur les 24h pourrait être testée dans notre population comme un *surrogate* automatiquement calculé des changements de connectivité thalamo-corticale associés au sommeil. Cela n'impliquerait d'ailleurs pas d'attribuer les phases avec *Spindles* comme étant obligatoirement du sommeil : il s'agirait de période avec « connectivité thalamo-corticale haute » comme pour la bande Sigma de l'Article N°4 mais avec un aspect morphologique supplémentaire.

Dès avant cette nouvelle exploitation des données, il faut préciser que la collaboration avec Christian Berthomier a déjà été fructueuse puisque c'est à elle que l'on doit l'implémentation des 3 métriques issues du modèle autorégressif d'ordre 4 (AR4) et de l'étude de la fluctuation de la fréquence dominante au sein de l'Alpha, qui sont apparus à plusieurs niveaux de nos analyses.

Les données EEG supplémentaires issues de patients chroniques

Cette collaboration sur la question du sommeil des patients ayant un trouble chronique de conscience a permis de lever une hypothèque : l'impossibilité constatée de faire des *scoring* neurophysiologiques est-elle propre à notre méthode locale ou à nos exigences de classification ? Ou bien n'est-elle que le reflet de l'instabilité et des atypies des patterns dans une population aiguë ?

La réponse a été en partie apportée par une exploration complémentaire réalisée à la demande d'une équipe du CHU de Clermont-Ferrand. Cette collaboration s'est faite sur la base de notre travail d'acquisition neurophysiologique « continue » des troubles de conscience au dans cette thèse. Nous étions donc susceptibles d'analyser des données issues de polysomnographie ou d'EEG prolongés nocturnes chez 5 patients ayant un trouble chronique de conscience qui avaient fait l'objet d'un essai thérapeutique par stimulation cérébrale profonde du thalamus et du Globus Pallidus interne. Les résultats cliniques ont déjà publiés²⁶² (nous les avons rapportés dans la section sur les thérapeutiques de réveil, Cf. en page 135).

Il est apparu que la question initialement posée ne pourrait pas avoir de réponse pour des raisons méthodologiques de recueil des examens avant et après stimulation DBS. En effet, le courant électrique cérébral de la DBS était de l'ordre du Volt dans les 4 sites, ce qui est incompatible avec tout traitement neurophysiologique, y compris par filtre numérique, car ils sont rendus inopérants à cette intensité électrique. Or, aucun filtre analogique n'avait été appliqué.

Mais nous avons appris beaucoup en interprétant les polysomnographies précédant la mise en place de la DBS (sans artéfact). Elles se trouvaient être celles d'une population ayant un trouble chronique de conscience et qui a été très bien décrite au niveau anatomique et fonctionnel lors du bilan pré-implantation. Les résultats des hypnogrammes obtenus par la méthode classique (*scoring* visuel consensuel entre Florent Gobert et Hélène Bastuji) et par l'algorithme ASEEGA sont visibles en Annexe N°1 (Cf. en page 288). On y constate que tous les patients (y compris un patient « UWS/V.S », invalidant ainsi, comme avec l'unique patient chronique de notre étude, la thèse de Landsness et al.) ont pu voir toutes les périodes classées d'après les critères validés. La classification automatique est plus stable et, par jugement du concepteur de l'algorithme, les critères de validité sont meilleurs que chez les patients aigus, bien que la classification reste beaucoup plus difficile que chez des patients non cérébro-lésés et conscients.

Ainsi, bien que ces données n'aient pas encore été interprétées de manière définitive, il semble que l'impossibilité de scorer soit propre non pas aux critères choisis mais à la période aiguë. Il y aurait alors un authentique état de sidération des générateurs des cycles veille-sommeil et des rythmes EEG par la lésion cérébrale, sans que des mécanismes de compensation soient intervenus pour faire re-émerger des rythmes alternatifs, certes pathologiques mais reconnaissables par analogie avec les formes physiologiques. Cette dynamique de compensation pourrait parfois aboutir à des *patterns* aberrants⁵¹, potentiellement causes de déficit de connectivité et ayant une responsabilité propre dans l'échec de récupération.

Les données biologiques à l'échelle de la population : relation avec environnement

Ces résultats n'ont été qu'ébauchés mais ils seront exploités dans une future publication qui se focalisera sur cet aspect, par analogie avec l'Article N°3 mais au-delà de l'échelle du double cas-clinique dans une analyse de population plus globale de la phase aiguë, à laquelle manquera par contre la dimension longitudinale. Pour que cette dimension longitudinale soit systématique, y compris dans l'interprétation des profils favorables (puisque dans la thèse, seuls les patients sans réveil à 6 mois avaient été évalués à distance), il faudra envisager une autre étude.

Les données morphologiques

Le manque de données morphologiques de bonne qualité nous a interdit dans cette étude qui a débuté en 2013 d'intégrer dans la multimodalité de nos analyses des aspects anatomo-clinique beaucoup plus précis que les inférences qui ont été faites jusque-là par des rythmes de *short-term* et de *long-term*. Les IRM disponibles n'ont été que peu exploitées, sauf pour rechercher un *pattern* commun à certains cas de rythmes circadiens atypiques dans l'Article N°3. Pour l'Article N°1, une lecture semi-quantitative devra confronter les résultats aux IRM

standard (qui sont disponibles dans la plupart des cas), au moins dans une lecture « circadienne » de l'anatomie des structures profondes.

3) *Aller plus loin : quels projets pour répondre aux questions en suspens ?*

Validation

Pour améliorer l'étude actuelle et en réduire les biais, il faudrait idéalement la faire valider par une équipe indépendante. A défaut, il faudrait constituer une cohorte locale de validation de manière plus systématique en recrutant une population plus large et plus représentative des cas généraux de la pratique clinique, de manière indépendante des décisions de limitation/arrêt des thérapeutiques actives. Grâce à une exploitation des données plus rapides par automatisation d'un traitement externalisé (et non réalisée par un médecin en charge de la prise en charge clinique comme c'est actuellement le cas), on pourrait garder un strict aveugle par le respect absolu d'une règle d'absence de tout retour aux cliniciens durant la période d'évaluation.

Contenu de conscience par fixation

Dans une étude prospective ultérieure, nous pourrions corrélérer des indices d'expérience consciente avec les périodes où les patients ont les yeux ouverts et fixent des objets sur la foi d'un *eye-tracker*. Cela permettrait de confirmer qu'en plus d'avoir une exploration du champ visuel, ils perçoivent visuellement (sauf atteinte de la voie visuelle primaire). C'est à dire que, contrairement à un *phenomenal zombie* qui mettrait en place cette fonction exécutive automatique d'exploration mimant l'*A-consciousness* mais sans *P-consciousness*¹⁷, cette perception serait bien intégrée dans une expérience qui serait la base phénoménologique d'une prise de conscience ultérieure rapportable (comme critère de jugement clinique final). Ou à faut, nous pourrions le valider immédiatement par une interface cerveau-machine ou par un corrélat passif de l'*A-consciousness*, comme le P3b¹⁸.

Il serait également possible de réaliser une étude rétrospective comportementale complémentaire qui utiliserait des critères visuels « poursuite ou saccade » indiquant des signes de contenu de conscience (ou, à tout le moins, de la dynamique du fonctionnement cortical). On pourrait ensuite décrire les variations de ces saccades au cours de cycles de vigilance, notamment de leur présence au moment où la vigilance est attendue comme la plus haute. Ces signes pourraient être obtenus d'après les données acquises au niveau comportemental ou polygraphique. Dans le premier cas, la fixation ou la poursuite sera difficile à inférer de manière certaine même dans une nouvelle visualisation des vidéos des yeux. En effet, la fréquence

d'échantillonnage à 1Hz était suffisante pour définir le caractère ouvert ou fermé des yeux mais il sera sans doute insuffisant pour être certain de l'existence de poursuite. Par contre, il serait possible d'utiliser un *pattern* d'EOG associé prospectivement à des mouvements de saccades de fixation (volontaires ou réflexes vers un stimulus visuel de l'environnement) ou de poursuite au cours d'une étude par *Eye-tracker* de notre centre (étude EVEIL-COMA du Dr Beaudoin, financement de la Fondation des Gueules Cassées). Après avoir coregistré la signature EOG de ces saccades ou poursuites, on pourrait alors automatiquement en rechercher les stigmates dans les enregistrements de 24h sans passage par un jugement subjectif.

Histoire naturelle du réveil : étude longitudinale prolongée

Faisant l'hypothèse que les algorithmes de classification automatisée peuvent définir le sommeil sur la base de l'EEG seul, des études ultérieures de long terme pourraient gagner en faisabilité en évitant la polygraphie. Il faudrait pour cela confirmer que, même s'il existe des dissociations fréquentes entre EEG et polygraphie, celles-ci n'ont pas de valeur. En d'autres termes, que la réalisation systématique de polygraphie rende la situation encore plus confuse sans que les dissociations n'apportent d'information prédictive (par exemple, si l'évolution n'est pas modifiée si les patients font du sommeil paradoxal sans atonie).

Mais, en dehors des rares cas où la dissociation aurait une valeur, utiliser un EEG très limité (Cz-Pz pour ASEEGA), permettrait d'envisager une exploration simplifiée de l'histoire naturelle du réveil avec des plus nombreux points de mesure. On pourrait par exemple proposer une investigation composite depuis la période sous sédation (qui permet de mesurer le profil des mouvements liés aux soins sur les outils de mesure, comme l'actigraphie et l'EEG). A partir de l'arrêt des sédations, l'actigraphie serait continue jusqu'au réveil. Les évaluations EEG de 24h seraient répétées de manière très rapprochée durant la période de coma puis s'espaceraient progressivement avec le temps ou les signes de réveil. La mesure biologique de la sidération circadienne pourrait être faite de manière continue par la température et le caractère circadien des rythmes de vigilance, mais surtout par des mesures biologiques hormonales répétées durant 36h dès la première semaine (sous sédation) puis à 48h de l'arrêt des sédations puis toutes les semaines jusqu'au retour à la conscience, et surtout immédiatement après les premiers signes d'UWS/VS puis de MCS/CMS pour confirmer que la concomitance avec les évaluations cliniques de l'Article N°3 n'était pas fortuite.

Ainsi, cette analyse véritablement longitudinale conserverait le juste nombre de dimension mesurée mais étendrait le caractère systématique de leur répétition. Elle serait ainsi à même de combler les lacunes chronologiques de notre connaissance de la sortie du coma, que notre travail a contribué à explorer mais sans en percer tous les mystères (et sans en représenter toutes les possibilités).

Pour bien appréhender la dimension cognitive des déterminants du contenu de conscience, nous avons démontré qu'il faut aussi prendre en compte des dimensions jusqu'à présent représentées comme « de plus bas niveau » pour s'assurer des conditions de possibilité d'un contenu de conscience riche avant de le traquer. La restauration la plus physiologique des rythmes est une de ces conditions. L'amélioration préalable de ces conditions de possibilités avant l'obtention d'un meilleur réveil serait enfin une piste thérapeutique envisageable.

Études morphologiques et fonctionnelles en imagerie

Enfin, pour parvenir à dépasser la question de la qualité du réveil et des capacités fonctionnelles des patients, nous avons débuté l'étude concomitante de plusieurs marqueurs d'imagerie fonctionnels et morphologiques dans une étude qui garde comme critère de jugement principe le réveil *A-consciousness* (Cf. Annexe N°2 de l'étude ETIC-Pilote et Annexe N°3 de l'ANR-IMAGINA, en page 288). Nous proposons aussi d'étudier l'évolution fonctionnelle de manière précise dans des critères de jugement secondaires. L'utilisation de la base de données qui sera ainsi constituée permettra de définir des profils à forte probabilité de réveil mais avec une certitude de perte d'autonomie. Au cas par cas, les réponses de l'outil pronostique pourraient ainsi s'adapter aux demandes spécifiques de chaque sujet, sur la base des directives anticipées ou de la volonté exprimée à une personne de confiance ou, par défaut, à des proches.

D. Conclusion : Une question sans réponse... “What is it like to be a comatose patient up or down the stream of arousal?”

« Persistent vegetative state describes a unique disorder in which patients who emerge from coma *seem* to be awake but show no signs of awareness. » in Silva et al., 2010.⁴⁴

« Rapid eye movement sleep, and **therefore** dreaming that is a form of consciousness, was present in all MCS and three VS/UWS patients. » in Cologan et al., 2013.³⁴¹

Ces deux citations illustrent deux positions possibles face à l'état supposé de conscience que peut présenter un sujet qui ne peut par rapporter d'expérience subjective. L'agnosticisme face à un élément comportemental, qui peut toujours se justifier pour éviter des erreurs d'interprétation par excès. Et la surinterprétation de ces mêmes éléments, qui peut être basée sur une projection de la subjectivité de l'examineur lui-même conscient, ce qui aboutit à un jugement « à la première personne » sur le sujet « semblant inconscient » (via la théorie de l'esprit). Nous avons essayé d'éviter au mieux ce dernier écueil en nous basant sur les éléments plus probant et prudent : favoriser le concept de fonctionnement cortical *en acte* plutôt que l'état de conscience minimal(e) lors des évaluations ; utiliser un critère fort d'évolution (la capacité de communication ou d'utilisation d'objet), pour affirmer que les conditions de la rapportabilité sont présents *en puissance*. Mais nous pouvons faire, dans un dernier effort, l'expérience de pensée formulée dans l'incipit de cette conclusion : quelle est l'expérience (consciente ?) des sujets et cette expérience change-t-elle dans la durée d'une journée qui s'écoule ?

Car, de la part de proches d'un patient présentant un trouble de conscience, la question la plus difficile à laquelle nous devons répondre est celle-là : « Est-ce qu'il/elle m'entend quand je lui parle ? » Car quelle est la question exactement ?

Est-ce que son oreille interne transduit un stimulus auditif ? Oui, sans doute : je peux le mesurer.

Est-ce que son tronc cérébral le transmet ? Oui, sans doute : je peux le mesurer.

Est-ce que son cortex auditif primaire le reçoit ? Oui, sans doute : je peux le mesurer.

Est-ce qu'il a l'appareillage cortical pour le traiter et le percevoir ? Oui : on peut l'objectiver.

Est-ce qu'il y répond ? Peut-être : vous le verrez mieux que nous !

Est-ce qu'il n'y répond que par réflexe ? C'est possible, nous n'en avons pas toujours la preuve.

Mais entend-il au sens de son entendement ? Ou dit autrement : comprend-t-il ? La petite musique intérieure de sa pensée, les souvenirs de ses expériences passées sont-elles ravivées par cette voix familière ? Nous pouvons mesurer une différence de potentiels évoqués générée dans un paradigme mimant cette réalité mais nous ne garantissons pas l'entendement.

S'il est capable de se faire comprendre par ses muscles ou par les changements coordonnés de ses ondes cérébrales qui, d'une manière ou d'une autre, formerait un code : la question ne se pose plus. La rapportabilité répond à toutes les questions quand elle est présente mais ne ferme aucune porte tant qu'elle est absente tant il est vrai que « l'absence de preuve n'est point la preuve d'absence ». Or, nous faisons fond sur ces absences tous les jours au lit des patients.

Donc : peut-on démontrer que ce sujet inconscient-là, en particulier, n'a pas l'expérience non-rapportable d'entendre sans comprendre - sans répondre - sans réagir - sans penser. Juste d'être-là au monde et d'entendre. De ne pas accéder à ce qui est possiblement le propre des primates les plus évolués : une conscience non seulement immanente mais réflexive, une conscience de conscience, une conscience². Tant que nous ne pourrons pas répondre à cette question, épistémologiquement pas répondre, c'est à dire que cette question n'appelle pas de réponse, nous ne pourrons jamais que dire que les personnes qui ont les outils pour percevoir les informations sensorielles sont en plus « au meilleur niveau pour les entendre » quand nous aurons pu dépister les plus hauts niveaux de vigilance qui maximisent la probabilité de cet entendement phénoménologique. Mais quand nous avons constaté chez certains une augmentation de la capacité de leur cerveau à générer de la complexité : pouvons-nous dire aux proches ce que l'on vit comme expérience quand une complexité change sans atteindre le seuil indispensable pour l'étincelle de l'entendement ?

Nous avons démonté que l'existence de tel changement dans la vigilance était associée à la réinsertion progressive du patient dans sa propre harmonie environnementale et cosmique, qui s'exprime tout d'abord par l'harmonie de ces états internes, par l'incarnation de son théâtre mental dans les réponses congruentes de son corps. Et que, quoique sans relation de causalité prouvée, cette harmonie était de nature à s'associer à plus qu'elle-même en ce qu'elle « garantissait » (ou favorisait ?) le retour futur à un niveau cognitif supérieur, à un niveau de rapportabilité de l'expérience subjective. A un niveau de réflexivité qui lui donne le savoir de sa propre connaissance de son Umwelt. Sa con-science. A un niveau qui le fait sortir d'un simple vécu expérientiel que nous partageons possiblement avec les animaux – depuis un *animal conscious state*.

La question à laquelle nous ne répondrons pas est : pour ceux qui n'accéderont pas à ce stade ultérieur de récupération pour nous la rapporter, les alternances de périodes d'inconscience avec des périodes d'expérience phénoménale possible et non prouvable « vaut-elle la peine » ? Car qui peut répondre à cette question ? Et comment affirmer sans en avoir de retour vécu possible par définition que « ce que c'est que de faire l'expérience du coma », du

sac et du ressac des vagues de ces réveils – sans cesse ébauchés et sans cesse échoués – au même titre que « ce que c'est que d'être une chauve-souris » n'est pas une expérience qui a une valeur intrinsèque ?

4. Bibliographie

1. Thompson E, Varela FJ. Radical embodiment: neural dynamics and consciousness. *Trends Cogn Sci* 2001;5:418-425.
2. Laureys S, Owen AM, Schiff ND. Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. *Lancet Neurol* 2004;3:537-546.
3. Brown EN, Lydic R, Schiff ND. General anesthesia, sleep, and coma. *N Engl J Med* 2010;363:2638-2650.
4. Naccache L. Minimally conscious state or cortically mediated state? *Brain* 2017.
5. Maquet P. Functional neuroimaging of normal human sleep by positron emission tomography. *J Sleep Res* 2000;9:207-231.
6. Saper CB, Fuller PM. Wake-sleep circuitry: an overview. *Current Opinion in Neurobiology* 2017;44:186-192.
7. Braun AR, Balkin TJ, Wesenten NJ, et al. Regional cerebral blood flow throughout the sleep-wake cycle. An H₂(15)O PET study. *Brain* 1997;120 (Pt 7):1173-1197.
8. Längsjo JW, Alkire MT, Kaskinoro K, et al. Returning from oblivion: imaging the neural core of consciousness. *J Neurosci* 2012;32:4935-4943.
9. 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. *The Lancet* 2014.
10. Laureys S. The neural correlate of (un)awareness: lessons from the vegetative state. *Trends in Cognitive Sciences* 2005;9:556-559.
11. Giacino JT, Ashwal S, Childs N, et al. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology* 2002;58:349-353.
12. Luaute J, Maucoirt-Boulch D, Tell L, et al. Long-term outcomes of chronic minimally conscious and vegetative states. *Neurology* 2010;75:246-252.
13. Hermann B, Goudard G, Courcoux K, et al. Wisdom of the caregivers: pooling individual subjective reports to diagnose states of consciousness in brain-injured patients, a monocentric prospective study. *BMJ Open* 2019;9:e026211.
14. Cologan V, Schabus M, Ledoux D, Moonen G, Maquet P, Laureys S. Sleep in disorders of consciousness. *Sleep Medicine Reviews* 2010;14:97-105.
15. Bayne T, Hohwy J, Owen AM. Are There Levels of Consciousness? *Trends Cogn Sci* 2016;20:405-413.
16. Castro MT. Quand la musique se fait l'écho du Soi!: études des effets d'un contexte musical autobiographique sur l'activité cérébrale de patients en coma et éveil de coma et de sujets sains.: Université Claude Bernard - Lyon I, 2015.
17. Block N. On a confusion about the role of consciousness. *Behavioral and Brain Sciences* 1995;18:227 - 287.
18. Naccache L. Why and how access consciousness can account for phenomenal consciousness. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2018;373.
19. Sergent C. The offline stream of conscious representations. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 2018;373.
20. Koch C, Massimini M, Boly M, Tononi G. Neural correlates of consciousness: progress and problems. *Nature Reviews Neuroscience* 2016;17:307-321.
21. Wyart V, Tallon-Baudry C. Neural dissociation between visual awareness and spatial attention. *J Neurosci* 2008;28:2667-2679.
22. Tononi G, Boly M, Massimini M, Koch C. Integrated information theory: from consciousness to its physical substrate. *Nat Rev Neurosci* 2016;17:450-461.
23. Chalmers D. *The Conscious Mind: In Search of a Fundamental Theory*. Oxford: Oxford University Press., 1996.
24. Edelman GM, Gally JA, Baars BJ. Biology of consciousness. *Front Psychol* 2011;2:4.
25. Tononi G. An information integration theory of consciousness. *BMC Neurosci* 2004;5:42.
26. Koch C. What Is Consciousness? *Nature* 2018;557:S8-S12.
27. Casali AG, Gosseries O, Rosanova M, et al. A theoretically based index of consciousness independent of sensory processing and behavior. *Sci Transl Med* 2013;5:198ra105.
28. Doerig A, Schurger A, Hess K, Herzog MH. The unfolding argument: Why IIT and other causal structure theories cannot explain consciousness. *Conscious Cogn* 2019;72:49-59.
29. Lamme VA. Towards a true neural stance on consciousness. *Trends Cogn Sci* 2006;10:494-501.
30. Baars BJ. The conscious access hypothesis: origins and recent evidence. *Trends Cogn Sci* 2002;6:47-52.
31. Dehaene S, Naccache L. Towards a cognitive neuroscience of consciousness: basic evidence and a workspace framework. *Cognition* 2001;79:1-37.
32. Ceruti M, Damiano L. Plural Embodiment(s) of Mind. *Genealogy and Guidelines for a Radically Embodied Approach to Mind and Consciousness*. *Front Psychol* 2018;9.
33. Kotchoubey B. Human Consciousness: Where Is It From and What Is It for. *Front Psychol* 2018;9:567.
34. Varela F, Lachaux JP, Rodriguez E, Martinerie J. The brainweb: phase synchronization and large-scale integration. *Nat Rev Neurosci* 2001;2:229-239.
35. Changeux JP. Climbing Brain Levels of Organisation from Genes to Consciousness. *Trends Cogn Sci* 2017;21:168-181.
36. Claassen J, Doyle K, Matory A, et al. Detection of Brain Activation in Unresponsive Patients with Acute Brain Injury. *N Engl J Med* 2019;380:2497-2505.
37. Monti MM, Vanhaudenhuyse A, Coleman MR, et al. Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness. *The New England journal of medicine* 2010;362:579-589.
38. Kersken V, Gomez JC, Liszkowski U, Soldati A, Hobaiter C. A gestural repertoire of 1- to 2-year-old human children: in search of the ape gestures. *Anim Cogn* 2019;22:577-595.
39. Baars BJ. *A Cognitive Theory of Consciousness*. Cambridge, MA: Cambridge University Press, 1988.
40. Dehaene S, Changeux J, Naccache L, Sackur J, Sergent C. Conscious, preconscious, and subliminal processing: a testable taxonomy. *Trends in Cognitive Sciences* 2006;10:204-211.
41. Noirhomme Q, Soddu A, Lehembre R, et al. Brain connectivity in pathological and pharmacological coma. *Front Syst Neurosci* 2010;4:160.
42. Fischer DB, Boes AD, Demertzi A, et al. A human brain network derived from coma-causing brainstem lesions. *Neurology* 2016;87:2427-2434.
43. Boveroux P, Vanhaudenhuyse A, Bruno MA, et al. Breakdown of within- and between-network resting state functional magnetic resonance imaging connectivity during propofol-induced loss of consciousness. *Anesthesiology* 2010;113:1038-1053.
44. Silva S, Alacoque X, Fourcade O, et al. Wakefulness and loss of awareness: brain and brainstem interaction in the vegetative state. *Neurology* 2010;74:313-320.
45. Schiff ND. Central thalamic contributions to arousal regulation and neurological disorders of consciousness. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1129:105-118.
46. Crone JS, Soddu A, Holler Y, et al. Altered network properties of the fronto-parietal network and the thalamus in impaired consciousness. *NeuroImage Clinical* 2014;4:240-248.
47. Annen J, Heine L, Ziegler E, et al. Function-structure connectivity in patients with severe brain injury as measured by MRI-DWI and FDG-PET. *Hum Brain Mapp* 2016.
48. Ward LM. The thalamic dynamic core theory of conscious experience. *Conscious Cogn* 2011;20:464-486.
49. Schiff ND. Recovery of consciousness after brain injury: a mesocircuit hypothesis. *Trends Neurosci* 2010;33:1-9.
50. Fridman EA, Beattie BJ, Broft A, Laureys S, Schiff ND. Regional cerebral metabolic patterns demonstrate the role of anterior forebrain mesocircuit dysfunction in the severely injured brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111:6473-6478.
51. Williams ST, Conte MM, Goldfine AM, et al. Common resting brain dynamics indicate a possible mechanism underlying zolpidem response in severe brain injury. *Elife* 2013;2:e01157.
52. Maxwell WL, MacKinnon MA, Smith DH, McIntosh TK, Graham DI. Thalamic nuclei after human blunt head injury. *J Neuropathol Exp Neurol* 2006;65:478-488.
53. Adams JH, Graham DI, Jennett B. The neuropathology of the vegetative state after an acute brain insult. *Brain* 2000;123 (Pt 7):1327-1338.
54. Steriade M. Grouping of brain rhythms in corticothalamic systems. *Neuroscience* 2006;137:1087-1106.

55. McCormick DA. Are thalamocortical rhythms the Rosetta Stone of a subset of neurological disorders? *Nat Med* 1999;5:1349-1351.
56. Weber F. Modeling the mammalian sleep cycle. *Curr Opin Neurobiol* 2017;46:68-75.
57. Amzica F, Steriade M. Electrophysiological correlates of sleep delta waves. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1998;107:69-83.
58. Vyazovskiy VV, Olcese U, Lazimy YM, et al. Cortical firing and sleep homeostasis. *Neuron* 2009;63:865-878.
59. Saper CB, Scammell TE, Lu J. Hypothalamic regulation of sleep and circadian rhythms. *Nature* 2005;437:1257-1263.
60. Anaclet C, Ferrari L, Arrigoni E, et al. The GABAergic parafacial zone is a medullary slow wave sleep-promoting center. *Nat Neurosci* 2014;17:1217-1224.
61. Nobili L, De Gennaro L, Proserpio P, et al. Local aspects of sleep: observations from intracerebral recordings in humans. *Prog Brain Res* 2012;199:219-232.
62. Landsness E, Bruno MA, Noirhomme Q, et al. Electrophysiological correlates of behavioural changes in vigilance in vegetative state and minimally conscious state. *Brain : a journal of neurology* 2011;134:2222-2232.
63. Schabus M, Dang-Vu TT, Albouy G, et al. Hemodynamic cerebral correlates of sleep spindles during human non-rapid eye movement sleep. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2007;104:13164-13169.
64. Berens SC, Horner AJ, Theta Rhythm: Temporal Glue for Episodic Memory. *Curr Biol* 2017;27:R1110-R1112.
65. Stone JL, Hughes JR. Early history of electroencephalography and establishment of the American Clinical Neurophysiology Society. *J Clin Neurophysiol* 2013;30:28-44.
66. Iragui VJ, McCutchen CB. Physiologic and prognostic significance of "alpha coma". *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1983;46:632-638.
67. Sadaghiani S, Kleinschmidt A. Brain Networks and alpha-Oscillations: Structural and Functional Foundations of Cognitive Control. *Trends Cogn Sci* 2016;20:805-817.
68. Holler Y, Kronbichler M, Bergmann J, Crone JS, Ladurner G, Golaszewski S. EEG frequency analysis of responses to the own-name stimulus. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 2011;122:99-106.
69. Silber MH, Ancoli-Israel S, Bonnet MH, et al. The visual scoring of sleep in adults. *J Clin Sleep Med* 2007;3:121-131.
70. Pfurtscheller G, Lopes da Silva FH. Event-related EEG/MEG synchronization and desynchronization: basic principles. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 1999;110:1842-1857.
71. Gaal ZA, Boha R, Stam CJ, Molnar M. Age-dependent features of EEG-reactivity--spectral, complexity, and network characteristics. *Neuroscience letters* 2010;479:79-84.
72. Nir RR, Sinai A, Raz E, Sprecher E, Yarnitsky D. Pain assessment by continuous EEG: association between subjective perception of tonic pain and peak frequency of alpha oscillations during stimulation and at rest. *Brain Research* 2010;1344:77-86.
73. Babiloni C, Babiloni F, Carducci F, et al. Human brain oscillatory activity phase-locked to painful electrical stimulations: a multi-channel EEG study. *Human Brain Mapping* 2002;15:112-123.
74. Stancak A. Cortical oscillatory changes occurring during somatosensory and thermal stimulation. *Progress in brain research* 2006;159:237-252.
75. Stam CJ. Nonlinear dynamical analysis of EEG and MEG: review of an emerging field. *Clin Neurophysiol* 2005;116:2266-2301.
76. Roberts SJ, Penny W, Rezek I. Temporal and spatial complexity measures for electroencephalogram based brain-computer interfacing. *Med Biol Eng Comput* 1999;37:93-98.
77. Bandt C, Pompe B. Permutation entropy: a natural complexity measure for time series. *Phys Rev Lett* 2002;88:174102.
78. Sitt JD, King JR, El Karoui I, et al. Large scale screening of neural signatures of consciousness in patients in a vegetative or minimally conscious state. *Brain* 2014;137:2258-2270.
79. Leistedt S, Dumont M, Lanquart JP, Jurysta F, Linkowski P. Characterization of the sleep EEG in acutely depressed men using detrended fluctuation analysis. *Clin Neurophysiol* 2007;118:940-950.
80. Nguyen-Ky T, Wen P, Li Y. An improved detrended moving-average method for monitoring the depth of anesthesia. *IEEE Trans Biomed Eng* 2010;57:2369-2378.
81. Jospin M, Caminal P, Jensen EW, et al. Detrended fluctuation analysis of EEG as a measure of depth of anesthesia. *IEEE Trans Biomed Eng* 2007;54:840-846.
82. Ouyang G, Li X, Dang C, Richards DA. Using recurrence plot for determinism analysis of EEG recordings in genetic absence epilepsy rats. *Clin Neurophysiol* 2008;119:1747-1755.
83. Liang Z, Wang Y, Ren Y, et al. Detection of burst suppression patterns in EEG using recurrence rate. *ScientificWorldJournal* 2014;2014:295070.
84. Berthomier C, Drouot X, Herman-Stoica M, et al. Automatic analysis of single-channel sleep EEG: validation in healthy individuals. *Sleep* 2007;30:1587-1595.
85. Schmidt C, Collette F, Leclercq Y, et al. Homeostatic sleep pressure and responses to sustained attention in the suprachiasmatic area. *Science* 2009;324:516-519.
86. Zoubek L, Charbonnier S, Lesecq S, Buguet A, Chapotot F. Feature selection for sleep/wake stages classification using data driven methods. *Biomedical Signal Processing and Control* 2007;2:171-179.
87. Wielek T, Lechinger J, Wislowska M, et al. Sleep in patients with disorders of consciousness characterized by means of machine learning. *PLoS One* 2018;13:e0190458.
88. Ferri R, Parrino L, Smerieri A, et al. Non-linear EEG measures during sleep: effects of the different sleep stages and cyclic alternating pattern. *Int J Psychophysiol* 2002;43:273-286.
89. Duclos C, Dumont M, Arbour C, et al. Parallel recovery of consciousness and sleep in acute traumatic brain injury. *Neurology* 2017;88:268-275.
90. Frank MG, Cantera R. Sleep, clocks, and synaptic plasticity. *Trends Neurosci* 2014;37:491-501.
91. McNamara P, Johnson P, McLaren D, Harris E, Beauharnais C, Auerbach S. REM and NREM sleep mentation. *Int Rev Neurobiol* 2010;92:69-86.
92. Marzano C, Ferrara M, Moroni F, De Gennaro L. Electroencephalographic sleep inertia of the awakening brain. *Neuroscience* 2011;176:308-317.
93. De Gennaro L, Ferrara M, Curcio G, Cristiani R. Antero-posterior EEG changes during the wakefulness-sleep transition. *Clin Neurophysiol* 2001;112:1901-1911.
94. Bedini G, Bersano A, Sebastiano DR, et al. Is Period3 Genotype Associated With Sleep and Recovery in Patients With Disorders of Consciousness? *Neurorehabil Neural Repair* 2016;30:461-469.
95. Wijdicks EFM. The Ascending Reticular Activating System. *Neurocrit Care* 2019.
96. Denoyer M, Sallanon M, Buda C, Kitahama K, Jouvet M. Neurotoxic lesion of the mesencephalic reticular formation and/or the posterior hypothalamus does not alter waking in the cat. *Brain Res* 1991;539:287-303.
97. Kinomura S, Larsson J, Gulyas B, Roland PE. Activation by attention of the human reticular formation and thalamic intralaminar nuclei. *Science* 1996;271:512-515.
98. Lin JS, Sakai K, Jouvet M. Hypothalamo-preoptic histaminergic projections in sleep-wake control in the cat. *The European journal of neuroscience* 1994;6:618-625.
99. Pedersen NP, Ferrari L, Venner A, et al. Supramammillary glutamate neurons are a key node of the arousal system. *Nat Commun* 2017;8:1405.
100. Jones BE. Arousal systems. *Front Biosci* 2003;8:s438-451.
101. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 1986;9:357-381.
102. Fuller PM, Sherman D, Pedersen NP, Saper CB, Lu J. Reassessment of the structural basis of the ascending arousal system. *The Journal of comparative neurology* 2011;519:933-956.
103. Schiff ND, Giacino JT, Kalmar K, et al. Behavioural improvements with thalamic stimulation after severe traumatic brain injury. *Nature* 2007;448:600-603.
104. Schiff ND. Central thalamic deep brain stimulation to support anterior forebrain mesocircuit function in the severely injured brain. *Journal of neural transmission* 2016;123:797-806.
105. Moruzzi G, Magoun HW. Brain stem reticular formation and activation of the EEG. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1949;1:455-473.
106. Ranson SW. Somnolence caused by hypothalamic lesions in the monkey. *Archives of Neurology and Psychiatry* 1939;41:1-23.

107. Boes AD, Fischer D, Geerling JC, Bruss J, Saper CB, Fox MD. Connectivity of sleep- and wake-promoting regions of the human hypothalamus observed during resting wakefulness. *Sleep* 2018;41.
108. Sherin JE, Shiromani PJ, McCarley RW, Saper CB. Activation of ventrolateral preoptic neurons during sleep. *Science* 1996;271:216-219.
109. Achermann P, Borbely AA. Mathematical models of sleep regulation. *Front Biosci* 2003;8:s683-693.
110. Massimini M, Huber R, Ferrarelli F, Hill S, Tononi G. The sleep slow oscillation as a traveling wave. *J Neurosci* 2004;24:6862-6870.
111. Jewett ME, Kronauer RE, Czeisler CA. Light-induced suppression of endogenous circadian amplitude in humans. *Nature* 1991;350:59-62.
112. Saper CB, Lu J, Chou TC, Gooley J. The hypothalamic integrator for circadian rhythms. *Trends Neurosci* 2005;28:152-157.
113. Scheer FA, Hilton MF, Mantzoros CS, Shea SA. Adverse metabolic and cardiovascular consequences of circadian misalignment. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:4453-4458.
114. Guo F, Yu J, Jung HJ, et al. Circadian neuron feedback controls the *Drosophila* sleep-activity profile. *Nature* 2016;536:292-297.
115. Ito C, Tomioka K. Heterogeneity of the Peripheral Circadian Systems in *Drosophila melanogaster*: A Review. *Frontiers in physiology* 2016;7:8.
116. Czeisler CA, Gooley JJ. Sleep and circadian rhythms in humans. *Cold Spring Harb Symp Quant Biol* 2007;72:579-597.
117. Lombardi F, Taricco M, De Tanti A, Telaro E, Liberati A. Sensory stimulation for brain injured individuals in coma or vegetative state. *Cochrane Database Syst Rev* 2002:CD001427.
118. Harthe C, Claustrat B, Brun J, Chazot G. Direct radioimmunoassay of 6-sulfatoxymelatonin in plasma with use of an iodinated tracer. *Clin Chem* 1991;37:536-539.
119. Pina G, Brun J, Tissot S, Claustrat B. Long-term alteration of daily melatonin, 6-sulfatoxymelatonin, cortisol, and temperature profiles in burn patients: a preliminary report. *Chronobiol Int* 2010;27:378-392.
120. Claustrat B, Brun J, Chazot G. The basic physiology and pathophysiology of melatonin. *Sleep Med Rev* 2005;9:11-24.
121. Scheer FA, Zeitzer JM, Ayas NT, Brown R, Czeisler CA, Shea SA. Reduced sleep efficiency in cervical spinal cord injury; association with abolished night time melatonin secretion. *Spinal Cord* 2006;44:78-81.
122. Stoschitzky K, Sakotnik A, Lercher P, et al. Influence of beta-blockers on melatonin release. *Eur J Clin Pharmacol* 1999;55:111-115.
123. Klerman H, St Hilaire MA, Kronauer RE, et al. Analysis method and experimental conditions affect computed circadian phase from melatonin data. *PLoS One* 2012;7:e33836.
124. Cruse D, Thibaut A, Demertzi A, et al. Actigraphy assessments of circadian sleep-wake cycles in the Vegetative and Minimally Conscious States. *BMC Med* 2013;11:18.
125. Pattoneri P, Tirabassi G, Pela G, Astorri E, Mazzucchi A, Borghetti A. Circadian blood pressure and heart rate changes in patients in a persistent vegetative state after traumatic brain injury. *J Clin Hypertens (Greenwich)* 2005;7:734-739.
126. Saper CB. The central circadian timing system. *Curr Opin Neurobiol* 2013;23:747-751.
127. Ralph MR, Foster RG, Davis FC, Menaker M. Transplanted suprachiasmatic nucleus determines circadian period. *Science* 1990;247:975-978.
128. Earnest DJ, Liang FQ, Ratcliff M, Cassone VM. Immortal time: circadian clock properties of rat suprachiasmatic cell lines. *Science* 1999;283:693-695.
129. Reppert SM, Weaver DR. Coordination of circadian timing in mammals. *Nature* 2002;418:935-941.
130. Mellor J. The molecular basis of metabolic cycles and their relationship to circadian rhythms. *Nat Struct Mol Biol* 2016;23:1035-1044.
131. Buhr ED, Yoo SH, Takahashi JS. Temperature as a Universal Resetting Cue for Mammalian Circadian Oscillators. *Science* 2010;330:379-385.
132. Bell-Pedersen D, Cassone VM, Earnest DJ, et al. Circadian rhythms from multiple oscillators: lessons from diverse organisms. *Nat Rev Genet* 2005;6:544-556.
133. Scheer FA, Czeisler CA. Melatonin, sleep, and circadian rhythms. *Sleep Med Rev* 2005;9:5-9.
134. Morin LP. Neuroanatomy of the extended circadian rhythm system. *Exp Neurol* 2013;243:4-20.
135. Saper CB, Cano G, Scammell TE. Homeostatic, circadian, and emotional regulation of sleep. *J Comp Neurol* 2005;493:92-98.
136. Lu J, Zhang YH, Chou TC, et al. Contrasting effects of ibotenate lesions of the paraventricular nucleus and subparaventricular zone on sleep-wake cycle and temperature regulation. *J Neurosci* 2001;21:4864-4874.
137. Moller M, Baeres FM. The anatomy and innervation of the mammalian pineal gland. *Cell Tissue Res* 2002;309:139-150.
138. Papp RS, Palkovits M. Brainstem projections of neurons located in various subdivisions of the dorsolateral hypothalamic area-an anterograde tract-tracing study. *Front Neuroanat* 2014;8:34.
139. Cohen RA, Albers HE. Disruption of human circadian and cognitive regulation following a discrete hypothalamic lesion: a case study. *Neurology* 1991;41:726-729.
140. Perreau-Lenz S, Kalsbeek A, Garidou M-L, et al. Suprachiasmatic control of melatonin synthesis in rats: inhibitory and stimulatory mechanisms. *European Journal of Neuroscience* 2003;17:221-228.
141. Born J, DeKloet ER, Wenz H, Kern W, Fehm HL. Gluco- and antiminerocorticoid effects on human sleep: a role of central corticosteroid receptors. *Am J Physiol* 1991;260:E183-188.
142. Dijk DJ, Shanahan TL, Duffy JF, Ronda JM, Czeisler CA. Variation of electroencephalographic activity during non-rapid eye movement and rapid eye movement sleep with phase of circadian melatonin rhythm in humans. *J Physiol* 1997;505 (Pt 3):851-858.
143. Dijk DJ, Cajochen C, Tobler I, Borbely AA. Sleep extension in humans: sleep stages, EEG power spectra and body temperature. *Sleep* 1991;14:294-306.
144. Dijk DJ, Czeisler CA. Contribution of the circadian pacemaker and the sleep homeostat to sleep propensity, sleep structure, electroencephalographic slow waves, and sleep spindle activity in humans. *J Neurosci* 1995;15:3526-3538.
145. Aeschbach D, Matthews JR, Postolache TT, Jackson MA, Giesen HA, Wehr TA. Two circadian rhythms in the human electroencephalogram during wakefulness. *Am J Physiol* 1999;277:R1771-1779.
146. Aeschbach D, Dijk DJ, Borbely AA. Dynamics of EEG spindle frequency activity during extended sleep in humans: relationship to slow-wave activity and time of day. *Brain Res* 1997;748:131-136.
147. Cajochen C, Wyatt JK, Czeisler CA, Dijk DJ. Separation of circadian and wake duration-dependent modulation of EEG activation during wakefulness. *Neuroscience* 2002;114:1047-1060.
148. Perrin F, Peigneux P, Fuchs S, et al. Nonvisual responses to light exposure in the human brain during the circadian night. *Current biology : CB* 2004;14:1842-1846.
149. Wyatt JK, Ritz-De Cecco A, Czeisler CA, Dijk DJ. Circadian temperature and melatonin rhythms, sleep, and neurobehavioral function in humans living on a 20-h day. *Am J Physiol* 1999;277:R1152-1163.
150. Shannahoff-Khalsa D. The ultradian rhythm of alternating cerebral hemispheric activity. *Int J Neurosci* 1993;70:285-298.
151. Lohr B, Siegmund R. Ultradian and circadian rhythms of sleep-wake and food-intake behavior during early infancy. *Chronobiol Int* 1999;16:129-148.
152. Lavie P. Ultradian rhythms in arousal--the problem of masking. *Chronobiol Int* 1989;6:21-28.
153. Prendergast BJ, Zucker I. Ultradian rhythms in mammalian physiology and behavior. *Curr Opin Neurobiol* 2016;40:150-154.
154. Kleitman N. Basic rest-activity cycle--22 years later. *Sleep* 1982;5:311-317.
155. Manseau C, Broughton RJ. Bilaterally synchronous ultradian EEG rhythms in awake adult humans. *Psychophysiology* 1984;21:265-273.
156. Bourguignon C, Storch KF. Control of Rest:Activity by a Dopaminergic Ultradian Oscillator and the Circadian Clock. *Front Neurol* 2017;8:614.
157. Hayashi M, Sato K, Hori T. Ultradian rhythms in task performance, self-evaluation, and EEG activity. *Percept Mot Skills* 1994;79:791-800.
158. Rivest RW, Schulz P, Lustenberger S, Sizonenko PC. Differences between circadian and ultradian organization of cortisol and melatonin rhythms during activity and rest. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;68:721-729.
159. Gronfier C, Brandenberger G. Ultradian rhythms in pituitary and adrenal hormones: their relations to sleep. *Sleep Med Rev* 1998;2:17-29.
160. Chapotot F, Gronfier C, Jouny C, Muzet A, Brandenberger G. Cortisol secretion is related to electroencephalographic alertness in human subjects during daytime wakefulness. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:4263-4268.
161. Gronfier C, Chapotot F, Weibel S, Jouny C, Piquard F, Brandenberger G. Pulsatile cortisol secretion and EEG delta waves are controlled by two independent but synchronized generators. *Am J Physiol* 1998;275:E94-100.

162. Trinchard-Lugan I, Waldhauser F. The short term secretion pattern of human serum melatonin indicates apulsatile hormone release. *J Clin Endocrinol Metab* 1989;69:663-669.
163. Simon C, Brandenberger G, Follenius M. Ultradian oscillations of plasma glucose, insulin, and C-peptide in man during continuous enteral nutrition. *J Clin Endocrinol Metab* 1987;64:669-674.
164. Simon C, Gronfier C, Schlienger JL, Brandenberger G. Circadian and ultradian variations of leptin in normal man under continuous enteral nutrition: relationship to sleep and body temperature. *J Clin Endocrinol Metab* 1998;83:1893-1899.
165. Follenius M, Simon C, Brandenberger G, Lenzi P. Ultradian plasma corticotropin and cortisol rhythms: time-series analyses. *J Endocrinol Invest* 1987;10:261-266.
166. Brandenberger G, Simon C, Follenius M. Night-day differences in the ultradian rhythmicity of plasma renin activity. *Life Sci* 1987;40:2325-2330.
167. Lindsley G, Dowse HB, Burgoon PW, Kolka MA, Stephenson LA. A persistent circadian ultradian rhythm is identified in human core temperature. *Chronobiol Int* 1999;16:69-78.
168. Okawa M, Matousek M, Petersen I. Spontaneous vigilance fluctuations in the daytime. *Psychophysiology* 1984;21:207-211.
169. Tsuji Y, Kobayashi T. Short and long ultradian EEG components in daytime arousal. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1988;70:110-117.
170. Lewandowski MH, Blasiak T. The effect of brainstem stimulation on the evoked potentials in the intergeniculate leaflet. *Brain Res* 1999;827:139-142.
171. Wu YE, Enoki R, Oda Y, Huang ZL, Honma KI, Honma S. Ultradian calcium rhythms in the paraventricular nucleus and subparaventricular zone in the hypothalamus. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2018;115:E9469-E9478.
172. Philippu A. Neurotransmitters are released in brain areas according to ultradian rhythms: Coincidence with ultradian oscillations of EEG waves. *J Chem Neuroanat* 2019;96:66-72.
173. Blum ID, Zhu L, Moquin L, et al. A highly tunable dopaminergic oscillator generates ultradian rhythms of behavioral arousal. *Elife* 2014;3.
174. Laureys S, Celesia GG, Cohadon F, et al. Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome. *BMC Med* 2010;8:68.
175. Jouviet M. Coma and other disorders of consciousness. *Handbook of clinical neurology*, 2nd, 1975 ed. Amsterdam: North-Holland Publishing Compagny, 1969: 62-79.
176. Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974;2:81-84.
177. Freeman FR. Akinetic mutism and bilateral anterior cerebral artery occlusion. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1971;34:693-698.
178. Rumpl E, Lorenzi E, Hackl JM, Gerstenbrand F, Hengl W. The EEG at different stages of acute secondary traumatic midbrain and bulbar brain syndromes. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 1979;46:487-497.
179. von Wild K, Gerstenbrand F, Dolce G, et al. Guidelines for Quality Management of Apallic Syndrome / Vegetative State. *European journal of trauma and emergency surgery : official publication of the European Trauma Society* 2007;33:268-292.
180. Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet* 1975;1:480-484.
181. PVS TM-STFo. Medical aspects of the persistent vegetative state (1). *The New England journal of medicine* 1994;330:1499-1508.
182. Bruno MA, Vanhauwenhuysse 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. *Journal of Neurology* 2011;258:1373-1384.
183. Giacino JT, Kalmar K, Whyte J. The JFK Coma Recovery Scale-Revised: measurement characteristics and diagnostic utility. *Archives of physical medicine and rehabilitation* 2004;85:2020-2029.
184. 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.
185. Jennett B, Snoek J, Bond MR, Brooks N. Disability after severe head injury: observations on the use of the Glasgow Outcome Scale. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1981;44:285-293.
186. Fayol P, Carriere H, Habonimana D, Preux PM, Dumond JJ. [French version of structured interviews for the Glasgow Outcome Scale: guidelines and first studies of validation]. *Annales de readaptation et de medecine physique : revue scientifique de la Societe francaise de reeducation fonctionnelle de readaptation et de medecine physique* 2004;47:142-156.
187. Wilson JT, Pettigrew LE, Teasdale GM. Structured interviews for the Glasgow Outcome Scale and the extended Glasgow Outcome Scale: guidelines for their use. *Journal of neurotrauma* 1998;15:573-585.
188. Wislowska M, Del Giudice R, Lechinger J, et al. Night and day variations of sleep in patients with disorders of consciousness. *Scientific reports* 2017;7:266.
189. Luaute J, Cotton F, Lemaire JJ, et al. Let live or let die after traumatic coma: Scrutinizing somatosensory evoked potentials. *Neurology: Clinical Practice* 2012;2:24-32.
190. Bonds BW, Dhanda A, Wade C, Massetti J, Diaz C, Stein DM. Prognostication of Mortality and Long term Functional Outcomes Following Traumatic Brain Injury: Can We Do Better? *J Neurotrauma* 2015.
191. Gobert F, Le Cam P, Guerin C. Buying time to save a life: a 3-month "call in the dark for awareness" : A moral dilemma in predicting consciousness recovery. *Intensive Care Med* 2016.
192. Edlow BL, Giacino JT, Hirschberg RE, Gerrard J, Wu O, Hochberg LR. Unexpected recovery of function after severe traumatic brain injury: the limits of early neuroimaging-based outcome prediction. *Neurocrit Care* 2013;19:364-375.
193. Maas AIR, Menon DK, Adelson PD, et al. Traumatic brain injury: integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research. *The Lancet Neurology* 2017;16:987-1048.
194. Fischer C, Luaute J, Adeleine P, Morlet D. Predictive value of sensory and cognitive evoked potentials for awakening from coma. *Neurology* 2004;63:669-673.
195. Gobert F, Ritzenthaler T, André-Obadia N, Dailler F. Do not rely on imaging to predict awakening: The value of neurophysiology in a case of Weston-Hurst syndrome. *Clinical Neurophysiology* 2019;130:960-962.
196. Carter BG, Butt W. Review of the use of somatosensory evoked potentials in the prediction of outcome after severe brain injury. *Crit Care Med* 2001;29:178-186.
197. Gobert F, Dailler F, Fischer C, André-Obadia N, Luaute J. Proving cortical death after vascular coma: Evoked potentials, EEG and neuroimaging. *Clinical Neurophysiology* 2018.
198. Fischer C, Luaute J, Morlet D. Event-related potentials (MMN and novelty P3) in permanent vegetative or minimally conscious states. *Clin Neurophysiol* 2010;121:1032-1042.
199. Blumenfeld H. Epilepsy and the consciousness system: transient vegetative state? *Neurologic clinics* 2011;29:801-823.
200. Gobert F, Baars JH, Ritzenthaler T, et al. Diagnosing Kernohan-Woltman notch phenomenon by somatosensory evoked potentials in intensive care unit. *Clin Neurophysiol* 2018;129:254-257.
201. van der Eerden AW, Khalilzadeh O, Perlberg V, et al. White matter changes in comatose survivors of anoxic ischemic encephalopathy and traumatic brain injury: comparative diffusion-tensor imaging study. *Radiology* 2014;270:506-516.
202. Jaeger M, Deiana G, Nash S, et al. Prognostic factors of long-term outcome in cases of severe traumatic brain injury. *Ann Phys Rehabil Med* 2014.
203. Luyt CE, Galanaud D, Perlberg V, et al. Diffusion tensor imaging to predict long-term outcome after cardiac arrest: a bicentric pilot study. *Anesthesiology* 2012;117:1311-1321.
204. Singh B, Murad MH, Prokop LJ, et al. Meta-analysis of Glasgow Coma Scale and Simplified Motor Score in predicting traumatic brain injury outcomes. *Brain injury : [BI]* 2012.
205. Taylor B, Harries P, Bullock R. Factors affecting outcome after surgery for intracranial aneurysm in Glasgow. *British journal of neurosurgery* 1991;5:591-600.
206. Sartorius D, Le Manach Y, David JS, et al. Mechanism, glasgow coma scale, age, and arterial pressure (MGAP): a new simple prehospital triage score to predict mortality in trauma patients. *Crit Care Med* 2010;38:831-837.
207. Choi SC, Narayan RK, Anderson RL, Ward JD. Enhanced specificity of prognosis in severe head injury. *J Neurosurg* 1988;69:381-385.
208. Signorini DF, Andrews PJ, Jones PA, Wardlaw JM, Miller JD. Predicting survival using simple clinical variables: a case study in traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;66:20-25.
209. Mushkudiani NA, Engel DC, Steyerberg EW, et al. Prognostic value of demographic characteristics in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma* 2007;24:259-269.
210. Butcher I, McHugh GS, Lu J, et al. Prognostic value of cause of injury in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma* 2007;24:281-286.

211. Butcher I, Maas AI, Lu J, et al. Prognostic value of admission blood pressure in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma* 2007;24:294-302.
212. Marmarou A, Lu J, Butcher I, et al. Prognostic value of the Glasgow Coma Scale and pupil reactivity in traumatic brain injury assessed pre-hospital and on enrollment: an IMPACT analysis. *J Neurotrauma* 2007;24:270-280.
213. Manley G, Knudson MM, Morabito D, Damron S, Erickson V, Pitts L. Hypotension, hypoxia, and head injury: frequency, duration, and consequences. *Arch Surg* 2001;136:1118-1123.
214. Van Beek JG, Mushkudiani NA, Steyerberg EW, et al. Prognostic value of admission laboratory parameters in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma* 2007;24:315-328.
215. Meynaar IA, Oudemans-van Straaten HM, van der Wetering J, et al. Serum neuron-specific enolase predicts outcome in post-anoxic coma: a prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2003;29:189-195.
216. Cheng F, Yuan Q, Yang J, Wang W, Liu H. The prognostic value of serum neuron-specific enolase in traumatic brain injury: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 2014;9:e106680.
217. Buonora JE, Yarnell AM, Lazarus RC, et al. Multivariate analysis of traumatic brain injury: development of an assessment score. *Front Neurol* 2015;6:68.
218. Galanaud D, Perlbarg V, Gupta R, et al. Assessment of white matter injury and outcome in severe brain trauma: a prospective multicenter cohort. *Anesthesiology* 2012;117:1300-1310.
219. Fisher CM, Kistler JP, Davis JM. Relation of cerebral vasospasm to subarachnoid hemorrhage visualized by computerized tomographic scanning. *Neurosurgery* 1980;6:1-9.
220. Oliveira AM, Paiva WS, Figueiredo EG, Oliveira HA, Teixeira MJ. Fisher revised scale for assessment of prognosis in patients with subarachnoid hemorrhage. *Arquivos de neuro-psiquiatria* 2011;69:910-913.
221. Kapapa T, Tjahjadi M, König R, Wirtz CR, Woischneck D. Which Clinical Variable Influences Health-Related Quality of Life the Most After Spontaneous Subarachnoid Hemorrhage? Hunt and Hess Scale, Fisher Score, World Federation of Neurosurgeons Score, Brussels Coma Score, and Glasgow Coma Score Compared. *World neurosurgery* 2012.
222. Marshall LF, Marshall SB, Klauber MR, et al. The diagnosis of head injury requires a classification based on computed axial tomography. *J Neurotrauma* 1992;9 Suppl 1:S287-292.
223. Maas AI, Steyerberg EW, Butcher I, et al. Prognostic value of computerized tomography scan characteristics in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma* 2007;24:303-314.
224. Lingsma HF, Roozenbeek B, Steyerberg EW, Murray GD, Maas AI. Early prognosis in traumatic brain injury: from prophecies to predictions. *Lancet Neurol* 2010;9:543-554.
225. Firsching R, Woischneck D, Klein S, Reissberg S, Dohring W, Peters B. Classification of severe head injury based on magnetic resonance imaging. *Acta Neurochir (Wien)* 2001;143:263-271.
226. Mannion RJ, Cross J, Bradley P, et al. Mechanism-based MRI classification of traumatic brainstem injury and its relationship to outcome. *J Neurotrauma* 2007;24:128-135.
227. Mlynash M, Campbell DM, Leproust EM, et al. Temporal and spatial profile of brain diffusion-weighted MRI after cardiac arrest. *Stroke* 2010;41:1665-1672.
228. Greer D, Scripko P, Bartscher J, et al. Serial MRI Changes in Comatose Cardiac Arrest Patients. *Neurocritical Care* 2010;14:61-67.
229. Weiss N, Galanaud D, Carpentier A, et al. A combined clinical and MRI approach for outcome assessment of traumatic head injured comatose patients. *J Neurol* 2008;255:217-223.
230. Hannawi Y, Stevens RD. Mapping the Connectome Following Traumatic Brain Injury. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2016;16:44.
231. Moen KG, Brezova V, Skandsen T, Haberg AK, Folvik M, Vik A. Traumatic axonal injury: the prognostic value of lesion load in corpus callosum, brain stem, and thalamus in different magnetic resonance imaging sequences. *J Neurotrauma* 2014;31:1486-1496.
232. Newcombe VF, Williams GB, Outtrim JG, et al. Microstructural basis of contusion expansion in traumatic brain injury: insights from diffusion tensor imaging. *J Cereb Blood Flow Metab* 2013;33:855-862.
233. Reis C, Wang Y, Akyol O, et al. What's New in Traumatic Brain Injury: Update on Tracking, Monitoring and Treatment. *International journal of molecular sciences* 2015;16:11903-11965.
234. Gerber DJ, Weintraub AH, Cusick CP, Ricci PE, Whiteneck GG. Magnetic resonance imaging of traumatic brain injury: relationship of T2*SE and T2GE to clinical severity and outcome. *Brain Inj* 2004;18:1083-1097.
235. Scheid R, Ott DV, Roth H, Schroeter ML, von Cramon DY. Comparative magnetic resonance imaging at 1.5 and 3 Tesla for the evaluation of traumatic microbleeds. *J Neurotrauma* 2007;24:1811-1816.
236. Hasiloglu ZI, Albayram S, Selcuk H, et al. Cerebral microhemorrhages detected by susceptibility-weighted imaging in amateur boxers. *AJNR Am J Neuroradiol* 2011;32:99-102.
237. Huang YL, Kuo YS, Tseng YC, Chen DY, Chiu WT, Chen CJ. Susceptibility-weighted MRI in mild traumatic brain injury. *Neurology* 2015;84:580-585.
238. Tong KA, Ashwal S, Holshouser BA, et al. Diffuse axonal injury in children: clinical correlation with hemorrhagic lesions. *Ann Neurol* 2004;56:36-50.
239. Geurts BH, Andriessen TM, Goraj BM, Vos PE. The reliability of magnetic resonance imaging in traumatic brain injury lesion detection. *Brain Inj* 2012;26:1439-1450.
240. Gale SD, Baxter L, Roundy N, Johnson SC. Traumatic brain injury and grey matter concentration: a preliminary voxel based morphometry study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76:984-988.
241. Lutkenhoff ES, Chiang J, Tshibanda L, et al. Thalamic and extrathalamic mechanisms of consciousness after severe brain injury. *Ann Neurol* 2015;78:68-76.
242. Silva S, Peran P, Kerhuel L, et al. Brain Gray Matter MRI Morphometry for Neuroprognostication After Cardiac Arrest. *Crit Care Med* 2017.
243. Clarencon F, Bardinet E, Martinerie J, et al. Lesions in deep gray nuclei after severe traumatic brain injury predict neurologic outcome. *PLoS One* 2017;12:e0186641.
244. Mauguire F, Grand C, Fischer C, Courjon J. [Aspects of early somatosensory and auditory evoked potentials in neurologic comas and brain death]. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin* 1982;12:280-285.
245. Synek VM. EEG abnormality grades and subdivisions of prognostic importance in traumatic and anoxic coma in adults. *Clinical EEG* 1988;19:160-166.
246. Bagnato S, Boccagni C, Prestandrea C, Sant'Angelo A, Castiglione A, Galardi G. Prognostic value of standard EEG in traumatic and non-traumatic disorders of consciousness following coma. *Clin Neurophysiol* 2010;121:274-280.
247. Sivaraju A, Gilmore EJ, Wira CR, et al. Prognostication of post-cardiac arrest coma: early clinical and electroencephalographic predictors of outcome. *Intensive Care Med* 2015.
248. Zandbergen EG, de Haan RJ, Stoutenbeek CP, Koelman JH, Hijdra A. Systematic review of early prediction of poor outcome in anoxic-ischaemic coma. *Lancet* 1998;352:1808-1812.
249. Sandroni C, Cariou A, Cavallaro F, et al. Prognostication in comatose survivors of cardiac arrest: An advisory statement from the European Resuscitation Council and the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 2014;40:1816-1831.
250. Logi F, Fischer C, Murri L, Mauguire F. The prognostic value of evoked responses from primary somatosensory and auditory cortex in comatose patients. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 2003;114:1615-1627.
251. Carter BG, Butt W. Are somatosensory evoked potentials the best predictor of outcome after severe brain injury? A systematic review. *Intensive Care Med* 2005;31:765-775.
252. Fischer C, Morlet D, Bouchet P, Luaute J, Jourdan C, Salord F. Mismatch negativity and late auditory evoked potentials in comatose patients. *Clin Neurophysiol* 1999;110:1601-1610.
253. Fischer C, Luaute J, Nemoz C, Morlet D, Kirkorian G, Mauguire F. Improved prediction of awakening or nonawakening from severe anoxic coma using tree-based classification analysis. *Crit Care Med* 2006;34:1520-1524.
254. Fischer C, Dailier F, Morlet D. Novelty P3 elicited by the subject's own name in comatose patients. *Clin Neurophysiol* 2008;119:2224-2230.
255. Yingling CD, Hosobuchi Y, Harrington M. P300 as a predictor of recovery from coma. *Lancet* 1990;336:873.
256. Bekinshtein TA, Dehaene S, Rohaut B, Tadel F, Cohen L, Naccache L. Neural signature of the conscious processing of auditory regularities. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:1672-1677.
257. Schnakers C, Perrin F, Schabus M, et al. Voluntary brain processing in disorders of consciousness. *Neurology* 2008;71:1614-1620.

258. Voss HU, Uluc AM, Dyke JP, et al. Possible axonal regrowth in late recovery from the minimally conscious state. *J Clin Invest* 2006;116:2005-2011.
259. Georgiopoulos M, Katsakiori P, Kefalopoulou Z, Ellul J, Chroni E, Constantoyannis C. Vegetative State and Minimally Conscious State: A Review of the Therapeutic Interventions. *Stereotactic and Functional Neurosurgery* 2010;88:199-207.
260. Brefel-Courbon C, Payoux P, Ory F, et al. Clinical and imaging evidence of zolpidem effect in hypoxic encephalopathy. *Annals of Neurology* 2007;62:102-105.
261. Giacino JT, Whyte J, Bagiella E, et al. Placebo-controlled trial of amantadine for severe traumatic brain injury. *The New England journal of medicine* 2012;366:819-826.
262. Lemaire J-J, Sontheimer A, Pereira B, et al. Deep brain stimulation in five patients with severe disorders of consciousness. *Annals of Clinical and Translational Neurology* 2018.
263. Bourdillon P, Hermann B, Sitt JD, Naccache L. Electromagnetic Brain Stimulation in Patients With Disorders of Consciousness. *Front Neurosci* 2019;13.
264. Corazzol M, Lio G, Lefevre A, et al. Restoring consciousness with vagus nerve stimulation. *Curr Biol* 2017;27:R994-R996.
265. Friedman D, Claassen J, Hirsch LJ. Continuous Electroencephalogram Monitoring in the Intensive Care Unit. *Anesthesia & Analgesia* 2009;109:506-523.
266. Davey MP, Victor JD, Schiff ND. Power spectra and coherence in the EEG of a vegetative patient with severe asymmetric brain damage. *Clinical neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 2000;111:1949-1954.
267. Claassen J, Mayer SA, Kowalski RG, Emerson RG, Hirsch LJ. Detection of electrographic seizures with continuous EEG monitoring in critically ill patients. *Neurology* 2004;62:1743-1748.
268. Stewart CP, Otsubo H, Ochi A, Sharma R, Hutchison JS, Hahn CD. Seizure identification in the ICU using quantitative EEG displays. *Neurology* 2010;75:1501-1508.
269. Pandin PC. Can electrophysiological assessments of brain function be useful to the intensive care physician in daily clinical practice? *Critical Care* 2004;8:437-439.
270. Schiff ND, Nauvel T, Victor JD. Large-scale brain dynamics in disorders of consciousness. *Curr Opin Neurobiol* 2014;25:7-14.
271. Amzica F, Kroeger D. Cellular mechanisms underlying EEG waveforms during coma. *Epilepsia* 2011;52 Suppl 8:25-27.
272. Rossi Sebastiano D, Panzica F, Visani E, et al. Significance of multiple neurophysiological measures in patients with chronic disorders of consciousness. *Clin Neurophysiol* 2014.
273. Timofeev I, Grenier F, Bazhenov M, Sejnowski TJ, Steriade M. Origin of slow cortical oscillations in deafferented cortical slabs. *Cereb Cortex* 2000;10:1185-1199.
274. Varotto G, Fazio P, Rossi Sebastiano D, et al. Altered resting state effective connectivity in long-standing vegetative state patients: an EEG study. *Clin Neurophysiol* 2014;125:63-68.
275. Leon-Carrion J, Martin-Rodriguez JF, Damas-Lopez J, Barroso y Martin JM, Dominguez-Morales MR. Brain function in the minimally conscious state: a quantitative neurophysiological study. *Clin Neurophysiol* 2008;119:1506-1514.
276. Fingelkurts AA, Fingelkurts AA, Bagnato S, Boccagni C, Galardi G. Life or death: prognostic value of a resting EEG with regards to survival in patients in vegetative and minimally conscious States. *PLoS One* 2011;6:e25967.
277. Lechinger J, Bothe K, Pichler G, et al. CRS-R score in disorders of consciousness is strongly related to spectral EEG at rest. *J Neurol* 2013;260:2348-2356.
278. Fellinger R, Klimesch W, Schnakers C, et al. Cognitive processes in disorders of consciousness as revealed by EEG time-frequency analyses. *Clin Neurophysiol* 2011;122:2177-2184.
279. Lehembre R, Marie-Aurelie B, Vanhauzenhuysse A, et al. Resting-state EEG study of comatose patients: a connectivity and frequency analysis to find differences between vegetative and minimally conscious states. *Funct Neurol* 2012;27:41-47.
280. Chennu S, Finoia P, Kamau E, et al. Spectral signatures of reorganised brain networks in disorders of consciousness. *PLoS Comput Biol* 2014;10:e1003887.
281. Forgacs PB, Conte MM, Fridman EA, Voss HU, Victor JD, Schiff ND. Preservation of electroencephalographic organization in patients with impaired consciousness and imaging-based evidence of command-following. *Ann Neurol* 2014;76:869-879.
282. Piarulli A, Bergamasco M, Thibaut A, Cologan V, Gosseries O, Laureys S. EEG ultradian rhythmicity differences in disorders of consciousness during wakefulness. *J Neurol* 2016;263:1746-1760.
283. Stam CJ, Nolte G, Daffertshofer A. Phase lag index: assessment of functional connectivity from multi channel EEG and MEG with diminished bias from common sources. *Hum Brain Mapp* 2007;28:1178-1193.
284. Vinck M, Oostenveld R, van Wingerden M, Battaglia F, Pennartz CM. An improved index of phase-synchronization for electrophysiological data in the presence of volume-conduction, noise and sample-size bias. *Neuroimage* 2011;55:1548-1565.
285. Laureys S, Schiff ND. Coma and consciousness: paradigms (re)framed by neuroimaging. *NeuroImage* 2012;61:478-491.
286. Jordan D, Stockmanns G, Kochs EF, Pilge S, Schneider G. Electroencephalographic order pattern analysis for the separation of consciousness and unconsciousness: an analysis of approximate entropy, permutation entropy, recurrence rate, and phase coupling of order recurrence plots. *Anesthesiology* 2008;109:1014-1022.
287. Liang Z, Wang Y, Sun X, et al. EEG entropy measures in anesthesia. *Frontiers in computational neuroscience* 2015;9:16.
288. Thul A, Lechinger J, Donis J, et al. EEG entropy measures indicate decrease of cortical information processing in Disorders of Consciousness. *Clinical Neurophysiology* 2016;127:1419-1427.
289. Holler Y, Thomschewski A, Bergmann J, et al. Connectivity biomarkers can differentiate patients with different levels of consciousness. *Clin Neurophysiol* 2014;125:1545-1555.
290. King JR, Sitt JD, Faugeras F, et al. Information sharing in the brain indexes consciousness in noncommunicative patients. *Curr Biol* 2013;23:1914-1919.
291. Rosanova M, Gosseries O, Casarotto S, et al. Recovery of cortical effective connectivity and recovery of consciousness in vegetative patients. *Brain : a journal of neurology* 2012;135:1308-1320.
292. Gosseries O, Schnakers C, Ledoux D, et al. Automated EEG entropy measurements in coma, vegetative state/unresponsive wakefulness syndrome and minimally conscious state. *Funct Neurol* 2011;26:25-30.
293. Engemann DA, Raimondo F, King JR, et al. Robust EEG-based cross-site and cross-protocol classification of states of consciousness. *Brain* 2018;141:3179-3192.
294. Andre-Obadia N, Zyss J, Gavaret M, et al. Recommendations for the use of electroencephalography and evoked potentials in comatose patients. *Neurophysiol Clin* 2018;48:143-169.
295. Azabou E, Fischer C, Manguiere F, et al. Prospective Cohort Study Evaluating the Prognostic Value of Simple EEG Parameters in Postanoxic Coma. *Clin EEG Neurosci* 2016;47:75-82.
296. Azabou E, Navarro V, Kubis N, et al. Value and mechanisms of EEG reactivity in the prognosis of patients with impaired consciousness: a systematic review. *Crit Care* 2018;22:184.
297. Guerit JM, Amantini A, Amodio P, et al. Consensus on the use of neurophysiological tests in the intensive care unit (ICU): electroencephalogram (EEG), evoked potentials (EP), and electroneuromyography (ENMG). *Neurophysiol Clin* 2009;39:71-83.
298. Logi F, Fischer C, Murri L, Manguiere F. The prognostic value of evoked responses from primary somatosensory and auditory cortex in comatose patients. *Clin Neurophysiol* 2003;114:1615-1627.
299. Arico I, Naro A, Pisani LR, et al. Could combined sleep and pain evaluation be useful in the diagnosis of disorders of consciousness (DOC)? Preliminary findings. *Brain Inj* 2016;30:159-163.
300. Owen AM, Coleman MR, Boly M, Davis MH, Laureys S, Pickard JD. Detecting awareness in the vegetative state. *Science* 2006;313:1402.
301. Sergent C, Faugeras F, Rohaut B, et al. Multidimensional cognitive evaluation of patients with disorders of consciousness using EEG: A proof of concept study. *NeuroImage Clinical* 2017;13:455-469.
302. Hannawi Y, Lindquist MA, Caffo BS, Sair HI, Stevens RD. Resting brain activity in disorders of consciousness: A systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2015.
303. 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. *The Lancet Neurology* 2016.
304. Coleman MR, Rodd JM, Davis MH, et al. Do vegetative patients retain aspects of language comprehension? Evidence from fMRI. *Brain* 2007;130:2494-2507.

305. Bruno MA, Vanhauzenhuysen A, Schnakers C, et al. Visual fixation in the vegetative state: an observational case series PET study. *BMC Neurol* 2010;10:35.
306. Kondziella D, Friberg CK, Frokjaer VG, Fabricius M, Moller K. Preserved consciousness in vegetative and minimal conscious states: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016;87:485-492.
307. Cruse D, Chennu S, Chatelle C, et al. Bedside detection of awareness in the vegetative state: a cohort study. *Lancet* 2011;378:2088-2094.
308. Goldfine AM, Bardin JC, Noirhomme Q, Fins JJ, Schiff ND, Victor JD. Reanalysis of "Bedside detection of awareness in the vegetative state: a cohort study". *The Lancet* 2013;381:289-291.
309. Lachaux JP, Rodriguez E, Martinerie J, Varela FJ. Measuring phase synchrony in brain signals. *Hum Brain Mapp* 1999;8:194-208.
310. Modha DS, Singh R. Network architecture of the long-distance pathways in the macaque brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2010;107:13485-13490.
311. Vincent JL, Patel GH, Fox MD, et al. Intrinsic functional architecture in the anaesthetized monkey brain. *Nature* 2007;447:83-86.
312. Demertzi A, Tagliazucchi E, Dehaene S, et al. Human consciousness is supported by dynamic complex patterns of brain signal coordination. *Sci Adv* 2019;5:eaat7603.
313. Friston KJ. Functional and effective connectivity: a review. *Brain Connect* 2011;1:13-36.
314. Keller CJ, Bickel S, Entz L, et al. Intrinsic functional architecture predicts electrically evoked responses in the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2011;108:10308-10313.
315. Schmidt C, Pester B, Schmid-Hertel N, Witte H, Wismuller A, Leistriz L. A Multivariate Granger Causality Concept towards Full Brain Functional Connectivity. *PLoS One* 2016;11:e0153105.
316. Le Bihan D, Mangin JF, Poupon C, et al. Diffusion tensor imaging: concepts and applications. *J Magn Reson Imaging* 2001;13:534-546.
317. Byrne JV, Boardman P, Ioannidis I, Adcock J, Traill Z. Seizures after aneurysmal subarachnoid hemorrhage treated with coil embolization. *Neurosurgery* 2003;52:545-552; discussion 550-542.
318. Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. MR diffusion tensor spectroscopy and imaging. *Biophys J* 1994;66:259-267.
319. Mori S, Zhang J. Principles of diffusion tensor imaging and its applications to basic neuroscience research. *Neuron* 2006;51:527-539.
320. Newcombe VF, Correia MM, Ledig C, et al. Dynamic Changes in White Matter Abnormalities Correlate With Late Improvement and Deterioration Following TBI: A Diffusion Tensor Imaging Study. *Neurorehabil Neural Repair* 2016;30:49-62.
321. Dinkel J, Drier A, Khalilzadeh O, et al. Long-term white matter changes after severe traumatic brain injury: a 5-year prospective cohort. *AJNR Am J Neuroradiol* 2014;35:23-29.
322. Fernandez-Espejo D, Bekinschtein T, Monti MM, et al. Diffusion weighted imaging distinguishes the vegetative state from the minimally conscious state. *Neuroimage* 2011;54:103-112.
323. Newcombe V, Chatfield D, Outtrim J, et al. Mapping traumatic axonal injury using diffusion tensor imaging: correlations with functional outcome. *PLoS One* 2011;6:e19214.
324. Velly L, Perlberg V, Boulier T, et al. Use of brain diffusion tensor imaging for the prediction of long-term neurological outcomes in patients after cardiac arrest: a multicentre, international, prospective, observational, cohort study. *The Lancet Neurology* 2018;17:317-326.
325. Vanhauzenhuysen A, Noirhomme Q, Tshibanda LJ, et al. Default network connectivity reflects the level of consciousness in non-communicative brain-damaged patients. *Brain* 2010;133:161-171.
326. Wu X, Zou Q, Hu J, et al. Intrinsic Functional Connectivity Patterns Predict Consciousness Level and Recovery Outcome in Acquired Brain Injury. *J Neurosci* 2015;35:12932-12946.
327. Norton L, Hutchison RM, Young GB, Lee DH, Sharpe MD, Mirsattari SM. Disruptions of functional connectivity in the default mode network of comatose patients. *Neurology* 2012;78:175-181.
328. Koenig MA, Holt JL, Ernst T, et al. MRI default mode network connectivity is associated with functional outcome after cardiopulmonary arrest. *Neurocrit Care* 2014;20:348-357.
329. Silva S, de Pasquale F, Vuillaume C, et al. Disruption of posteromedial large-scale neural communication predicts recovery from coma. *Neurology* 2015.
330. Qin P, Wu X, Huang Z, et al. How are different neural networks related to consciousness? *Ann Neurol* 2015;78:594-605.
331. Heine L, Soddu A, Gomez F, et al. Resting state networks and consciousness: alterations of multiple resting state network connectivity in physiological, pharmacological, and pathological consciousness States. *Front Psychol* 2012;3:295.
332. Demertzi A, Gomez F, Crone JS, et al. Multiple fMRI system-level baseline connectivity is disrupted in patients with consciousness alterations. *Cortex* 2014;52:35-46.
333. Watts R, Thomas A, Filippi CG, Nickerson JP, Freeman K. Potholes and molehills: bias in the diagnostic performance of diffusion-tensor imaging in concussion. *Radiology* 2014;272:217-223.
334. Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Corbetta M, Van Essen DC, Raichle ME. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2005;102:9673-9678.
335. Di Perri C, Bastianello S, Bartsch AJ, et al. Limbic hyperconnectivity in the vegetative state. *Neurology* 2013;81:1417-1424.
336. Jouvet M, Pellin B, Mounier D. [Polygraphic study of the different phases of sleep during chronic consciousness disorders (prolonged comas)]. *Revue neurologique* 1961;105:181-186.
337. Chatrjian GE, White LE, Jr, Daly D. Electroencephalographic patterns resembling those of sleep in certain comatose states after injuries to the head. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 1963;15:272-280.
338. Bergamasco B, Bergamini L, Doriguzzi T, Fabiani D. EEG sleep patterns as a prognostic criterion in post-traumatic coma. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 1968;24:374-377.
339. Valente M, Placidi F, Oliveira AJ, et al. Sleep organization pattern as a prognostic marker at the subacute stage of post-traumatic coma. *Clinical Neurophysiology : official journal of the International Federation of Clinical Neurophysiology* 2002;113:1798-1805.
340. Pavlov YG, Gais S, Muller F, et al. Night sleep in patients with vegetative state. *J Sleep Res* 2017;26:629-640.
341. Colgan V, Drouot X, Parapatics S, et al. Sleep in the Unresponsive Wakefulness Syndrome and Minimally Conscious State. *Journal of neurotrauma* 2013.
342. Rossi Sebastiano D, Visani E, Panzica F, et al. Sleep patterns associated with the severity of impairment in a large cohort of patients with chronic disorders of consciousness. *Clin Neurophysiol* 2018;129:687-693.
343. Wiseman-Hakes C, Duclos C, Blais H, et al. Sleep in the Acute Phase of Severe Traumatic Brain Injury: A Snapshot of Polysomnography. *Neurorehabil Neural Repair* 2016;30:713-721.
344. Drouot X, Roche-Campo F, Thille AW, et al. A new classification for sleep analysis in critically ill patients. *Sleep Med* 2012;13:7-14.
345. George B, Landau-Ferey J, Benoit O, Dondey M, Cophignon J. [Night sleep disorders during recovery of severe head injuries (author's transl)]. *Neuro-Chirurgie* 1981;27:35-38.
346. George B, Landau-Ferey J. Twelve months' follow-up by night sleep EEG after recovery from severe head trauma. *Neurochirurgia* 1986;29:45-47.
347. Gordon CR, Oksenberg A. Spontaneous nystagmus across the sleep-wake cycle in vegetative state patients. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 1993;86:132-137.
348. Oksenberg A, Arons E, Sazbon L, Mizrahi A, Radwan H. Sleep-related erections in vegetative state patients. *Sleep* 2000;23:953-957.
349. Oksenberg A, Gordon C, Arons E, Sazbon L. Phasic activities of rapid eye movement sleep in vegetative state patients. *Sleep* 2001;24:703-706.
350. D'Aleo G, Bramanti P, Silvestri R, Saltuari L, Gerstenbrand F, Di Perri R. Sleep spindles in the initial stages of the vegetative state. *Italian journal of neurological sciences* 1994;15:347-351.
351. D'Aleo G, Saltuari L, Gerstenbrand F, Bramanti P. Sleep in the last remission stages of vegetative state of traumatic nature. *Functional neurology* 1994;9:189-192.
352. Giubilei F, Formisano R, Fiorini M, et al. Sleep abnormalities in traumatic apallic syndrome. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1995;58:484-486.
353. Isono M, Wakabayashi Y, Fujiki MM, Kamida T, Kobayashi H. Sleep cycle in patients in a state of permanent unconsciousness. *Brain injury : [BI]* 2002;16:705-712.
354. Hockaday JM, Potts F, Epstein E, Bonazzi A, Schwab RS. Electroencephalographic Changes in Acute Cerebral Anoxia from Cardiac or Respiratory Arrest. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1965;18:575-586.
355. Terzano MG, Gatti PL, Manzoni GC, Formentini E, Mancia D. Is the EEG cyclic alternating pattern a true autonomous entity? Analytic study in a case of post-traumatic coma with good prognosis. *European neurology* 1982;21:324-334.

356. Bedini G, Bersano A, D'Incerti L, et al. Period3 gene in disorder of consciousness: The role of neuroimaging in understanding the relationship between genotype and sleep. A brief communication. *J Neurol Sci* 2017;381:220-225.
357. Gaggioni G, Maquet P, Schmidt C, Dijk DJ, Vandewalle G. Neuroimaging, cognition, light and circadian rhythms. *Front Syst Neurosci* 2014;8:126.
358. de Biase S, Gigli GL, Lorenzini S, et al. The importance of polysomnography in the evaluation of prolonged disorders of consciousness: sleep recordings more adequately correlate than stimulus-related evoked potentials with patients' clinical status. *Sleep Med* 2014;15:393-400.
359. Ruml E, Prugger M, Bauer G, Gerstenbrand F, Hackl JM, Pallua A. Incidence and prognostic value of spindles in post-traumatic coma. *Electroencephalography and clinical neurophysiology* 1983;56:420-429.
360. Hansotia P, Gottschalk P, Green P, Zais D. Spindle coma: incidence, clinicopathologic correlates, and prognostic value. *Neurology* 1981;31:83-87.
361. Hulihan JF, Jr., Syna DR. Electroencephalographic sleep patterns in post-anoxic stupor and coma. *Neurology* 1994;44:758-760.
362. Evans BM, Bartlett JR. Prediction of outcome in severe head injury based on recognition of sleep related activity in the polygraphic electroencephalogram. *Journal of neurology, neurosurgery, and psychiatry* 1995;59:17-25.
363. Bricolo A, Turazzi S, Faccioli F. Combined clinical and EEG examinations for assessment of severity of acute head injuries. *Acta Neurochir Suppl (Wien)* 1979;28:35-39.
364. Malinowska U, Chatelle C, Bruno MA, Noirhomme Q, Laureys S, Durka PJ. Electroencephalographic profiles for differentiation of disorders of consciousness. *Biomed Eng Online* 2013;12:109.
365. Laureys S. Eyes open, brain shut. *Sci Am* 2007;296:84-89.
366. Boivin DB, James FO, Santo JB, Caliyurt O, Chalk C. Non-24-hour sleep-wake syndrome following a car accident. *Neurology* 2003;60:1841-1843.
367. Bekinschtein TA, Golombek DA, Simonetta SH, Coleman MR, Manes FF. Circadian rhythms in the vegetative state. *Brain Inj* 2009;23:915-919.
368. De Weer AS, Da Ros M, Berre J, Melot C, Goldman S, Peigneux P. Environmental influences on activity patterns in altered states of consciousness. *Eur J Neurol* 2011;18:1432-1434.
369. Guaraldi P, Sancisi E, La Morgia C, et al. Nocturnal melatonin regulation in post-traumatic vegetative state: a possible role for melatonin supplementation? *Chronobiol Int* 2014;31:741-745.
370. Frank MG. Circadian Regulation of Synaptic Plasticity. *Biology (Basel)* 2016;5.
371. Ly JQ, Gaggioni G, Chellappa SL, et al. Circadian regulation of human cortical excitability. *Nat Commun* 2016;7:11828.
372. Xu H, Li H, Woo SL, et al. Myeloid cell-specific disruption of Period1 and Period2 exacerbates diet-induced inflammation and insulin resistance. *J Biol Chem* 2014;289:16374-16388.
373. Blume C, Lechinger J, Santhi N, et al. Significance of circadian rhythms in severely brain-injured patients: A clue to consciousness? *Neurology* 2017;88:1933-1941.
374. Ritzenthaler T, Lhommeau I, Douillard S, et al. Dynamics of oxidative stress and urinary excretion of melatonin and its metabolites during acute ischemic stroke. *Neurosci Lett* 2013;544:1-4.
375. Earnest DJ, Neuendorff N, Coffman J, Selvamani A, Sohrabji F. Sex Differences in the Impact of Shift Work Schedules on Pathological Outcomes in an Animal Model of Ischemic Stroke. *Endocrinology* 2016;en20161130.
376. Kondratova AA, Kondratov RV. The circadian clock and pathology of the ageing brain. *Nat Rev Neurosci* 2012;13:325-335.
377. Grima NA, Ponsford JL, St Hilaire MA, Mansfield D, Rajaratnam SM. Circadian Melatonin Rhythm Following Traumatic Brain Injury. *Neurorehabil Neural Repair* 2016;30:972-977.
378. Seifman MA, Gomes K, Nguyen PN, et al. Measurement of serum melatonin in intensive care unit patients: changes in traumatic brain injury, trauma, and medical conditions. *Front Neurol* 2014;5:237.
379. Paparrigopoulos T, Melissaki A, Tsekou H, et al. Melatonin secretion after head injury: a pilot study. *Brain Inj* 2006;20:873-878.
380. Moskala M, Krupa M, Goscinski I, Traczewski W. [Circadian rhythms of melatonin of patients with severe traumatic brain injury]. *Neurol Neurochir Pol* 2004;38:401-404.
381. Ratge D, Knoll E, Diener U, Hadjidimos A, Wisser H. Circadian rhythm of catecholamines, cortisol and prolactin is altered in patients with apallic syndrome in comparison with normal volunteers. *Acta Endocrinol (Copenh)* 1982;101:428-435.
382. Savaridas T, Andrews PJ, Harris B. Cortisol dynamics following acute severe brain injury. *Intensive Care Med* 2004;30:1479-1483.
383. Cortese MD, Riganello F, Arcuri F, et al. Coma recovery scale-r: variability in the disorder of consciousness. *BMC Neurol* 2015;15:186.
384. Wannez S, Heine L, Thonnard M, Gosseries O, Laureys S, Coma Science Group c. The repetition of behavioral assessments in diagnosis of disorders of consciousness. *Ann Neurol* 2017;81:883-889.
385. Schnakers C, Vanhaudenhuyse A, Giacino J, et al. Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment. *BMC Neurol* 2009;9:35.
386. Blume C, Angerer M, Raml M, et al. Healthier rhythm, healthier brain? Integrity of circadian melatonin and temperature rhythms relates to the clinical state of brain-injured patients. *Eur J Neurol* 2019;26:1051-1059.
387. Kang XG, Li L, Wei D, et al. Development of a simple score to predict outcome for unresponsive wakefulness syndrome. *Crit Care* 2014;18:R37.
388. Curzi-Dascalova L. [Waking and sleeping E.E.G. in normal babies before 6 months of age (author's transl)]. *Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin* 1977;7:316-326.
389. Mesin L, Costa P. Prognostic value of EEG indexes for the Glasgow outcome scale of comatose patients in the acute phase. *J Clin Monit Comput* 2014;28:377-385.
390. Bensch M, Martens S, Halder S, et al. Assessing attention and cognitive function in completely locked-in state with event-related brain potentials and epidural electrocorticography. *J Neural Eng* 2014;11:026006.
391. Malagurski B, Peran P, Sartori B, et al. Topological disintegration of resting state functional connectomes in coma. *Neuroimage* 2019.
392. Gobert F, Le Cam P, Guerin C. Buying time to save a life: a 3-month "call in the dark for awareness": A moral dilemma in predicting consciousness recovery. *Intensive Care Med* 2016;42:1634-1636.
393. Ritzenthaler T, Nighoghossian N, Berthiller J, et al. Nocturnal urine melatonin and 6-sulphatoxymelatonin excretion at the acute stage of ischaemic stroke. *J Pineal Res* 2009;46:349-352.
394. Morlet D, Ruby P, Andre-Obadia N, Fischer C. The auditory oddball paradigm revised to improve bedside detection of consciousness in behaviorally unresponsive patients. *Psychophysiology* 2017;54:1644-1662.
395. Séguin PF, M. Otman, O. Luauté, J. Giroux, J. Morlet, D. Maby, E and Mattout, J. A "yes/no" auditory-based BCI: trying to communicate with complete locked-in patients. Asilomar, California, USA: Proceedings of the Sixth International Brain-Computer Interface Meeting: BCI Past, Present, and Future, 2016.
396. Graham NS, Sharp DJ. Understanding neurodegeneration after traumatic brain injury: from mechanisms to clinical trials in dementia. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2019;90:1221-1233.
397. Castro M, Tillmann B, Luaute J, et al. Boosting Cognition With Music in Patients With Disorders of Consciousness. *Neurorehabil Neural Repair* 2015.
398. Lascarrou J-B, Merdji H, Le Gouge A, et al. Targeted Temperature Management for Cardiac Arrest with Nonshockable Rhythm. *New England Journal of Medicine* 2019.
399. Faugeras F, Rohaut B, Valente M, et al. Survival and consciousness recovery are better in the minimally conscious state than in the vegetative state. *Brain Inj* 2018;32:72-77.
400. Hutchinson PJ, Koliakos AG, Timofeev IS, et al. Trial of Decompressive Craniectomy for Traumatic Intracranial Hypertension. *N Engl J Med* 2016;375:1119-1130.
401. Sakai K, Sastre JP, Salvat D, Touret M, Tohyama M, Jouvret M. Tegmentoreticular projections with special reference to the muscular atonia during paradoxical sleep in the cat: an HRP study. *Brain Research* 1979;176:233-254.
402. Schmidt C, Peigneux P, Leclercq Y, et al. Circadian preference modulates the neural substrate of conflict processing across the day. *PLoS One* 2012;7:e29658.
403. Maire M, Reichert CF, Gabel V, et al. Human brain patterns underlying vigilant attention: impact of sleep debt, circadian phase and attentional engagement. *Scientific reports* 2018;8:970.
404. Dang-Vu TT, Salimi A, Boucetta S, et al. Sleep spindles predict stress-related increases in sleep disturbances. *Front Hum Neurosci* 2015;9:68.
405. Dang-Vu TT, Hatch B, Salimi A, et al. Sleep spindles may predict response to cognitive-behavioral therapy for chronic insomnia. *Sleep Med* 2017;39:54-61.

5. Liste des Annexes

1 COLLABORATION AVEC LE CHU DE CLERMONT FERRAND : Évaluation des patients chroniques par polysomnographie avant et après stimulation cérébrale profonde double du Globus Pallidus interne et du thalamus

Page 1-6 / 70

2 ÉTUDE ETIC : projet pilote d'évaluation en TEP-IRM des patients en réveil précoce de coma

Page 7-11 / 70

3 ANR IMAGINA : Projet translationnel d'étude de l'hypothèse du mésocircuit par micro-injection GABAergique dans le noyau dorsolatéral du thalamus chez le primate non humain avec analyse comportemental et en TEP-IRM

Page 12-31 / 70

4 MONITORING NEUROPHYSIOLOGIQUE CLINIQUE : Intérêt chez les patients en agression cérébrale aiguë et subaiguë

Page 32-35 / 70

5 EVALUATION MUTLIMODALE DES TROUBLES DE CONSCIENCE PAR DEGENERESCENCE GLOBALE APRES SLA : Une nouvelle histoire naturelle de la fin de la sclérose latérale amyotrophie associée à la démences fronto-temporale

Page 36-59 / 70

6 REFLEXION ETHIQUE : De la légitimité de la procédure de Maastricht 3 en absence d'argument de certitude sur le devenir évolutif

Article en ligne : http://lipha-pe.u-pem.fr/revue-ethique/revue-ethique-detail/?tx_ttnews%5Btt_news%5D=49953&cHash=c85674065168a14975e4519c17125226

Page 60-67 / 70

7 REFLEXION ETHIQUE : “Buying time to save a life”

Page 68-70 / 70

Étude ancillaire à l'étude interventionnelle « DBS bi-thalamique et bi-pallidale dans le DOC »

(d'après Lemaire, J.-J., et al. (2018). "Deep brain stimulation in five patients with severe disorders of consciousness." *Annals of Clinical and Translational Neurology*).

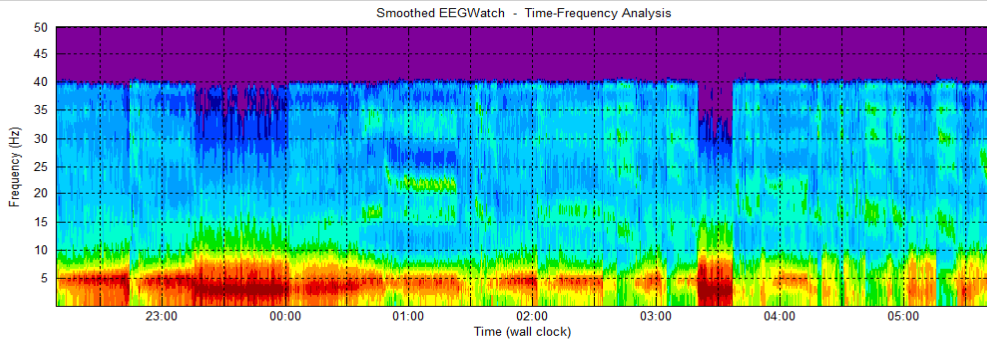
Table 1. Characteristics of the five patients.

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; grunt	May 2015, DBS surgery	right VPS, tracheostomy and gastrostomy post injury; chronic consumption of alcohol and tobacco; chronic depression; eczema and keratitis in 2014-2015; pollen allergy	rupture of right internal carotid artery termination aneurysm; endovascular occlusion; right frontal hematoma, intraventricular and subarachnoid hemorrhage; hydrocephalus	Dec 2012

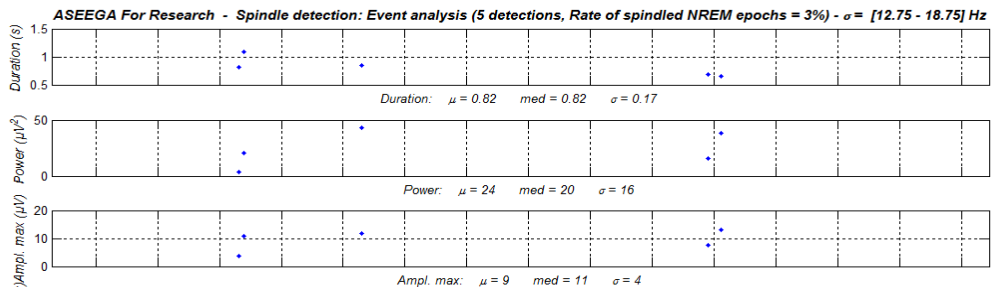
NB : Les patients ne sont pas présentés dans l'ordre de la publication et ne sont qu'illustrés qualitativement.

Exemple 1

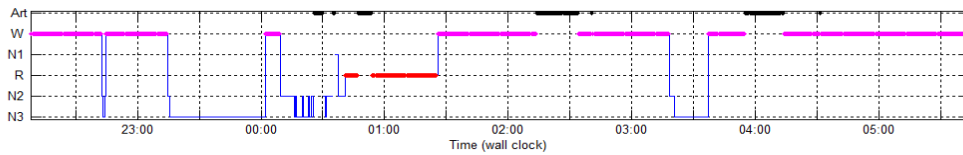
ASEEGA Temps-fréquence



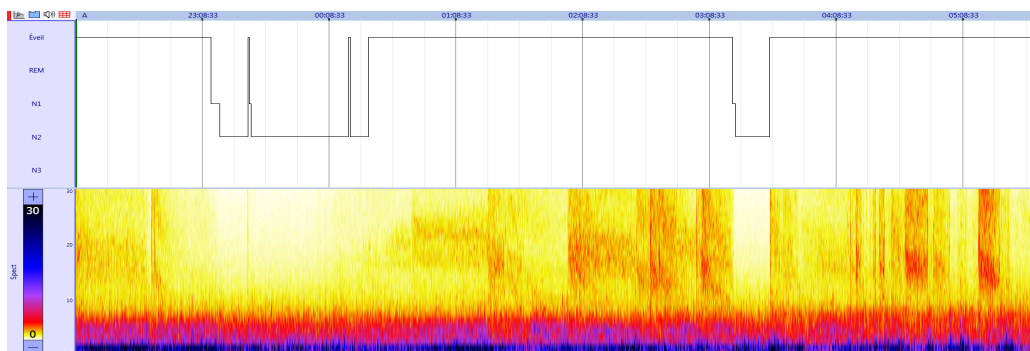
ASEEGA Densité de Spindles



Hypnogramme automatisé par Algorithme ASEEGA

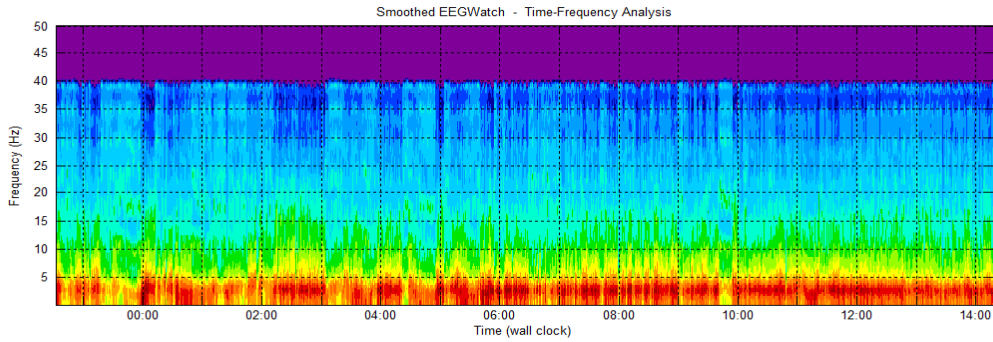


Hypnogramme manuel (Hélène Bastuji)

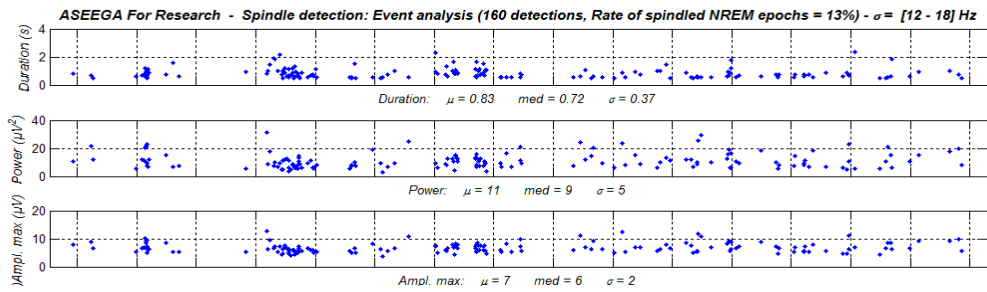


Exemple 2

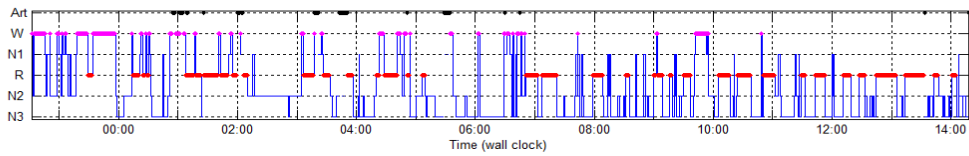
ASEEGA Temps-fréquence



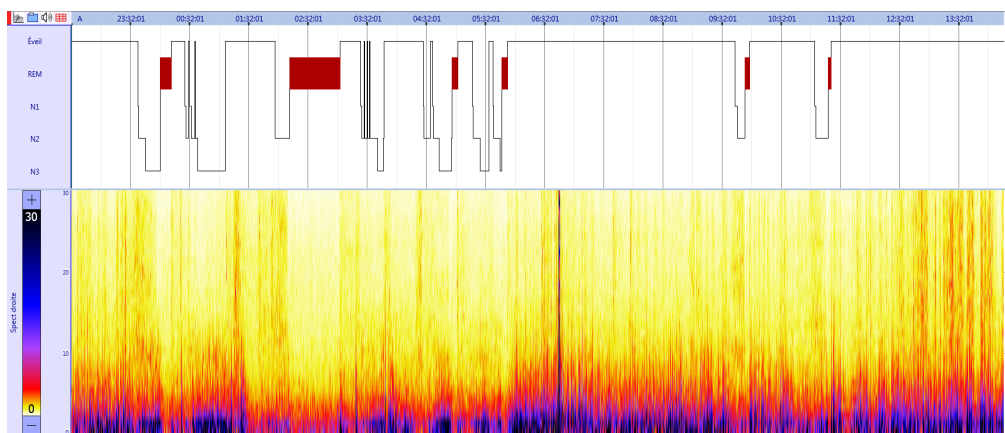
ASEEGA Densité de Spindles



Hypnogramme automatisé par Algorithme ASEEGA

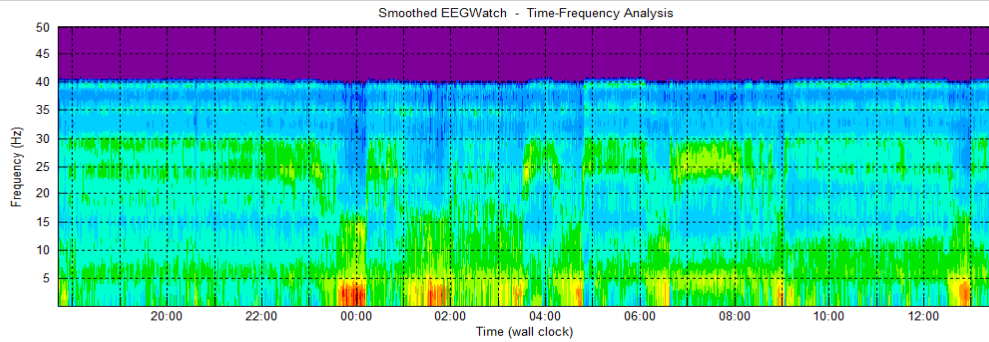


Hypnogramme manuel (Hélène Bastuji)

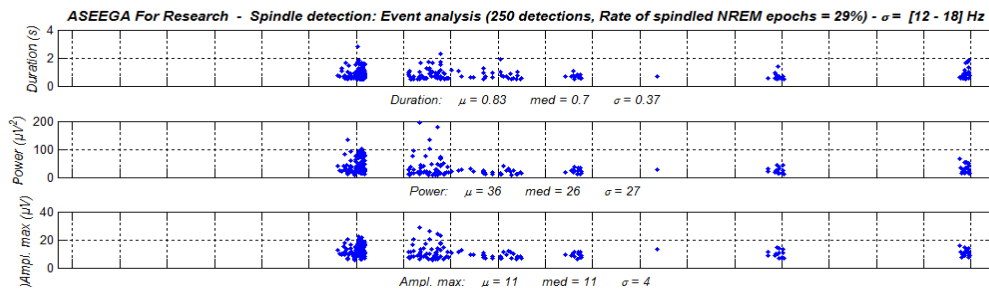


Exemple 3

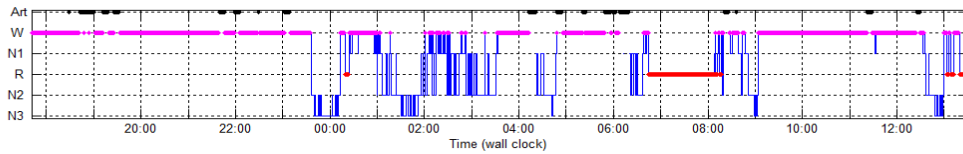
ASEEGA Temps-fréquence



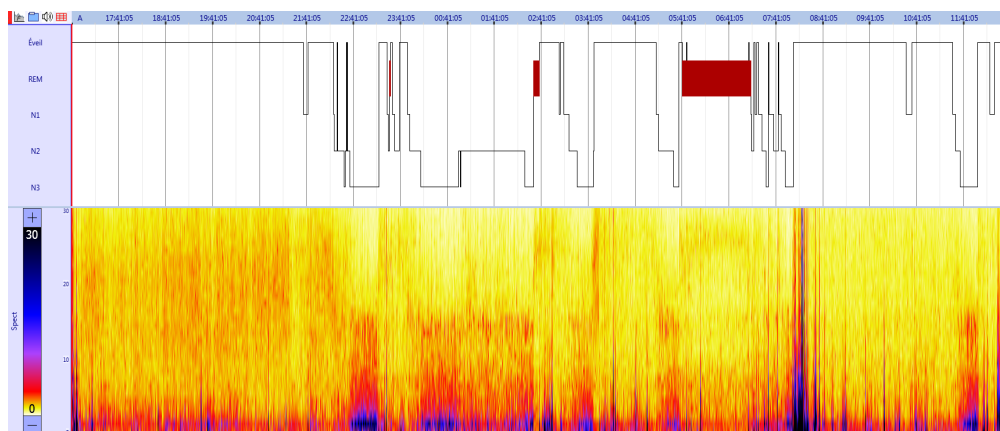
ASEEGA Densité de Spindles



Hypnogramme automatisé par Algorithme ASEEGA

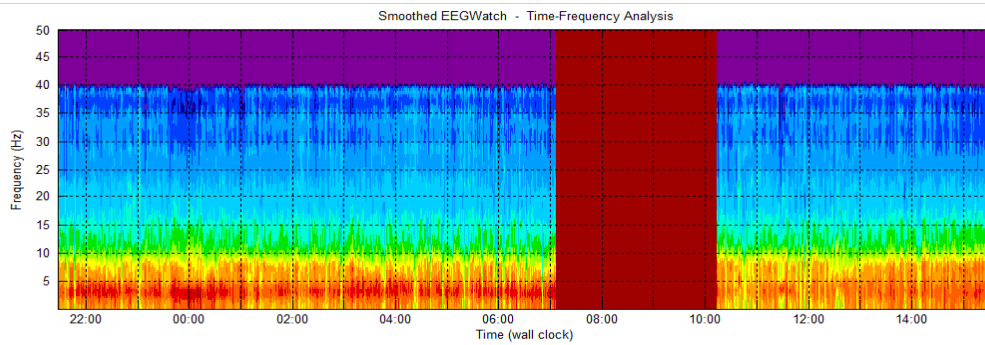


Hypnogramme manuel (Hélène Bastuji)

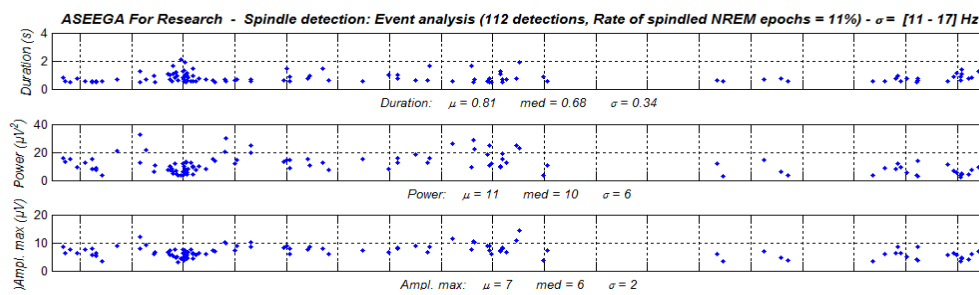


Exemple 4

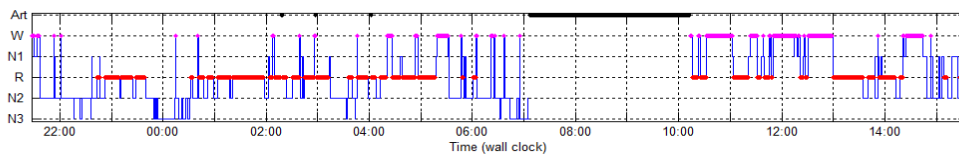
ASEEGA Temps-fréquence



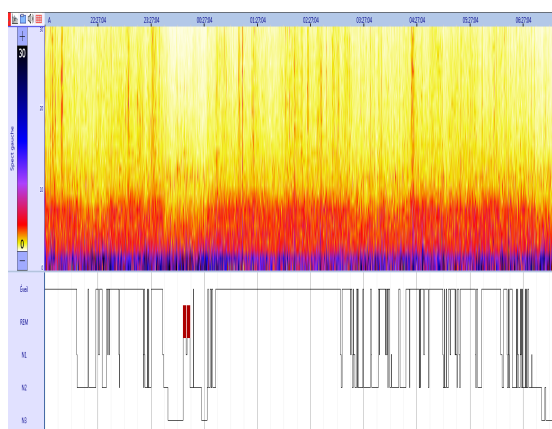
ASEEGA Densité de Spindles



Hypnogramme automatisé par Algorithme ASEEGA

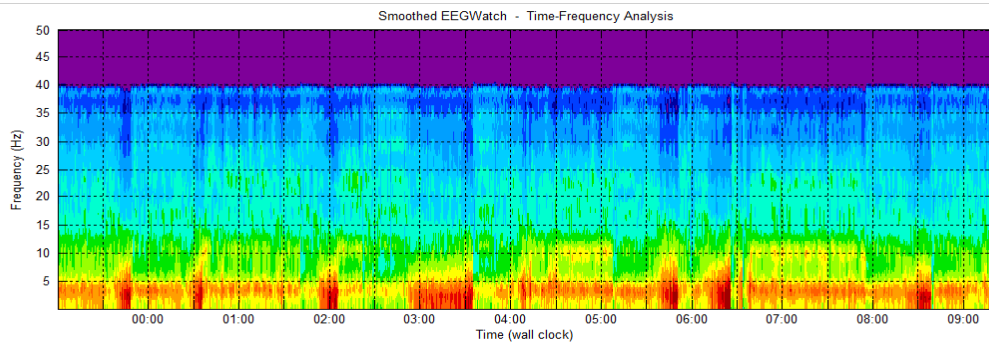


Hypnogramme manuel (Hélène Bastuji)

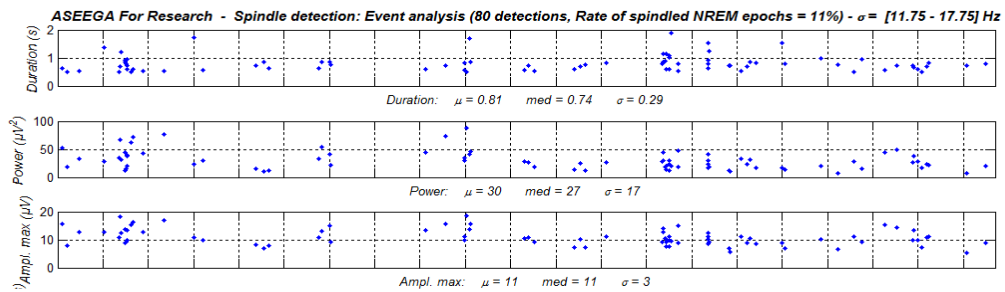


Exemple 5

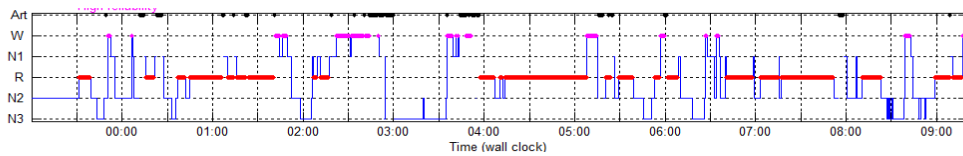
ASEEGA Temps-fréquence



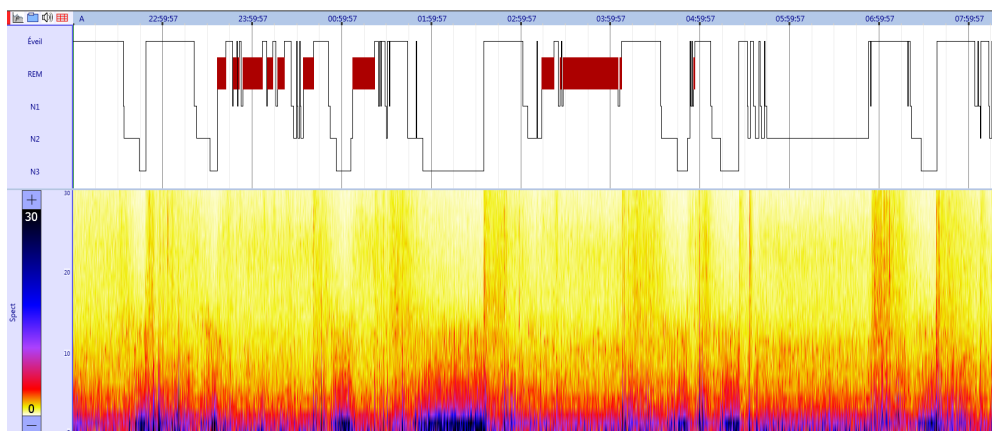
ASEEGA Densité de Spindles



Hypnogramme automatisé par Algorithme ASEEGA



Hypnogramme manuel (Hélène Bastuji)



Etude PILOTE du projet ETIC - Prédiction de l'Eveil par TEP et IRM à la phase aigüe du Coma

NOM ET PRENOM DE L'INVESTIGATEUR PRINCIPAL

Dr Florent GOBERT

Hôpital Neurologique, 59, Boulevard Pinel, 69500, Bron

Réanimation polyvalente neurologique

Fonction : Médecin, Praticien Hospitalier Contractuel de réanimation polyvalente

Spécialité : Neurologie / Réanimation médicale

PROMOTEUR : Hospices Civils de Lyon

BP 2251

3 Quai des Célestins

69229 LYON Cedex 02

INVESTIGATEURS ASSOCIES

Professeur LUAUTE Jacques

Docteur ANDRE-OBADIA Nathalie

Docteur DAILLER Frédéric

COLLABORATION METHODOLOGIQUE

MAUCORT-BOULCH Delphine

MD, PhD, MCU-PH

Service de Biostatistique des Hospices Civils de Lyon

UMR CNRS 5558, Biométrie et Biologie Evolutive

Résumé

Le but de cette étude était de tester la faisabilité d'une approche pronostique globale du réveil du coma en réalisant au stade de la réanimation (à plus de 2 jours de l'arrêt des sédations mais à moins de 1 mois du début du coma), une TEP-IRM avec une IRM morphologique clinique standard mesurant la charge lésionnelle et une TEP au FDG, concomitante d'une évaluation de la connectivité fonctionnelle, anatomique et de la perfusion cérébrale. Les patients avaient dans le même temps un bilan neurophysiologique et des marqueurs cliniques classiques du pronostic afin de définir la meilleure association de paramètres pour définir le pronostic de réveil, défini comme l'état Exit-MCS, avec comme objectif secondaire l'étude du handicap moteur d'une part et les troubles cognitifs tardifs pour les patients survivants et conscients à 1 an.

Contexte de réalisation

Le premier financement a été obtenu grâce à la fondation Neurodis. Il était de 30000 euros. Il a permis de débiter l'étude puis d'envisager d'autres sources de financement. Nous avons par la suite obtenu un financement de 5000 euros grâce à un prix de recherche de la fondation France Traumatisme Crânien-SOFMER, ainsi qu'un appel d'offre « jeune chercheur » des Hospices Civils de Lyon de 35000 euros pour un total de 70000 euros de financement.

Cela a permis de financer 27 TEP-IRM et les injections de radiotraceurs et autant d'IRM longitudinales (si les patients étaient vivants à la date de la TEP) ainsi que 6 mois de temps

ingénieur de recherche en collaboration avec le CERMEP et le prétraitement morphométrique des IRM (sous-traitance à la société PIXYL). Plusieurs appels d'offre nationaux ont été soumis entre 2015 et 2018, jusqu'à obtention de l'ANR-IMAGINA qui est l'émanation directe de l'étude ETIC-pilote pour sa partie clinique (partenaire HCL), comme rapporté dans l'annexe N°3.

Cette étude a été constituée conjointement par le Pr Luauté (récipiendaire de l'appel d'offre Neurodis et PI de l'ANR IMAGINA) et Florent Gobert (qui a reçu l'appel d'offre HCL et le prix France Traumatisme Crânien-SOFMER).

Résumé du projet

Contexte Scientifique : Les progrès de la neuro-réanimation au cours des dernières décennies permettent à un grand nombre de patients de survivre après un coma lésionnel. Néanmoins, le devenir fonctionnel demeure incertain avec un risque pour le patient de conserver des séquelles majeures. Prévoir l'évolution en termes d'éveil et a fortiori en terme fonctionnel représente un enjeu fondamental pour répondre à l'interrogation des familles mais aussi pour adapter l'intensité des soins. Le devoir de proportionnalité est imposé par la loi Leonetti : après un coma (traumatique, anoxique ou vasculaire), si l'évolution défavorable est certaine (décès, état végétatif ou état pauci-relationnel chroniques), la poursuite des soins pourrait être considérée comme une obstination déraisonnable. D'un autre point de vue, l'accompagnement des familles vers une récupération associée à un handicap doit se faire le plus tôt possible et nécessite des outils appropriés à la prédiction des séquelles fonctionnelles.

Plusieurs paramètres cliniques, électriques biologiques ou radiologiques disponibles à la phase aigüe sont corrélés à l'évolution mais ne permettent pas de prédire avec suffisamment de confiance une évolution favorable ou défavorable. En particulier, ces indicateurs n'ont pas une spécificité suffisante pour le non-éveil, ils prédisent l'éveil avec une sensibilité souvent faible et le pronostic fonctionnel de manière très imparfaite.

Nous faisons l'hypothèse que l'insuffisance des marqueurs pronostiques actuels est expliquée par l'hétérogénéité des lésions et la plasticité du système nerveux. Elle pourrait être compensée par une évaluation multimodale associant un bilan lésionnel, fonctionnel et métabolique du système nerveux.

Méthodologie : Etude pilote de faisabilité de l'implémentation d'outils d'imagerie morphologique et fonctionnelle innovants (TEP-IRM) avant une étude interventionnelle utilisant cet outil au sein d'une cohorte observationnelle à visée pronostique avec implémentation d'outils d'imagerie morphologique et fonctionnelle innovants

Objectifs :

- Valider la faisabilité de l'utilisation de la TEP-IRM pour le recueil d'informations à visée pronostique et optimiser le protocole de l'étude à suivre.
- Evaluer les performances de critères pronostiques d'une évolution à 1 an défavorable (définie comme composite des décès, états végétatifs, états de conscience minimale) après un coma lésionnel (focal ou multifocal) sauf comas anoxiques avec abolition bilatérale des réponses corticales N20 des PES.

- Définir le critère, ou une combinaison de critères disponibles dans le premier mois après le début du coma, permettant de prévoir avec une valeur prédictive positive élevée l'état neurologique en cas d'absence d'éveil (analyse des catégories du groupe d'évolution défavorable) à un an d'évolution en utilisant la Glasgow Outcome Scale (GOS) combinée à la Coma Recovery Scale (CRS) pour distinguer les patients en état végétatif des patients en état de conscience minimale.

- Définir le critère, ou une combinaison de critères disponibles dans le premier mois après le début du coma, permettant de prévoir avec une valeur prédictive positive élevée la qualité de récupération sur la GOS à un an d'évolution.

Bilan à la fin de l'inclusion de l'étude pilote

A ce jour, nous avons recruté 38 patients dont 31 ont pu bénéficier de l'évaluation par la TEP-IRM. Parmi les 7 patients recrutés puis ayant eu une sortie précoce, 6 s'était réveillé après l'inclusion mais avant la date de l'examen et un patient n'a pas pu passer l'examen car son état clinique s'est dégradé le jour même de la TEP-IRM prévue, ce qui a nécessité de remplacer l'IRM par un scanner en urgence.

La moyenne d'âge dans la population qui a bénéficié d'une TEP-IRM est de 46,7 ans avec une forte disparité en fonction des étiologies considérées. Les patients inclus après un traumatisme crânien étaient plus jeunes que ceux qui avaient eu un coma d'origine vasculaire (37,9 Vs. 58,7 ans, respectivement). Un petit groupe de 2 patients ayant une cause différente (anoxique ou encéphalitique) avait un âge moyen de 50 ans.

Notre population est composée de 13 femmes et 18 hommes.

6 patients sont encore en cours de suivi (i.e. en attente du critère de jugement principal qui est l'évolution clinique à 1 an). 15 patients ont déjà terminé l'étude, c'est à dire que nous disposons pour eux de l'ensemble des données morphologiques (IRM structurelle clinique et DTI) et fonctionnelles (IRM fonctionnelle en resting state, TEP au FDG, perfusion en ASL, résultat de neurophysiologie clinique) ainsi que le suivi clinique jusqu'à un an. 10 patients ont été inclus mais sont décédés avant la fin de la période de suivi.

Une mesure de l'évolution morphologique a été acquise chez 23 patients par IRM longitudinale réalisée entre 4 et 5 mois du début. Elle n'est pas disponible pour un patient car l'amendement n'avait pas encore accepté par le CPP à la date de son 6^{ème} mois post-coma. Pour 7 patients, le décès est survenu avant la date de l'IRM de suivi (les 3 autres patients décédés avaient déjà eu leur IRM de contrôle avant le décès).

Résultats préliminaires :

Exemple d'un suivi complet mettant en évidence une possible de retard de réveil par désactivation fonctionnelle (au niveau du métabolisme glucidique) et une asymétrie de la connectivité anatomique depuis un seed placé dans les deux thalami.

Ce patient de 42 ans a présenté un coma post-traumatique en juin 2017. Il avait présenté des signes d'hypertension intra-crânienne avec doppler pathologique mais sa prise en charge n'avait pas nécessité de volet décompressif.

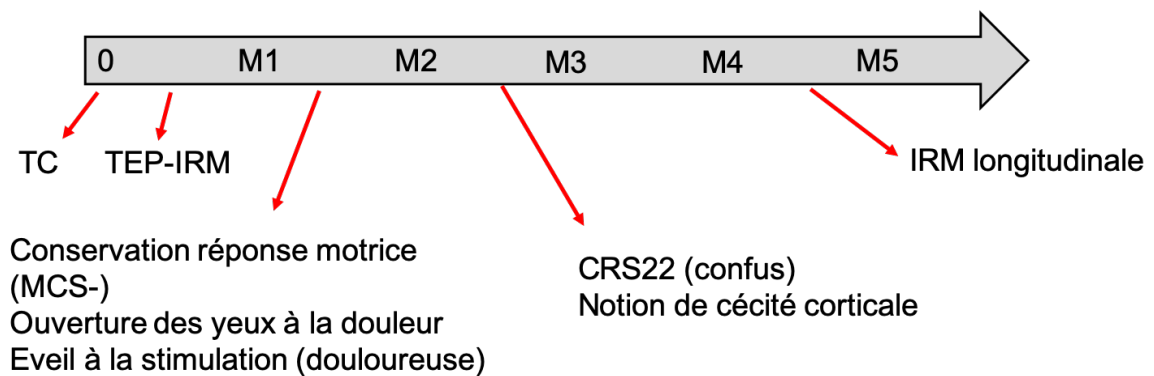
A l'arrêt des sédatifs, le Glasgow Coma Score était à 7 en faveur d'une forme de coma réactif (car il n'y avait pas d'ouverture des yeux à l'inclusion). Il a bénéficié d'une TEP-IRM à J16 alors que la CRS était dissociée avec une valeur totale basse à 5 (A0/V0/M4/O/V1/C0/E0)

mais des signes en faveur d'un état MCS-. Cela correspondait à des mouvements spontanés vers le drain thoracique.

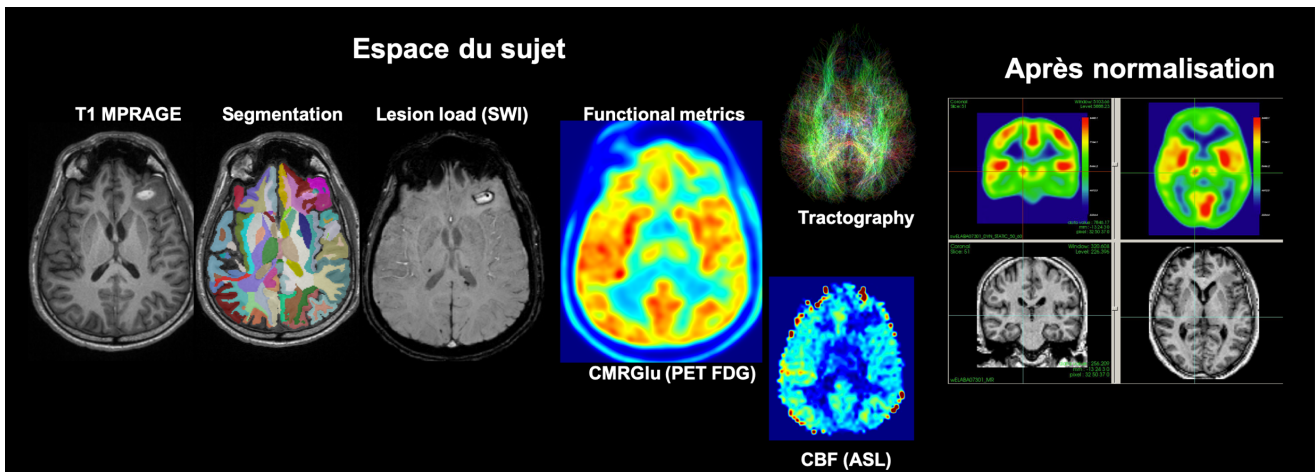
Au niveau morphologique sur les séquences T1/T2/FLAIR, on notait des lésions axonales diffuses dont une lésion frontale orbitofrontal gauche principale associée à :

- Lésions axonales diffuses dans substance blanche du gyrus frontal sup G
- Œdème gyrus frontal sup D
- Lésion corps calleux plutôt gauche
- A noter : pas de lésions dans thalamus en SWI ou en FLAIR significatives.

Le bilan neurophysiologique était favorable.

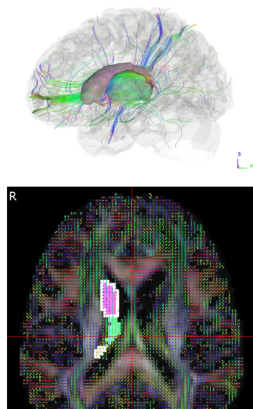


Les résultats fonctionnels et structuraux sont illustrés ci-dessous (collaboration avec le Dr Maude Beaudoin pour l'analyse de la DTI et avec le Dr Inès Mérida pour les autres analyses d'imagerie).

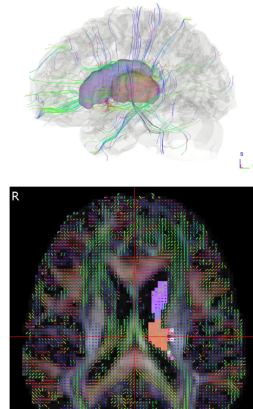


Bilan initial

Fibres passant par le thalamus et le noyau caudé - DROIT

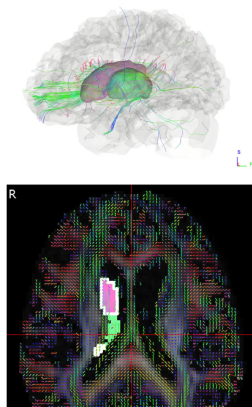


Fibres passant par le thalamus et le noyau caudé - GAUCHE

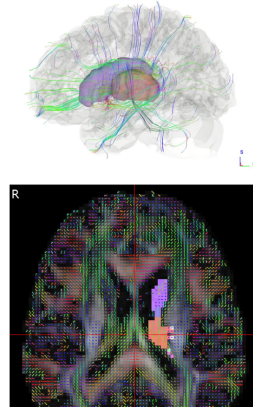


Suivi longitudinal

Fibres passant par le thalamus et le noyau caudé - DROIT



Fibres passant par le thalamus et le noyau caudé - GAUCHE



Les résultats morphométriques ont été analysé visuellement pour les 20 premiers patients inclus depuis la première analyse de PIXYL : un cahier des charges leur a été adressé pour une optimisation de leur traitement automatisé avant de passer au financement prévu pour ce livrable dans l'ensemble de la population de l'ANR.

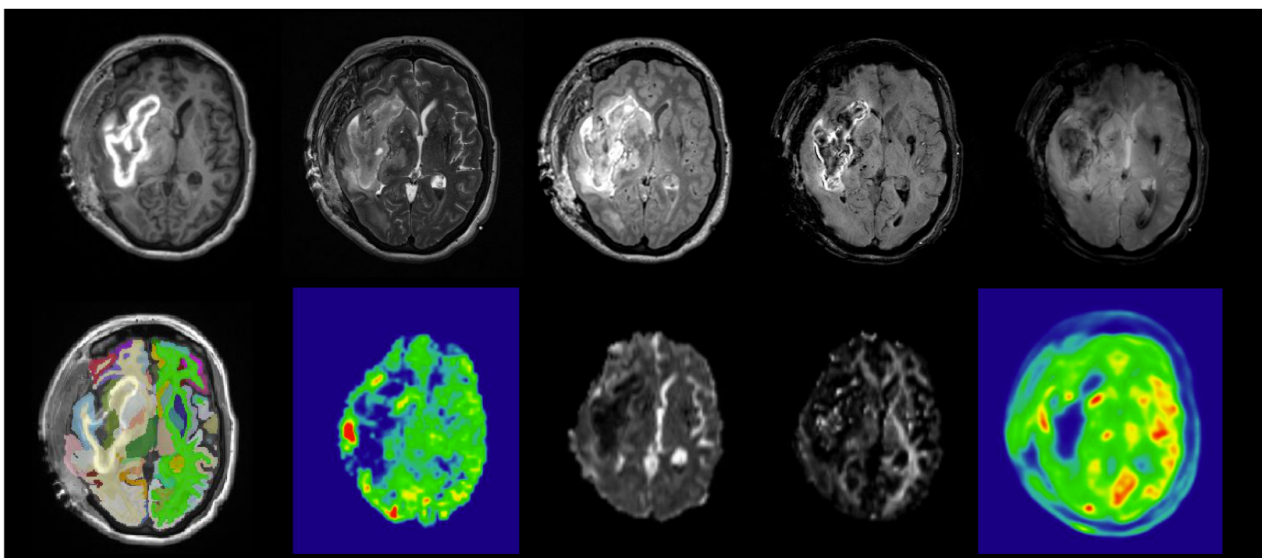
MPRAGE

T2 TSE

T2 FLAIR

T2 SWI

T2*



Segmentation

CBF (ASL)

ADC (DWI)

FA (DWI)

CMRGlu (PET FDG)

Translational and multimodal brain imaging of the neural correlates of arousal and awareness during coma and post-coma
Imagerie translationnelle et multimodale des corrélats neuronaux de la vigilance et de la conscience dans le coma et en post-coma

Summary table of persons involved in the project:

Partner	Name	First name	Current position	Role & responsibilities in the project (4 lines max)	Involvement (person.month) throughout the project's total duration
Partner 1 CRNL - UCBL	LUAUTE	Jacques	Professor	Scientific coordinator and principal investigator (PI)	16,8
Partner 1 CRNL - UCBL	BEAUDOIN- GOBERT	Maude	Post-doc	Management of ethical aspects (Task 1.2), contribution to preclinical study (Task 2) and imaging data in patients (Task 4.1)	36
Partner 1 CRNL - UCBL	PERRIN	Fabien	MCU	Contribution to the clinical study (neurophysiological acquisition in Task 3.2)	4,8
Partner 1 CRNL - UCBL	HEINE	Lizette	Post-doc	Contribution to the clinical study (neurophysiological acquisition, EEG and ERPs analysis in Task 3.2 and EEG functional connectivity in Task 4.2)	4,8
Partner 2 ISCMJ	TREMBLAY	Léon	DR	Local coordinator (Task 1.1) and management of all tasks in the NHP experiments (Task 2)	14,4
Partner 2 ISCMJ	METEREAU	Elise	IR	Contribution to NHP data processing using PET-MR brain imaging (Task 2.2)	10
Partner 2 ISCMJ	DUPERRIER	Sandra	AI	Contribution to all tasks in NHP (Task 2)	12
Partner 2 ISCMJ	PINEDE	Serge	IE	Contribution to electronic device and behavioural set-up in NHP (Task 2.1 and 2.3)	12
Partner 2 ISCMJ	CHARIEAU	Jean-Luc	AI	Animal care during training and experiments with NHP (Task 2)	12
Partner 2 ISCMJ	To be recruited		Master 2	Contribution to NHP study for behavioural (Task 2.1) and imaging data (Task 2.2) acquisition	6
Partner 3 HCL	GOBERT	Florent	MD, PhD student	Local coordinator (Task 1.1) and management of all tasks in the clinical study (Task 3)	14,4
Partner 3 HCL	DAILLER	Frédéric	MD	Contribution to the clinical study for imaging acquisition (Task 3.1) and recruitment (Task 3.2)	4,8
Partner 3 HCL	ANDRE- OBADIA	Nathalie	MD, PhD	Contribution to the clinical study for recruitment and neurophysiological acquisition (Task 3.2)	4,8
Partner 3 HCL	To be recruited		IR	Contribution to the clinical study (imaging data pre-processing (Task 3.1) and fMRI functional connectivity (Task 4.2))	6
Partner 3 HCL	To be recruited		ARC	Contribution to the clinical study (recruitment and outcome collection in collaboration with Partner 1 for Task 3.1 and 3.2)	3,8
Partner 3 HCL	RICHE	Benjamin	IR	Contribution to the clinical study for clinical database (Task 3.3) and statistical analysis (Task 4.4)	4
Partner 4 CREATIS	LARTIZIEN	Carole	CR	Local coordinator (Task 1.1) and management of medical image analysis and supervision of the machine learning development (Task 4.3)	12
Partner 4 CREATIS	FRINDEL	Carole	MCU	Contribution to medical image analysis and co-supervision the machine learning development (Task 4.3)	6
Partner 4 CREATIS	CERVENANSKY	Frédéric	IR2	Supervision of the clinical database construction and management (Task 3.3)	6
Partner 4 CREATIS	POP	Sorina	IR2	Distributed computing. Supervision of the machine learning software integration into the web platform (VIP) (Task 4.3)	6
Partner 4 CREATIS	COTTON	François	Professor	Supervision of radiological analysis and neuroanatomical interpretation (Task 3.1) and contribution to DTI analysis (Task 3.1)	2,4
Partner 4 CREATIS	JACQUESSON	Timothée	MD, PhD student	Contribution to DTI analysis for the clinical study (Task 3.1)	2,4
Partner 4 CREATIS	To be recruited		Post-doc	Machine learning for image analysis. Development of deep learning architecture for multimodal image analysis (task 4.3)	12

Partner 4 CREATIS	To be recruited		Master 2	Machine learning for image analysis. Development of deep learning architecture for multimodal image analysis (task 4.3)	6
Partner 4 CREATIS	To be recruited		Master 2	Machine learning for image analysis. Development of deep learning architecture for multimodal image analysis (task 4.3)	6
Partner 5 LBBE	MAUCORT-BOULCH	Delphine	Professor	Local coordinator (Task 1.1) and management of statistical analysis (Task 4.4)	12
Partner 5 LBBE	RABILLOUD	Muriel	Associate professor	Contribution to statistical analysis for the clinical study (Task 4.4)	4
Partner 5 LBBE	ECOCHARD	René	PUPH	Contribution to statistical analysis for the clinical study (Task 4.4)	4
Partner 5 LBBE	To be recruited		Post doc	Contribution to statistical analysis for the clinical study (Task 4.4)	12
Partner 5 LBBE	To be recruited		Master 2	Contribution to statistical analysis for the clinical study (Task 4.4)	6

Collaborators with their own resources:

Organization	Name	First name	Current position	Role & responsibilities in the project (4 lines max)	Involvement (person.month) throughout the project's total duration
ICM	ROHAUT	Benjamin	MD, PhD student	Contribution to neurophysiological analysis (Task 4.2)	2,4
CHU Toulouse	SILVA	Stein	MD, PhD	Contribution to fMRI analysis (Task 4.2)	2,4

Any changes that have been made in the full proposal compared to the pre-proposal

We slightly change the requested grant amount (< 5%) to include:

- Increased time of “research engineer” dedicated to imaging treatment to complete our approach by graph theory analysis
- Purchase of a storage server with CREATIS for preclinical and clinical data (PET-MR, electrophysiology, behavioural and clinical evaluation)
- Increased number of PET-MR and PETmCT for preclinical study: we add 4 [¹⁸F]FDG PET-MR (during muscimol microinjection) and 4 [¹⁵O]H₂O PET mCT (during deep brain stimulation)

Abbreviations

CRS-R: Coma Recovery Scale-Revised; DOC: Disorders Of Consciousness; DTI: Diffusion Tensor Imaging; EEG: electroencephalography; EPs: Evoked Potential; ERPs: Event Related Potentials; GCS: Glasgow Coma Scale; ICU: Intensive Care Unit; MCS/CMS: Minimally Conscious State / Cortically Mediated State; MRI : Magnetic Resonance Imaging; fMRI: functional MRI; MMN: Mismatch Negativity; NHP: non-human primate; PET: positron emission tomography; PRS: primate responsiveness scale; VS/UWS: Vegetative State/Unresponsive Wakefulness Syndrome; wSMI: weighted Symbolic Mutual Information

I. Proposal’s context, positioning and objective(s)

A. Objectives and scientific hypotheses

In the last decades, advances in Intensive Care Unit (ICU) management have led to decreased mortality. However, significant morbidity remains as patients survive after a lesional coma with uncertain quality of awakening and high risk of functional disability. The consciousness impairment is classically described in the double dimension of arousal (or level of consciousness, also named wakefulness) and awareness (or content of consciousness)¹. A partial consciousness recovery is responsible for an evolution toward several kind of disorders of consciousness (DOC): the reappearance of arousal (attested by eye opening periods) defines the vegetative state (or Unresponsive Wakefulness Syndrome, referred in this document as VS/UWS) whereas any clue of a more complex behaviour clinically defined the minimally conscious state (MCS)² when it remains fluctuating and partial (without stable communication). As the classification is currently challenged by a new definition of the MCS category using the concept of Cortically Mediated State inducing a new classification of DOC³, we will refer to this group as MCS/CMS.

Predicting this level of recovery but also the functional disability of those who will awake constitutes a major challenge for medical, ethical and social perspectives. Before identifying biomarkers of awakening abilities, the neural mechanisms of consciousness should be pinpointed. Many imaging studies have been conducted in patients with DOC to explore the neuronal correlate of consciousness. However, the current correlation approach (between the observed heterogeneity of lesion and clinical status) should be overtaken to look for a model of causal inferences between specific lesional patterns and their behavioural consequences.

The brainstem reticular formation is involved in arousal but its integration with the thalamo-cortical network of awareness is not completely understood⁴. The implication of diencephalic structures in pathological

fluctuations of arousal is still discussed in their mechanism and possible modulation⁵. Many imaging studies have highlighted the impairment of key subcortical structures in DOC and have led to the “mesocircuit hypothesis”⁶. This hypothesis involves striato-pallidal structures⁷ and the central part of the thalamus (including intralaminar nuclei relaying arousal inputs from the brainstem through the reticulo-thalamic tract, observed in tractography from the pontine RF, through the mesencephalic tegmentum posterior to the red nucleus)^{8,9}. The organisation of cortical information process within the neural correlate of consciousness has also been extensively investigated and theorized in complementary paradigms, namely the “global neuronal workspace hypothesis”¹⁰ and more recently the “integrated information theory”¹¹. Imaging studies of early cortical thickness reduction¹² and impairment of functional interaction¹³ point out areas involved in the default mode network (e.g. medial prefrontal and posterior cingulate cortex) or salience and executive control networks¹⁴. The analysis of specific interactions of injured brainstem reticular formation¹⁵ during coma has recently highlighted the connectivity between anterior cingulate and left anterior insula cortices as cortical candidates for the arousal/awareness balance⁴. However, the mesocircuit hypothesis is not opposed to the implication of cortical networks regarding the brain organization in thalamo-cortical loops¹⁶. The thalamus appears at crossroads between the cortical interaction process and the arousing input from the ascending reticular system⁹. Thus, hypometabolism in the thalamus has been reported in chronic patients with DOC using PET^{8,17-20} and functional MRI^{18,21}. First, the existence of coma related to bithalamic infarct²² emphasizes the role of dorsomedial thalamus (including the intralaminar nuclei). Second, the slight behavioural improvement of a patient in chronic VS/UWS induced by vagus nerve stimulation was associated (but not certainly causally related) with an enhanced metabolic signal in [¹⁸F]FDG PET in thalamus⁵. To conclude, among the huge heterogeneity of coma-related injuries, recognising the universality of a common functional pattern (independently of specific thalamic lesions⁸), which may be focused on a final step of an integrated network would be of great interest for our understanding of DOC.

Project objectives

The work program developed for this translational project is organized around specific tasks whose ambition is to investigate the neural correlates of arousal and awareness in coma and post-coma. We will implement this objective in a translational approach which combines PET-MR imaging, neurophysiology, behavioural/clinical assessments and innovative statistical and computational analysis tools in monkeys and human subjects. We articulate the project around three central questions designed to unravel the pivotal role of the thalamus and define its core function in interaction with other deep structures within the mesocircuit and cortical networks. First, the preclinical study will be a proof of concept of modelling mesocircuit dysfunction in non-human primates (NHP) by activating and deactivating key structures within the mesocircuit. In parallel, a clinical study will explore these interrelations in acute comatose patients and chronic patients with DOC. We will investigate the link between the extent of brain injury and the nature of this impairment with imaging and neurophysiology techniques. To note, the preclinical and clinical imaging study will be performed in the same PET-MR device allowing simultaneous co-acquisition of PET and MR, using the same sequences in monkeys and humans (the spatial resolution will be adapted between humans and NHP). Finally, a translational study based on preclinical and clinical data will be dedicated to the development of mathematical tools for imaging analysis, using deep learning and innovative statistics. We will decipher the major prognostic determinants using the most powerful method on PET-MRI images and high level statistical modelling including PET-MR in addition to clinical and biological characteristics. Finally, we expect i) identifying key candidate structures associated with arousal and responsiveness impairment in primates, ii) confirming that preclinical results can unravel biomarkers of comatose state in patients, iii) implementing preclinical and clinical data to develop a prognostic tool using every available data to predict patients' outcome.

B. Originality and relevance in relation to the state of the art

Even if several clinical studies have pinpointed the involvement of thalamus in DOC, the causal link between lesional patterns and their behavioural consequences remains unproved. Indeed, the precise thalamic contribution in the neural correlate of consciousness, as the output nuclei of the mesocircuit⁸, remains uncertain: the thalamic involvement might be sufficient, but not necessary, to alter consciousness. While there are numerous functional imaging studies that highlighted the role of the mesocircuit and its cortical projections, this is unmatched by a low number of animal model studies. Modelling the lesional pattern which could be sufficient to produce a coma has been poorly investigated in animal models. Indeed, preclinical studies have focused rather on pathophysiological mechanisms of some aetiologies of coma, such as diffuse axonal lesions²³, subarachnoid haemorrhage²⁴ or traumatic brain injury²⁵. This neglect is consequential and untimely given the growing number of clinical studies which posit the thalamus as a key element of DOC. To date, very

few studies investigate the role of thalamus in arousal and responsiveness in the rodent and NHP. Indeed, in one study using thalamic inactivation (by muscimol intracerebral microinjection), rodents exhibited an EEG tracing which was not distinguishable from that observed with light sleep and an alerting stimulus had no effect either on behaviour or EEG²⁶. However, it has been suggested that the lissencephalic rodent cortex could be inappropriate for modelling the more complex changes in the anatomy of human cortex and these results have never been replicated in a closest model to human such as NHP. This project aims at identifying the neuronal basis of arousal and awareness in coma and post-coma, based on a translational approach and using analogous behavioural assessments and the same multimodal imaging device. To do so, our proposal is underpinned by solid foundations of expertise. To our knowledge, no study has investigated the neural basis of arousal and awareness using such design. Our project will foster new branches directed to advancing knowledge of the neural basis of consciousness by identifying fundamental structures for coma recovery.

Contribution of the consortium to the state of art

For 20 years, Jacques Luauté (scientific coordinator, Partner 1) has been interested in improving coma prognostication during the awakening phase of coma. To do so, he has extensively explored the added value of neurophysiological tools in coma prognosis. Thus, he has demonstrated that the use of late cortical EPs such as N100 component^{27, 28}, sound deviance pre-processing (mismatch negativity - MMN)^{27, 29, 30} and novelty event-related potential to subject own-name (nP3)³¹ improves not only the prediction of awakening or nonawakening from severe anoxic coma³⁰ and non-anoxic coma^{28, 29} but also the accurate diagnostic in VS/UWS and MCS/CMS patients³². Neurophysiological evaluations are routinely used in the intensive care unit for patients' prognosis (Neurological hospital, Partner 3). Historically, it was considered that bilateral abolition of somatosensory evoked potential after a nontraumatic coma has 100% specificity for nonawakening. However, Partners 1 and 3 has shown that comatose brain-injured patients should be systematically explored with auditory evoked potential to check the functional integrity of another sensory pathway. For example, in traumatic coma, a bilateral absence of the N20 components of Somatosensory Evoked Potential (SEPs) does not necessarily prevent an evolution to awareness recovery³³. In addition, Florent Gobert (Partner 3) has demonstrated that a multimodal and bilateral abolition of primary cortical responses was not necessarily associated with a unfavorable outcome in vascular coma³⁴, due to subcortical disconnection induced by brain herniation. To avoid such phenomenon, evoked potentials should be realized during acute brain lesion management³⁵. Altogether, the long-standing local collaboration between specialist in rehabilitation medicine (Partner 1), intensivist and neurophysiologist (Partner 3) emphasizes the imperative need for multimodal assessments with repeated measures among patients with uncertain or very poor prognoses. To do so, they are collaborating for a general effort to conduce neurophysiological assessment as soon as possible in the ICU (for example to identify pharmacological confounding factors in EEG interpretation at bedside³⁶) and to define the most suitable neurophysiological tools to improve bedside detection of consciousness in patients, such as the revised active oddball paradigm³⁷ and preferred auditory stimuli³⁸, in coherence with behavioural assessments³⁹. Moreover, they have highlighted the uniqueness of each patient regarding the long-term consequences of a traumatic brain injury and the multi-determined nature of each prognosis²⁸. Indeed, refining the prognosis of the most severe brain lesion is a crucial point due to ethical questions linked to care management⁴⁰. In addition, Partners 1, 3 and 5 have described a retrospective cohort study to compare the long term functional outcome, improvement or deterioration of VS/UWS and MCS/CMS patients, showing that MCS/CMS patients improved more than one year after coma onset⁴¹. This collaborative work emphasizes the need to define reliable boundaries between VS/UWS and MCS/CMS using repeated clinical evaluations and all imaging and neurophysiological tools available today. More recently, Jacques Luauté (Partner 1) has been involved into the vagus nerve stimulation study in a VS/UWS patient⁵. Altogether, these results have led to explore the exact role of these subcortical structures in animal models and develop a collaboration with Léon Tremblay (Partner 2). Indeed, Léon Tremblay has extensively investigated the mesocircuit on NHP, focusing his work on structures upstream from the thalamus⁴². Using local and reversible pharmacological perturbations of subcortical structures associated with behavioural assessments, he has provided strong advances in the understanding of functional territories of basal ganglia and has demonstrated relationship between the basal ganglia subterritories within striatopallidal structures⁴³⁻⁴⁵ and motor or behavioural disorders. His work with anatomical tracers⁴⁶ as well as PET imaging⁴⁷ has provided a better understanding of cortico-basal-ganglia-thalamic-cortical networks in physiological and pathological (Parkinson's disease, Gilles de la Tourette syndrome) conditions.

In line with the need to develop multimodal evaluations for coma prognosis, clinical research over the past 20 years has shown that medical images from complementary modalities offer a more complete and accurate

assessment of disease than do images from a single modality. A lot of effort regarding the development of automatic tools based on machine learning for the early diagnosis and the outcome prediction of different types of diseases at the patient level has been made during the last decade⁴⁸. Neuroimaging-based single subject prediction of brain disorders has also gained increasing attention in recent years. In this framework, collaborations have been initiated between Partner 4 (CREATIS) and Partner 5 (Laboratoire de Biométrie et Biologie Evolutive) leading to research developments on imaging prognostic markers⁴⁹⁻⁵².

This important background of our consortium leads to the conviction that prognostication of coma is a very complex and multifaceted issue requiring a very precise assessment of brain lesions and brain functioning using both traditional hypothesis-driven models in animals and humans and innovative statistical approaches such as deep-learning. Our translational project will benefit from an outstanding medical and scientific environment in Lyon with the Lyon Neuroscience Research Centre (Partner 1), the Institut des Sciences Cognitives Marc Jeannerod (Partner 2), the neurological hospital (Partner 3), the CREATIS team (Partner 4) and the Laboratoire de Biologie et Biométrie Evolutive (Partner 5). Collaborations with internationally recognized teams in this field of research (ICM, Dr Rohaut and Pr Naccache; Toulouse university hospital, Dr Silva) will contribute to the achievement of our goals.

C. Methodology and risk management

Methodology

Our project is supported by a rich multi-level approach involving animal models and human subjects by combining several methods: PET-MR imaging ($[^{18}\text{F}]$ FDG PET, resting state fMRI, DTI, perfusion and quantitative morphometry), intra-cerebral microinjections (GABA_A agonist and antagonist), neurophysiology (EEG, EPs, ERPs) and behavioural assessments, innovative statistical and computational tools. We chose to conduct experiment in NHP (*Macaca fascicularis*) because it affords intra-cerebral microinjections to test the causal link between mesocircuit dysfunction and behavioural impairment. Indeed, the development of a NHP model which is comparable or close to humans in physiology, neuroanatomy and cognition appears crucial to investigate the complex issue of consciousness in all its dimensions (arousal/awareness). We will perform PET-MR imaging and neurophysiological acquisitions with procedures nearly identical in monkeys and in human (acute comatose patients, chronic patients with DOC and healthy subjects), supporting direct comparison of neural correlates. To control in both conditions confounding factors in imaging analysis, we will collect hemodynamic and respiratory parameters (O₂ saturation, end-tidal CO₂, arterial blood pressure, temperature and cardiac frequency) during PET-MR imaging.

Risks management

As our project is based on a translational approach involving NHP and humans, we will manage risks resulting from both preclinical and clinical approaches. In human, consciousness is defined by its rapportability (“I am conscious because I am able to say it”). This definition raises the question about modelling disorders of consciousness in animal models. Thus, without rapportability in absence of language in NHP, in what extent can we speak about DOC in this primate model? Recently, Lionel Naccache has wondered how describing the cognitive state of non-communicating patients without any access to their subjective report³. Based on the inference made from the “behaviourist foot” of the neurological examination, he has proposed to redefine the former “minimally conscious state” as a “cortically mediated state”, which would be defined by the observation of any CRS-R item mediated by cortical processes. In our preclinical study, we will use arousal and responsiveness as a surrogate for an analogous behavioural examination of DOC, assuming that the “psychologist foot” is irrelevant in such model and that awareness (defined as the ability to become conscious of) would not be consensual. Another risk relies on the fact that various coma aetiologies are presented by patients with DOC. Our preclinical axis **will not aim at developing a primate model of comatose state** universally representing each possible coma-causing lesion. Indeed, the heterogeneous lesional patterns presented by patients strongly limit the investigation of the exact role of the mesocircuit. A precise evaluation of the functional and lesional pattern should allow a better understanding of the neural substrate of DOC, whatever the cause. Thus, the development of our new primate model will allow us modulating specifically the mesocircuit (i.e. thalamus) which is a strong candidate as the core of the common functional alteration in DOC. Regarding the clinical study, we will record PET-MR imaging, neurophysiological data and patients’ evolution. To avoid self-fulfilling prophecy, we will use a blinded methodology for every innovative and non-validated technic (quantitative results of structural imaging, functional imaging, research ERPs). For markers already used in routine care, a first “on-line” interpretation of radiological and neurophysiological markers will be requested because they are not usually blinded. But a second blinded interpretation will be used for

Scientific evaluation committee 17 (CES17) – Projet de Recherche Collaborative (PRC)

research purpose (so-called “off-line” interpretation) concerning both the neurophysiological and radiological qualitative analysis. It will be managed anonymously after the recording of the 1-year outcome to radically avoid any influence on ethic decisions.

II. Project organisation and means implemented

A. Scientific coordinator and its consortium / its team

Scientific coordinator

Jacques Luauté is a specialist in physical medicine and rehabilitation at Lyon university hospital, head of a department of neuro-rehabilitation which includes a post-intensive rehabilitation unit where post-comatose awakening patients are admitted after intensive care. For 20 years, he has been interested in improving coma prognostication facing family questions during the awakening phase of coma. During these two decades a large cohort of comatose patients has been investigated and followed over time in collaboration with intensivists (Dr Dailler, Dr Gobert) and neurophysiologists (Dr Fischer and Dr André-Obadia). Many articles have been published using this database with a special emphasis on the utility of neurophysiological tools and multivariate models to improve the prognostication. Awareness detection is also a key issue in clinical practice either during the sub-acute phase or in chronic patients with a high rate of misdiagnosis caused by misleading behavioural manifestations. Improving awareness detection with functional imaging, neurophysiological tools, drugs, brain stimulation and personalized stimulus is another field of research developed in the department in collaboration with Fabien Perrin (CRNL, Lyon), Lionel Naccache (ICM, Paris), Jean-Jacques Lemaire (Clermont-Ferrand) and Angela Sirigu (ISCMJ, Lyon). A high level of scientific achievement has been reached with some important publications (65 publications, h-index=19). He will coordinate the preclinical and clinical experiments and will be concerned with the progress of the study according to pre-established milestone and inter-partners coordination regarding scientific and clinical questionings.

Consortium description, relevance and complementarity

The consortium includes **research teams and clinical units** with strong backgrounds in preclinical, clinical, imaging, computational and statistical studies. Our consortium presents all the competences required in this translational research project. Indeed, all the required techniques and required knowledges for preclinical and clinical acquisitions as well as mathematical and computational tools are already in the hands of each partner which will allow obtaining rapidly successful results.

Partner 1: Lyon Neuroscience Research Centre (CRNL, UMR5292)

Maude Beaudoin-Gobert has an expertise in translational studies with background in primate model (PhD in Léon Tremblay’s team) and clinical studies (post-doc in Cambridge, R.A.Barker’s group). **Fabien Perrin** is a specialist of EEG and evoked potentials. He is coordinator of the an ANR project “CogniComa” (14-CE15-0013) developing a new battery of signal treatment applied to electrophysiology in coma that will be used in our project. **Lizette Heine** will supervise functional imaging and neurophysiological recordings in post-comatose patients as she has acquired a strong expertise during her PhD in Liège (S.Laureys’ group).

Partner 2: Institut des Sciences Cognitives Marc Jeannerod (ISCMJ)

Léon Tremblay is head of the “Pathophysiology of basal ganglia” research team (UMR5229). He is a neurophysiologist with extensive expertise in anatomical (tracer injection), pharmacological (subcortical injection), neurophysiological (recording and stimulation) and imaging approaches in NHP (83 publications; *h*-index = 39). He has acquired an international reputation from his work on the NHP model of Parkinson’s disease and Tourette’s syndrome. All the preclinical experiments described in the preclinical study are currently used in his team. The PET-MR imaging analysis in primates will be supervised by **Elise Météreau**.

Partner 3: Hospices Civils de Lyon

Florent Gobert and **Frédéric Dailler** are intensivists and have a strong background in clinical evaluations in the ICU at the neurological hospital. **Nathalie André-Obadia** is neurophysiologist and is a specialist of EEG, EPs and ERPs recordings at the neurological hospital. They are already involved in an imaging PET-MR pilot study with 14 comatose patients (PI: Dr Florent Gobert) which is a proof of concept of the feasibility of the clinical study. In addition, Florent Gobert is working on his PhD project on the prognosis value of sleep-like features during coma including an innovative insight about its circadian determinism (supervision by Jacques Luauté and Fabien Perrin). He is also collaborating with the Cambridge university on the 12h-long fluctuations of long-distance brain connectivity in EEG using dwPLI (Supervision by Prof Menon and Dr Chennu).

Partner 4: Centre de Recherche en Acquisition et Traitement de l’Image pour la Santé

Carole Lartizien is the co-leader of the “Images and Models” team of CREATIS (UMR5220). She has strong expertise in image processing methods adapted for medical imaging (32 publications, *h*-index=18) using

supervised and unsupervised machine learning methods. The CREATIS partner has confirmed experience in the field computer aided decision system for cancer and neuroimaging^{53,54} and has acquired recent knowledge in unsupervised feature learning based on deep architecture⁴⁸ and has recognized expertise in infrastructure for medical high throughput computing (HTC) with the VIP platform. Carole Lartzien will develop the machine learning approach with **Carole Frindel**. All the software development will be supervised by **Frédéric Cervenansky** and **Sorina Pop**. In addition, the CREATIS team has also a strong background in biomedical imaging research. **François Cotton** will supervise radiological analysis and neuroanatomical interpretations. **Timothée Jacquesson** will supervise DTI development.

Partner 5: Laboratoire de Biométrie et Biologie Evolutive (LBBE)

Pr Delphine Maucort-Boulch (88 publications, *h*-index=13) is medical doctor by education and biostatistician by training. She heads the Biostatistical department at Hospices Civils de Lyon and is a member of The Biostatistics Health group (head: Pr P. Roy; Biometry and Evolutionary Biology laboratory, UMR5558), both laboratory and group evaluated A+ by AERES in 2010 and “exceptional” and “excellent” by HCERES in 2015). She has been collaborating for years with Jacques Luaute^{41,55}. Her interest in neurology has led to collaboration with T.Jacquesson as well⁵⁶. Pr D. Maucort-Boulch supervises the research axe of the group “Individual prediction - Biomarker identification – BioInformatics”. The group has strong expertise in statistical prognostic modelling, longitudinal data analyses and latent variables models⁵⁷⁻⁶⁰. Her expertise in innovative mathematical approaches of predictive models will finalise the statistical aspects of the study.

Collaborators with their own resources

Benjamin Rohaut (ICM, U1127) will collaborate to perform the weighted symbolic mutual information (wSMI) procedure to electrophysiological data obtained in Task 3. **Stein Silva** (Toulouse Hospital, U825) is an expert in functional MRI and resting state in comatose patients and will collaborate in such analyses.

B. Means of achieving the objectives

Ethical aspects

Preclinical study

Although the rodent model is the most widely used model in neuroscience and has been extensively used to investigate some aetiologies of comatose state²⁵, differences between rodent and human systemic physiological and behavioural responses to brain injury have raised concerns about the use of rodents. Due to anatomical similarities, the NHP model appears as the closest model to human. Results obtained in NHP are essential in basic and translational brain research thanks to the similarities of cognitive mechanisms shared with humans, and which are particularly relevant for understanding higher mental function. Thus, the NHP model offers the best chance to extrapolate results to human and appears as the most accurate model to investigate neuronal bases of arousal and awareness in a preclinical and clinical translational study. Our protocol will comply with the “3 Rs” (Reduce, Refine, Replace) by using the less animals possible and continuously improving surgical procedures. To do so, a veterinarian specialized in NHP has been hired by the laboratory where the preclinical study will be performed (Partner 2). The small number of animals used (n=4) will be compensated by the possibility to reiterate experiments with monkeys and collect more results.

Clinical study

A Consent Form, describing the clinical study and approved by the ethic authorities, will be given to patients’ relatives (in particular the trusted person – in French “personne de confiance” – if previously designated). Families’ patients will be given time to decide if they wish to take part in the study and discuss anything with other family members and intensivists in the ICU. Patients’ relatives will be invited to sign and date the consent form. Family’s patients may feel obliged to participate in this study. To avoid this, they will be assured that neither a refusal nor their participation will interfere with the medical care.

Task 1: Scientific coordination

Task 1.1: Consortium coordination

We have constructed the present consortium so that all the competences required for our project with its translational approach are covered by the members of the consortium. A consortium agreement will be signed by all partners before the end of the first year. The collaboration between some research teams of the consortium already exists and has been well organized by a pre-existent consortium in the ANR “CogniComa” (PI: Fabien Perrin) in collaboration with B. Rohaut (ICM, Paris) and S. Silva (CHU Toulouse). In addition, there is a strong and historical integration in Lyon between clinical and research thanks to the seminal cohort of ICU recordings of EPs conducted by Dr Fischer since 1990s, which have been continued and structured by Jacques Luaute and Nathalie André-Obadia in a formal meeting (one every two months) named “Club Coma”

and dedicated for clinicians and researchers who are working on comatose and post-comatose patients (currently supervised by Florent Gobert). Jacques Luauté (Partner 1), Florent Gobert (Partner 3), Carole Lartzien (Partner 4) and Delphine Maucourt-Boulch (Partner 5) are already collaborating in on-going projects in the ICU (PET-MR pilot study and “PREXFAIL” PHRCi; PI: Florent Gobert). Finally, Leon Tremblay (Partner 2) supervised Maude Beaudoin-Gobert (Partner 1) and Florent Gobert (Partner 3) respectively during their PhD and Master degree on preclinical and clinical research projects.

Plenary meetings will be scheduled regularly between all partners of the consortium for scientific exchanges and to assess the progress of the study according to pre-established milestone.

Task 1.2: Ethical and institutional authorizations

The preclinical study will be carried out in accordance with European Communities Council Directive of 2010 (2010/63/UE) as well as the recommendations of the French National Committee (2013/113). To do so, we will obtain an authorization from the Ministry of Agriculture and the approval from a local ethical committee for all the procedures. Regarding the clinical study, a pilot study involving 14 acute patients has already received the approval from ethical committee (ETIC study - CPP n°IDRCB 2015-A01886-43). New legal and ethical authorizations will be fulfilled for this project involving 40 acute comatose patients and 20 chronic patients with DOC. Possible ethical concern has been already cleared up with ethical committee for the pilot study. Task 1.2 will be performed by Maude Beaudoin-Gobert (post-doctoral fellow hired at T0) under the supervision of J. Luauté (Partner 1), L. Tremblay (Partner 2) and F. Gobert (Partner 3). Deliverables at T6 months will be the acquisition of all ethical and institutional authorizations for preclinical and clinical studies.

Task 2: Developing and characterizing an innovative NHP model of mesocircuit dysfunction

Specific aim

We will develop a NHP model of mesocircuit dysfunction. To note, all the experiments described in Task 2 will be performed in $n=4$ monkeys (*Macaca fascicularis*). First, we will test the causal link between i) the local and reversible dysfunction of deep thalamic regions using intracerebral microinjections and ii) a loss of arousal and responsiveness confirmed by a behavioural scale and controlled by EEG. Second, we will perform PET-MR imaging during intracerebral microinjections to assess the widespread anatomical pattern functionally altered by those focal disruptions in key sub-cortical structures. Finally, we will investigate the effect of thalamic DBS on arousal/responsiveness and on functional markers using H₂O PET-CT.

Task 2.1: Inducing and characterizing a mesocircuit dysfunction in the primate

We will induce local and reversible perturbations in dorsomedial thalamic regions using intracerebral microinjection of GABAergic drugs (Fig.1). We will target homologous regions previously used as DBS targets in chronic DOC⁶¹ namely the anterior intralaminar thalamic nuclei (including the centre median-parafascicular complex⁶²) and the adjacent paralaminar regions of the median dorsalis thalamus⁶³ (Fig.1A), also referred as central thalamus in several studies^{8, 63} and named dorsomedial thalamus in the present document¹⁹. We will monitor the effects of two well-documented GABAergic drugs: muscimol (GABA_A agonist) and bicuculline (GABA_A antagonist). The effect of intracerebral microinjections will be assessed by a dedicated scale. We will develop a “Primate Responsiveness Scale”, adapted from the “Coma Recovery Scale-revised” (CRS-R) used in patients, to measure arousal and responsiveness in primates. The “Primate Responsiveness Scale” will include at least: spontaneous open/closed eyes position for arousal assessment, spontaneous visual pursuit, response to a simple command like grasping a target, reactional eyes opening and eviction response to an arousing stimulation.

We will characterize the effects of muscimol and bicuculline microinjection by EEG. The EEG recording will

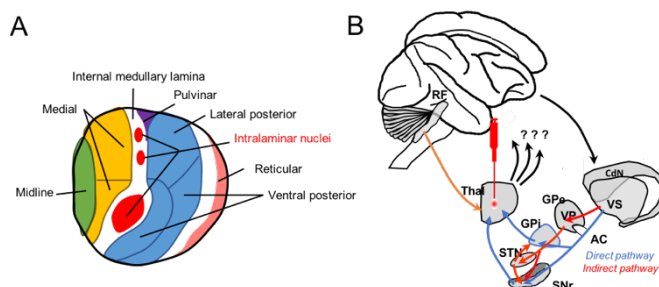


Figure 1: A) Transverse section of right side of thalamus showing location of thalamic nuclei in human. B) We will induce local and reversible perturbations within dorsomedial thalamic regions by intracerebral microinjections.

be limited to two frontal derivations due to material constraints (presence of a large implantable chamber on the skull vertex). No connectivity assessment will be possible because of a low spatial resolution. However, we will use the high temporal resolution of EEG to capture the dynamic changes of NHP during arousal switching conducted under selective microinjections and propofol-induced anaesthesia alone, along with the interaction between them during the behavioural control before the PET-MR protocol. The classical EEG markers of impaired

arousal (slowing EEG with increased delta relative power, reduced alpha/delta ratio, low spectral entropy indicating a reduced complexity of brain activity) will be used as a control of the behavioural changes observed after functional thalamic modulation. Finally, we will test the impact of such GABAergic local modulations during a propofol anaesthesia. Indeed, propofol is a systemic anaesthetic drug with a GABAergic action whose dynamical effect during anaesthesia in NHP has been recently reported using fMRI⁶⁴. As both propofol anaesthesia⁶⁵ and lesional coma⁸ has been associated with thalamic hypometabolism in PET, they may share a common functional pattern.

Risk management. To our knowledge, very few studies have targeted deep thalamic regions using intracerebral microinjection in NHP^{62, 66}, so the behavioural effects induced by such microinjections have never been documented. However, Partner 2 routinely performs intracerebral microinjections in several structures of the mesocircuit (mainly striatum and pallidum) and has already obtain a responsiveness disruption after bicuculline microinjection in the lateral part of the ventral striatum (unpublished data). To our knowledge, GABAergic intracerebral microinjections have never been performed to modulate propofol anaesthesia in primates. Recently, a study in rodent has reported noradrenaline infusion in central medial thalamus accelerates emergence from propofol⁶⁷. Interestingly, preliminary results obtained by Partner 2 have highlighted that a bicuculline microinjection within the anterior median caudate has a similar effect.

Task 2.2: Assessing functional consequences of the mesocircuit dysfunction by PET-MR imaging

We will reiterate muscimol and bicuculline microinjections within deep thalamic regions during PET-MR acquisitions. To do so, we will use the same PET-MR sequences as in the clinical study (Task 3.1, Fig.2): metabolic PET (¹⁸F-Fluorodesoxyglucose or [¹⁸F]FDG radiotracer), perfusion (ASL), structural MRI (3DT1 for quantitative morphometry and 64-dir DTI) and functional MRI (two resting state sessions at the beginning and at the end of acquisition to assess the initial maximal microinjection effect and then its decrease with time). Each NHP will perform 4 PET-MR acquisitions: one baseline (with physiological saline microinjection), one during muscimol microinjection (GABA_A agonist) and two during bicuculline microinjection (GABA_A antagonist). For ethical reasons, PET-MR acquisitions will be performed under anaesthesia to limit monkeys' stress and prevent any movement during the PET-MRI acquisition. We decide to use propofol anaesthesia due to its well-known GABAergic action as describe above. Thus, we will investigate how the local GABAergic microinjection will modulate the widespread effect of propofol and the functional network associated.

Each monkey will be its own control to contrast parametric maps at baseline *versus* muscimol or bicuculline microinjections. We will use the same imaging analysis as in human (see details in Task 4). Briefly, we will extract functional information from dynamic [¹⁸F]FDG-PET acquisition, BOLD signal on fMRI and ASL sequence to assess static and dynamic information about quantitative neuronal metabolism, oxygen extraction and quantitative perfusion in all conditions. We will define DTI maps based on four values (Fractional anisotropy; Mean diffusivity; Axial diffusivity; Radial diffusivity). Each analysis will be performed using both voxel-based and ROIs approaches. Finally, an analysis of tractography will be planned to assess the anatomical integrity and anatomo-functional connectivity.

Risk management. Performing intracerebral microinjections during PET-MR acquisition is a sensitive experimental design. Partner 2 has a strong expertise in imaging anesthetized monkeys⁶⁸⁻⁷¹ and has recently demonstrated the feasibility of such protocol with propofol⁴⁷, by reporting increased [¹⁸F]FDG fixation in cortical limbic areas (including the anterior insula) after bicuculline microinjection in the ventral pallidum (the pallidal part of the mesocircuit). In addition, in another ongoing study, Partner 2 has highlighted that a bicuculline microinjections within the anterior medial caudate (the striatal part of the mesocircuit) induced a reduction of the anaesthesia depth and an activation in the dorsomedial thalamus in H₂¹⁵O PET scan.

Task 2.3: Behavioural and functional effect of thalamic deep brain stimulation

We will perform microstimulation in deep thalamic regions (identified in task 2.1) in awake and anaesthetized monkeys. We will characterize the effect of thalamic DBS on behaviour (using the "Primate Responsiveness Scale") and functional networks (using H₂¹⁵O PET on PET-CT). In this task, we will not use PET-MR imaging as DBS device is not MRI-compatible. Each monkey will perform two H₂¹⁵O PET with the following design: H₂¹⁵O radiotracer injections with DBS "off" followed by H₂¹⁵O radiotracer injections with DSB "on". Thus, each monkey will be its own control to contrast parametric maps at DBS "off" *versus* DBS "on" state.

Risk management. To our knowledge, deep thalamic regions have never been targeted using DBS in NHP, so the behavioural effects induced by thalamic DBS has never been documented. However, Partner 2 has previously used microstimulation successfully in mesocircuit structures (i.e. striato-pallidal structures) to induce abnormal behaviours in awake monkeys^{45, 72} and to suppress compulsive behaviours⁷³.

Expected results

We expect that *a thalamic disruption may be sufficient to induce an impairment in arousal and responsiveness in NHP*. Muscimol injection (GABA_A agonist) should locally inhibit dorsomedial thalamus and shut-down thalamo-cortical enhancing projections, inducing a loss of arousal and responsiveness associated with slow EEG indicated by an increased delta relative power and a reduced alpha/delta ratio. Second, we expect that bicuculline and muscimol microinjections will modulate propofol anaesthesia as we have seen in our striatal injections. Thus, we expect that muscimol microinjections (GABA_A agonist) will reinforce propofol effect, assessed behaviourally and with EEG recording. On the opposite, we expect that bicuculline microinjections (GABA_A antagonist) will induce a local activation and induce a partial (or total) loss of propofol effect, assessed behaviourally (and with hemodynamic monitoring of arterial blood pressure and cardiac frequency) and with EEG. By performing intracerebral microinjections during PET-MR imaging, we expect to *identify functional networks modulated by dorsomedial thalamic dysfunction and associated with arousal and responsiveness in primates*. Indeed, we should observe the networks associated to arousal/responsiveness modulation, which are connected to the thalamus, possibly involving some of the default mode network key nodes (e.g. median frontal and posterior cingulate cortex). Finally, we will assess the impact of microstimulation by DBS in dorsomedial thalamic regions in awake and anaesthetized monkeys. We expect that i) we will induce *the same effect with thalamic microstimulation than bicuculline microinjection and will counteract (totally or partially) propofol anaesthesia* and ii) we will *identify associated functional networks* with H₂¹⁵O PET imaging. To note, Task 2 will start at T6 for 30 months and realized by Maude Beaudoin-Gobert and the members of Partner 2. The expected deliverables for Task 2 are scientific reports describing the identified thalamic targets and the full imaging dataset.

Task 3: Assessing coma-causing lesions and related brain function in acute and chronic DOC patients

Specific aim

We will manage an ambitious clinical study on a complete multimodal dataset (PET-MR imaging, standard EEG, EPs, ERPs and combined connectivity metrics) to assess in acute comatose patients from ICU and chronic DOC the correlation between these recordings and patients’ prognosis or diagnosis, respectively.

Task 3.1: Collecting and pre-treating PET-MR imaging data

We will recruit: i) 40 acute comatose patients presenting a complete/multidimensional behavioural loss of consciousness; ii) 20 chronic patients with DOC exhibiting miscellaneous arousal/awareness impairments patterns (VS/UWS and MCS/CMS) and iii) 25 matched (in sex and age) healthy subjects to constitute a normative database (10 for a PET-MRI normative database, 15 for MRI normative database). Acute comatose patients should present a lesional cause of coma (traumatic, vascular, anoxic) with no response to simple command at least 48h after sedation’s cessation. They will be included in our study between 7 days and 30 days after the coma onset. Chronic patients with DOC should present an impairment of awareness (no communication abilities or no functional object manipulation signing an exit MCS classification according to the CRS-R) more than 3 months after an anoxic brain injury or more than 1 year after a non-anoxic one. They will be included during a dedicated hospitalization for clinical evaluation or follow-up. The PET-MR available in Lyon is the “Biograph mMR, Siemens Healthcare®” (CE marking of conformity with the European Directive 93/42/EEC the 27th April 2012). This device is operated by the “CERMEP – explore life”, according to the authorization as a place of biomedical research N° 2015-1830 delivered the 15th June 2015 by the “Agence Régionale de Santé Rhône-Alpes”. To anticipate the integrative translational analysis (Task 4), the very same sequences of PET-MRI as in the preclinical (Task 2.2) will be used: metabolic PET ([¹⁸F]FDG), perfusion (ASL), structural MRI (3DT1 for quantitative morphometry and 64-dir DTI) and functional MRI (two resting state sessions at the beginning and at the end of acquisition to assess fluctuations) (Fig.2). In addition, we will also acquire structural MRI necessary for the radiological description of the lesions’ anatomy

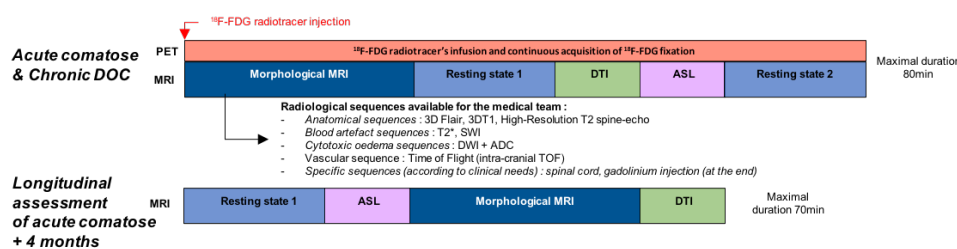


Figure 2: Experimental PET-MR design. The same PET-MR protocol will be used for monkeys and comatose patients

and for the assessment of lesional load (i.e. the 3DT1, 3DFLAIR, T2*, SWI).

Acute comatose patients will also perform a second MRI at a post-comatose state (longitudinal MRI at 4 months after the coma onset) with the following

Scientific evaluation committee 17 (CES17) – Projet de Recherche Collaborative (PRC)

sequences: perfusion (ASL), structural MRI (3DT1 for quantitative morphometry and DTI) and functional MRI (a single resting state session at the beginning of acquisition).

Pre-treatment steps will be the following:

- i) Pre-processing the heterogeneous database of brain injured imaging (normalisation, segmentation, lesion identification and parcellation)
- ii) Assessing the lesion load at whole brain scale (voxel-based analysis) and attributing the lesion load at the ROI-level defined after parcellation (outsourcing Pixyl).
- iii) Extracting functional information from dynamic [¹⁸F]FDG-PET acquisition (Cerebral Metabolic Rate of glucose uptake or CMRGluc), BOLD signal on fMRI and ASL sequence to assess static and dynamic information about quantitative neuronal metabolism, oxygen extraction and quantitative perfusion at the comatose state and post-comatose state.
- iv) Extracting the quantitative morphometry (cortical thickness and sub-cortical VBM) and DTI (64 dir) metric at the comatose state and post-comatose state.

Risk management. The main risk would be a low-quality imaging acquisition leading to impossible quantitative analysis. This risk is in fact very low for the recordings of acute comatose patients who are constantly intubated, allowing us a perfect immobilisation using curare injection as it is already used routinely for neurophysiological examination and according to a protocol validated by ethical approval (for the pilot ETIC study: CPP sud est II, approved on 25/05/2016, clinicaltrials.gov : NCT02798588). As currently observed in imaging papers on chronic DOC patients, the risk is higher for the longitudinal assessment at 4 months after coma onset and for chronic DOC, as most patients will not be ventilated anymore. In this case, the imaging protocol will be modified to insure a secured acquisition with: i) a standardised anxiolytic injection (intravenous Hydroxyzine 100 mg) before PET-MR (chronic DOC) or MRI alone (longitudinal post-comatose) to avoid sedative injection at most; ii) a physical constraint using a vacuum system to fix the head in the MRI antenna and to avoid the most severe movements which cannot be corrected *post hoc* by artefact attenuation technics; iii) if required, the repetition of some morphological acquisitions after functional sequences and under vigil propofol-induced sedation administered by a trained intensivist under a strict monitoring of vital signs; iv) the recording of a re-test resting state fMRI only for chronic DOC without severe movements.

Concerning the measure of CMRGluc based on the continuous acquisition of [¹⁸F]FDG uptake for acute comatose patients (see Fig.2), the main risk consists in accurately modelling the quantitative neuronal uptake. The gold standard technique uses an arterial entry function assessment with regular arterial blood samples. The risk related to this invasive technic will be avoided for the ANR recordings as the ETIC-pilot study on 14 patients will have already validated a non-invasive alternative method using an intra-cerebral entry function approximated from the arterial bolus of radioactivity in a ROI placed on both carotid arteries.

Task 3.2: Collecting and analysing neurophysiological data

Neurophysiological analysis including EEG can be applied at bedside and operated by the clinical staff. Their prognostic value has been recognized for years after works developed by a local long-standing expertise in ICU and post-intensive rehabilitation unit^{27, 29, 30, 74, 75}. However, large prognostic studies seemed rather predictive of the evolution to a cortically mediated behaviour (including MCS/CMS as a favourable outcome in some studies³⁰). For example, it has been shown that the absence of short latency somatosensory ERPs is a good predictor of poor coma outcome⁷⁴, while the presence of long latency ERPs has proved a good marker of positive coma outcome³¹. Despite such classical analysis should be considered as a gold standard, new computational analyses may also provide a wide range of complementary measures, derived from either passive, reactive as well as active paradigms. The measures and metrics will be recorded from resting EEG and reactive EEG to sudden auditory and painful tactile stimuli, to complexity measures based on entropic indices as well as the computation of averaged sensory EPs and cognitive ERPs^{29, 31}. Between 2014 and 2018, the “CogniComa” ANR led by F. Perrin, in collaboration with Toulouse (S Silva) and Paris (L Naccache, C Sergent), has developed new EEG auditory tests to assess (i) perceptual and linguistic functions with a passive ERP protocol using the patient’s own name and using emotional stimuli (e.g. preferred music³⁸) in order to enhance their sensitivity; (ii) functional connectivity and global integration at rest⁷⁶, in link with recent theories of consciousness¹¹; (iii) attentional and executive functions using an ERP local/global paradigm⁷⁷. We will integrate several EEG and ERPs paradigm in order to assess a wide range of brain functions in comatose (in the 1st month after coma onset) and post-comatose patients concomitantly to PET-MR. In this project, two neurophysiological analyses will be concomitantly performed for comparison within 12h before/after PET-MR acquisition, along with behavioural assessment of the Glasgow Coma Scale (GCS) and the CRS-R:

i) a clinical 20-min EEG (unblinded, with a secondary analysis by Dr André-Obadia, HCL – Partner 3), along with standard on-line acquisition of EPs (sub-cortical response such as BAEPs and cortical responses such as VEPs, MLAEPs, SEPs) and ERPs (N100, MMN, Subject Own-Name P300).

ii) a more computational approach using a high-density EEG (128 electrodes) acquired for 30 minutes along with specific ERPs acquisition for off-line analysis (MMN, P3b, Subject Own-Name P300, modulation of SON P300 to music). This HD connectivity analysis will be performed by Partner 1 (Dr Heine and Perrin, CAP team of the CRNL). To carry on the collaboration from the previous workshop “Cognicoma ANR”, this HD EEG analysis will then be shared as a reduced 21-electrode dataset which will be used for an external validation (Dr Rohaut, ICM research team, Pr Naccache Lab) by comparing the locally analysed metrics with the large and previously validated Paris EEG database. All of these results will be blinded.

Risk management. The major risk at this step is to compare different clinical state for the same patient (between the clinical and computational markers and the PET-MR recoding). To reduce this risk, we have already begun to record several EEG and ERPs markers the same day as the PET-MR for the on-going pilot study. It is possible to manage the PET-MR in the morning and at least, the double ERPs and EEG modalities acquisition in the afternoon, capturing a singular behavioural state reflected by the same GCS/CRS-S score. A classical design to radically avoid this issue relies on the use of simultaneous EEG-MRI protocol. However, this option does not seem relevant in our project due to the attenuation coefficient issue related to the PET-MR co-registration.

Task 3.3: Building the clinical database

We will implement a secure database containing the clinical multimodality images acquired in Task 3.1 as well as the neurophysiological data acquired in Task 3.2. It will also contain demographic data: sex, age, aetiology, GCS in ICU, pupillary reflex status, any validated scales in the specified aetiology of coma, outcome for acute comatose patients (“favourable/unfavourable outcome”) and diagnosis for chronic DOC (“VS/MCS – (without response to simple command) / MCS + (with response to simple command) / Exit MCS (or consciousness recovery”). This database will have a user restricted access by a web interface to ease the collaborative work.

Risk management. There is a low risk associated with this task since CREATIS has gained expertise in the domain from previous similar project.

Expected results

The preliminary results obtained in the ETIC pilot study have validated the protocol feasibility (Fig.3). We expect a maximal recruitment of 2 acute comatose patients (in ICU) and 1 chronic patient with DOC (in the Rehabilitation Unit) per month. Actually, Partner 3 has recruited 14 acute comatose patients in one year. In addition, we expect all the longitudinal MRI will be exploitable thanks to the vacuum system which has been validated for the first longitudinal MRI. For now, Partner 1 has insured the longitudinal follow-up to indicate the final outcome, assessing the feasibility of such recording to build the prognosis model. Task 3.1 will start at T6 for 36 months and will involve all the members of Partner 3, Maude Beaudoin-Gobert (post-doctoral fellow hired at T0). Clinical and demographic data will be collected by a part-time clinical research associate whose provision of service has been budgeted by Partner 3.

The expected deliverables are scientific reports assessing describing the clinical cohort and the pre-treatment imaging dataset. Despite homogeneous clinical states and heterogeneous lesional patterns among patients, we expect that some neurophysiological data could be dissociated from the lesional pattern (e.g. persistent brainstem auditory brain potential or SEPs despite severe mesencephalic lesion or alternatively absent ERPs despite a normal cortical morphology) and could be different between each patient even if they present a comparable clinical state. Task 3.2 will start at T6 for 36 months and will involve all the members of Partner 3, F. Perrin and L. Heine (Partner 1) as well as B. Rohaut (ICM collaboration for neurophysiological analysis). The expected deliverables for Task 3.2 are scientific reports describing the full neurophysiological dataset. The clinical database construction in Task 3.3 will be carried out by CREATIS (partner 4), and specifically by Frédéric Cervenansky and the software engineer from INSAVALOR whose provision of service has been

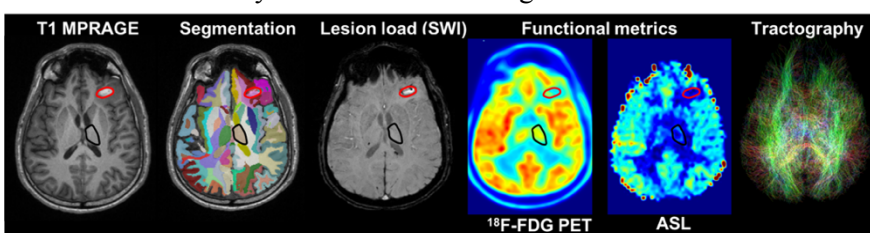


Figure 3: Preliminary results from the first patient recruited and assessing the feasibility of the PET-MR imaging acquisition and analysis in acute comatose patients. The white delineation indicates a focal cortical lesion in left orbitofrontal area, associated with an hypometabolism in ^{18}F -FDG PET and a decreased cerebral blood flow in ASL. The black delineation indicates a global thalamic hypometabolism in ^{18}F -FDG PET and a decreased cerebral blood flow in ASL, ipsilateral to the lesion.

budgeted (by the CREATIS partner). Task 3.3 will start at T24 for 12 months. The deliverable at T36 months will be a secured, standardized and organized database providing access to the data (images, signals) and associated meta-data. The data will be stored and archived on a server at CREATIS. The deliverable will contain access to the data through a web client and an application allowing upload and download.

Task 4: From innovative translational analysis toward the development of a prognostic tool

Specific aim

We will implement the custom-made association of innovative tools to extract, compare and interpret multimodal brain imaging and neurophysiological data.

Task 4.1: Whole brain and ROI supervised analysis for PET-MR imaging

The PET-MR protocol will include continuous dynamic acquisition and quantitative [^{18}F]FDG uptake estimation via non-invasive carotid ROI. First, we will conduct whole brain voxel-based supervised analysis using initial data information from the clinical study (Task 3) using SPM toolbox by contrasting patients according to demographic data (see details in Task 3.3). Second, we will conduct supervised analysis using outcome information in restricting our analysis to the regions identified during the preclinical studies (Task 2.1 and 2.2). To do so, each patient's anatomical MRI will be segmented by Pixyl, taking into account brain deformation (lesions, oedema, bone section etc) for each patient (Fig.4A)). To each ROI, we will extract kinetic parameters derived from a standard compartment model of brain ^{18}F FDG-PET metabolism⁷⁸: K1 (uptake), K2 (transport), K3 (hexokinase activity) and Ki (related to the absolute CMRglu) coefficients.

Several kinds of DTI analysis will be fitted. We will define DTI maps based on four values (Fractional anisotropy; Mean diffusivity; Axial diffusivity; Radial diffusivity), which will allow a ROI-based comparison between each modality. A complementary ROI analysis will be conducted so as to assess a DTI-score⁸⁰ or more recently the quantitative whole-brain white matter fractional anisotropy (WWM-FA)⁸¹, as it is considered as a gold standard in this medical imaging research community, despite all of these metrics have been validated in non-anoxic coma. An analysis of tractography will be planned in order to assess the anatomical integrity of several main bundles of axonal fibres. This level of analysis will be specifically compared to the lesion load determined as explained above to define the strategic lesion responsible for structural disconnection and Wallerian degeneration. Finally, a voxel-based analysis will be managed using the TBSS⁸² (Tract-Based Spatial Statistics) toolbox from FSL⁸³ (FMRIB Software Library v5.0, Analysis Group, FMRIB, Oxford, UK).

Risk management. We plan to conduct a PET-MR supervised analysis by restricting such analysis to the regions identified during the preclinical studies.

However, this analysis implies strong anatomical and functional similarities between NHP and humans. A recent translational fMRI study has just demonstrated it by comparing fMRI resting state profiles⁷⁹ (Fig.4). Regarding DTI analysis, as this analysis will not have the same metric as other whole-brain analysis, direct statistical comparisons will be replaced by qualitative comparison between different modalities.

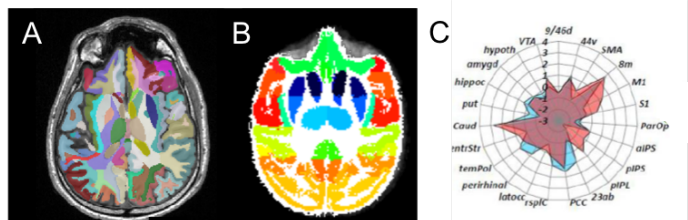


Figure 4: Translational approach. A) Anatomical segmentation obtained for the first patient of the clinical pilot study (by Pixyl). B) Probabilistic PET-MR atlas for macaque developed by partner 2⁸⁸. C) The spiderplots summarize the resting state fMRI based functional coupling profiles (red for human, blue for monkeys, from⁷⁹).

Task 4.2: Analysing brain connectivity with a multidimensional approach in fMRI and EEG

PET-MR imaging and neurophysiological analysis will be performed in a close temporal windows (within < 12h) at the comatose state (T0 = in the 1st month). We will investigate brain connectivity using fMRI and EEG and confront them.

The fMRI analysis will rely on BOLD oscillations to investigate: i) the within-session dynamic by comparing test-retest acquisition (Resting state 1 *versus* Resting state 2, **Erreur ! Nous n'avons pas trouvé la source du r envoi.**) to evidence the presence or the absence of short period wakefulness fluctuations during the PET-MR acquisition; ii) the between-sessions plasticity by comparing acquisition at T0 (1st month after coma onset) and at 4 months after coma onset, in order to correlate the dynamic to awakening or non-awakening.

The high density EEG analysis performed by the Partner 1 (with the complete HD-EEG dataset) and by the ICM collaboration (with the 21-electrode dataset) will include resting state EEG recordings to compute several markers of consciousness allowing an automatic classification of state of consciousness that have been recently described^{76,77,84}. The resting state EEG markers can be grouped into 3 conceptual families: information theory (e.g. Permutation Entropy), connectivity (e.g. wSMI), spectral (e.g. power spectral density in different frequency bands). These EEG categories extracted from a resting state EEG recorded with a classical 21-

electrode setting has been recently demonstrated reliable in a multi-center study⁸⁵. Finally, ERPs paradigm (e.g. MMN, P3b and more specifically the local-global effect) will be used to assess high-order cortical processes. These complementary ERPs markers will be computed allowing an automatic classification of the state of consciousness using machine learning algorithms trained on Paris dataset⁷⁷. Finally, every EEG and ERPs markers of consciousness (from the clinical unblinded analysis – Dr André-Obadia, the blinded analysis of Partner 1 – Dr Heine/Perrin and the blinded automatic ICM classification output) will be compared with the PET-MRI results at the final step of multivariate statistical analysis.

For brain connectivity analysis in fMRI and EEG, we will use similar connectivity metrics:

i) Classical seed-based connectivity analysis according to a hypothesis-driven method based on previous anatomo-clinical knowledge in literature¹³. This classical interpretation of fMRI BOLD signal consists in the description of a statistical correlation between two sources (functional regions). If BOLD signal time series within these functional regions are correlated, a functional connectivity is inferred. To be conform to the most recent literature, the analysis of anti-correlations within DMN and with other areas will have to be integrated into our understanding of connectivity⁸⁶.

ii) Innovative seed-based connectivity analysis according to a hypothesis-driven method based on original anatomo-clinical inference made from our preclinical study in NHP (Task 2)²¹.

iii) Hypothesis-free connectivity analysis using graph theory analysis to inform the data mining analysis in Task 4.3. This analysis proposes several parameters of interest, calculated from the formula applied on the generated functional network. Among these parameters, some can describe the organisation of the local treatment of information (segregation parameters), while the others can inform about the information processing at a global scale (integration). Thus, thanks to this mathematical approach, we could identify the abnormalities of brain connectivity using functional modifications of complex brain networks and compare it to structural markers. In an integrative approach of brain connectivity, comparable graph connectivity metrics will be applied for fMRI (as explored for DOC⁸⁷, anaesthesia⁶⁵ and their interaction⁸⁸) and HD-EEG⁷⁶.

Risk management. The application of these computationally complex technic for coma and post-coma might be difficult for technical reason due to the alteration of the sources by the coma-causing lesions. However, some studies have already used a comparable dataset in coma science⁸⁷ to prove that the existence of functional hubs was pertinent markers of awareness. Using EEG⁷⁶, these results were obtained despite the add-on issue that they have analysed chronic DOC only, despite a well-known reduction of signal/noise ratio in these clinical context (spontaneous movement and no possible sedation). The recording of EEG connectivity metrics in our population would be easier as the classical muscular artefacts could be avoided by injection of curare, when required. EEG analysis will be conducted in accordance to resting state connectivity metrics using wSMI⁸⁹ and related automatic classifier⁸⁵.

The application of graph theory analysis would be an important but at-risk step in our understanding of acute loss of consciousness. Functional MRI resting state analysis have previously been successfully used for comatose patients using seed-based analysis by our collaborators in Toulouse to demonstrate the relation between the posterior cingulate gyrus and the medial prefrontal cortex¹³. In our study, fMRI pre-processing and analysis will be conducted by the Toulouse team of neuroscience in accordance with the protocol published^{13, 87, 90}.

Task 4.3: Unsupervised machine learning approach

As an alternative to the handcrafted feature engineering described above, we propose to develop a data driven feature extraction strategy based on the most recent advances in statistical machine learning, particularly considering deep learning strategies. Deep learning-based methods incorporate feature extraction and model learning into a unified framework and have achieved impressive performance in various medical applications (e.g., disease diagnosis, tumor detection, and landmark detection)⁹¹. The domain of unsupervised feature learning, however, has been less explored, and remains challenging. Our purpose is to design a deep neural network architecture that will learn a compact representation of the series of multimodality data acquired for each patient. We will have a particular attention to specific unsupervised networks such as generative adversarial networks (GAN) or convolutional autoencoders (CAE) that were shown to perform well for different medical applications, such as image synthesis⁹². The ability of such systems to extract informative features in an unsupervised manner, however, has been barely investigated. The challenge is to define the optimal strategy to combine the massive and heterogeneous data information acquired for each patient, including multimodality imaging dynamic and static data of different spatial and time resolution as well as different format (3D imaging volume versus graphs). Our idea is first to identify landmark locations in the brain either based on group analysis between patients and normal subjects performed as part of Task 4.1 or/and

based on additional a priori specific brain targets that will be identified as part of the preclinical study on NPH in Task 2.

Risk management. The main bottleneck is that we will not be able to process the whole 3D data sets that will be generated containing each more than 1 million voxels. It will thus be crucial to target specific brain areas. We have identified two strategies to extract these target areas. The first one is based on the group analysis that will be scheduled in Task 4.1. The second one is based on the result of the preclinical studies that will focus on subcortical structures. These two ways will be conducted in parallel and guaranty that some deliverables will be made available. Another risk is based on the association of heterogeneous data (imaging, graphs) into a deep architecture which has been barely explored, especially with unsupervised deep architectures such as GANs or autoencoders. We will follow incremental developments to tackle this problem and consider different combination strategies either based on early or late fusion of the latent representation that will be learned. It is also important to note that the development that are planned as part of Task 4.3 are complementary to the standard handcrafted features that will be extracted as part of Task 4.1 and Task 4.2. Thus, they will not impact the realization of task related to the design of the prognostic model. This work will be performed by the post-doctoral fellow hired at T24 months under the supervision of C.Lartizien and C.Frindel (partner 4).

Task 4.4: Building a prognostic tool

We will use the multi-parametric clinical database to test the synergistic effect of each parameter to reliably predict the prognosis (for acute comatose patients) and refine the accurate diagnosis (for chronic DOC patients). The main task will consist in building a prognostic tool including miscellaneous parameters (clinical, neurophysiological, morphological and functional data using PET and multimodal MRI) for the prediction of awakening at 1 year after a traumatic or vascular brain injury aiming at the optimal reduction of a “functional grey zone” in case of incomplete awakening or reduced autonomy. This functional grey zone will be studied thanks to the outcome at 1-year using a differential dichotomization to build an overall score as the composite of: i) a sub-score predicting a pejorative functional evolution (death, VS/UWS and MCS/CMS); ii) a sub-score predicting the awareness recovery (MCS/CMS, recovery), respectively used as a stringent/liberal criteria allowing several interpretations of awakening.

Two approaches will be used for each outcome: penalized logistic regression models (first approach) and generalized linear modelling with latent variables (second approach, see Figure)⁹³⁻⁹⁶.

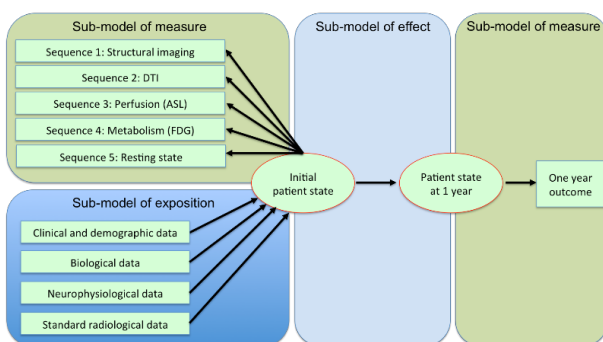


Figure 5: Generalized linear modelling with latent variables

The later approach is formally divided into 3 sub-models: the “sub-model of effect” which defines the effect of the patient’s initial state on the outcome (at 1 year); the “sub-model of measure” which includes the different research parameters (from biology, PET and MRI) and the “sub-model of exposition” including demographic, clinical data, biological routine data, neurophysiological and radiological unblinded data which are also possible predictors of the patient’s initial state. Dynamic prediction using

the Landmark modelling approach which takes into account for progressive selection of patient’s in the dataset may be studied⁹⁷. The specific contribution of the unsupervised machine learning, deep learning products (Task 4.3) will be estimated lonely and in addition to the variables included in the previous prognostic tool. Performances of models and discrepancies will be investigated.

Complementary tasks will consist in defining an association of criteria to predict at 1 year with a high positive predictive value: i) the level of disorder of consciousness, in the subgroup with unfavourable outcome in analysing the evolution of vegetative and MCS/CMS patients according to the CRS-R; ii) the quality of functional outcome in the subgroup with favourable outcome in analysing the level of autonomy according to GOS-E (extended GOS)

Finally, we will scrutinize the modifications of both functional and morphological MRI parameters between the initial and the longitudinal follow-up (4 months after coma onset) which are correlated with mid-term (4 months) and late (1-year) clinical state.

Risk management. Considering the clinical context, the risk of censoring bias is high (due to the high ICU or hospital mortality rate). However, this censoring process is assumed to be informative too in several other ways. Therefore, different approaches will be used to take into account this phenomenon (e.g. inverse

probability weighting). Sensitive analyses excluding the patients’ dead after treatment limitation will be performed. Determinants of stopping treatment will be studied with logistic regression. This analysis of the factors mostly involved in care withdrawal’s decision should inform us about the parameters responsible for self-fulfilling prophecy.

Expected results

We expect to observe a *common functional pattern of hypometabolism within the mesocircuit structures* which could be compared to the target of microinjection in the NHP and paradoxically at least partially different from the lesional pattern. This functional pattern would be homogenous enough to segregate comatose and chronic DOC patients from healthy conscious subjects in a first between-group analysis. However, a more precise within-group secondary analysis should refine the classification of unconscious patients and be in line with their observed outcome. Task 4.1 and 4.2 will start at T18 months for 24 months and will involve two research engineers (hired at T0+18 by Partner 3) as well as S.Silva (Toulouse collaboration for fMRI). The expected deliverables are scientific reports describing the full neurophysiological and imaging dataset.

All these studies consider handcrafted features mainly engineered from a unique imaging modality. In this project, we propose to build on the recent advances in deep learning architecture to learn, in an unsupervised manner, a compact and efficient feature representation of each patient from the fusion of multi-modality imaging data⁹¹. We hypothesize that *this data-driven and multi-view (eg multi-modality) feature extraction will enable a significant performance gain of the prognostic model that will be designed*. This work scheduled in Task 4.3 will be supervised by C.Lartzien and C.Frindel. We plan to hire a post-doctoral fellow at T30 months for 12 months as well as two Master students, one starting at T24 months (investigating deep architectures for the analysis of the clinical multimodality imaging database derived in Task 3.1) and one at T36 months (investigating deep architectures for the analysis of connectivity graphs estimated in Task 4.2), each for 6 months. The expected deliverables for Task 4.3 are scientific reports describing the designed deep neural network architecture and preliminary performances estimated on the clinical database (resulting from Task 3.3) at T42 months as well as the corresponding developed machine learning softwares. These *softwares developed as part of Task 4 will be made available for the research community through the VIPI* (virtual imaging platform: vip.creatis.insa-lyon.fr) portal with documentation and case studies. VIP [Virtual Imaging Platform ANR-09-COSI-03] was promoted by the CREATIS partner to develop a robust, online platform to exploit distributed computing resources for medical image simulation and image processing. The core mechanisms allowing users to run and monitor applications, as well as the integrated workflow engine and job management systems will be reused for the IMAGINA project. Applications workflows will be generated based on a formal application description as proposed by Boutiques (<https://boutiques.github.io>). This will: i) facilitated application porting, ii) allow for automatic import and exchange of applications and iii) enable open and reproducible science. The proposed data management strategies will take into account the specificities of the different data types stored in the database (input/output, images, databases, etc.) and the de-identification of data. This task encompassing data management and workflows execution on the computing infrastructure based on the software implemented in Task 4 will start at T18 months for 12 months and realized by S.Pop and the engineer from INSAVALOR. Deliverables at T48 months will be a demonstrator and a report (and publications). Task 4.4 will start at T36 months (post-doctoral fellow for 12 months and a Master student for 6 months). Deliverables at T48 months will be a scientific report and publications on clinical prognosis.

Tasks	Partners					Year 1		Year 2		Year 3		Year 4	
	1	2	3	4	5	6	12	18	24	30	36	42	48
Task 1.1													
Task 1.2													
Task 2.1													
Task 2.2													
Task 2.3													
Task 3.1													
Task 3.2													
Task 3.3													
Task 4.1													
Task 4.2													
Task 4.3													
Task 4.4													

Requested means by item of expenditure and by partner*

		Partner 1 <i>Lyon Neuroscience Research Centre (UMR5292)</i>	Partner 2 <i>Institut des Sciences Cognitives Marc Jeannerod (UMR5229)</i>	Partner 3 <i>Hospices Civils de Lyon - Lyon Neuroscience Research Centre (UM94)</i>	Partner 4 <i>CREATIS (UMR5220)</i>	Partner 5 <i>Laboratoire de Biométrie et Biologie Evolutive (UMR5558)</i>
Staff expenses		➤ Total 116 848€ - for 3-years post-doc position	➤ Total 3 420€ - for 1 Master student for 6 months	➤ Total 50 653€ - for 6-months research engineer for imaging - for 4-months clinical research - for 4-months research engineer for data management	➤ Total 63 600€ - for 1-year post-doc position - for two Master 2 students for 6 months	➤ Total 56 349€ - for 1-year post-doc position - for 1 Master 2 student for 6 months
Instruments and material costs (including the scientific consumables)			➤ Total 110 400€ - 28 400€ for EEG recording, data acquisition and electrodes - 10 200€ for behavioural control and recording - 18 400€ for neurostimulator and 8 DBS electrodes (1500€/unit) - 5 000€ for 2 primate chairs - 5 000€ for computers and informatics - 10 200€ for 4 recording chambers M2E and microinjection equipments - 6 600€ for recording and microstimulation electrodes (single FLH) - 7 400€ for drugs (bicuculline, muscimol, propofol, feralheme etc) - 19 200€ for 4 monkeys (4x4 800€)	➤ Total 22 352€ - 2 500€ subjects' fees - 3 795€ for patients monitoring - 3 280€ insurance - 12 777€ for intra-hospital monitoring platform	➤ Total 12 500€ - for computers - for storage server	➤ Total 2 500€ - for computer
Building and ground costs						
Outsourcing / subcontracting		➤ Total 4 500€ - Consortium agreement	➤ Total 44 800€ - 27 200€ for 16 PET-MR (1700€/scan) - 7 200€ 8 PET-CT (900€/scan) - 3 000€ for softwares (Matlab, Presentation) - 4 000€ for food, medical care and lodging - 3 400€ for publication costs (2x1 700€)	➤ Total 165 446€ - 119 028€ for 70 PET-MR (60 patients and 10 healthy subjects) - 12 144€ for MRI (40 patients and 15 healthy subjects) - 15 500€ for lesional load by PIXYL - 14 774€ for 60 neurophysiological analyses - 2 000€ for publication cost	➤ Total 16 000€ - for the software engineer from INSAVALOR	➤ Total 3 000€ - for publication costs
General and administrative costs & other operating expenses	Travel costs	➤ Total 2 500€ - for international meeting	➤ Total 6 000€ - for international meeting (2x3000€)	➤ Total 5 000€ - for international meeting	➤ Total 5 000€ - for international meeting	➤ Total 5 000€ - for international meeting
	Administrative management & structure costs**	➤ 9 908€	➤ 13 169€	➤ 19 476€	➤ 7 768€	➤ 5 348€
Sub-total		➤ 133 757€	➤ 177 790€	➤ 262 928€	➤ 104 868€	➤ 72 197€
Requested				751 539€		

III. Impact and benefits of the project

Our project will address the objectives of the Challenge §B.4 “Life, Health and Well-Being” by developing translational research between fundamental and clinical research fields (Axe 7). This project relies on the expertise of our consortium in preclinical research, clinical study and modelling through the combination of skills and knowledge of each team. Our project will allow important advances on the understanding of the pathophysiology of DOC and more generally a unique insight in the physiology of arousal and awareness by i) identifying neuronal correlates of arousal and awareness with a strong causal inference; ii) improving the accuracy of classification biomarkers for either the prognostication of acute patients’ evolution or the diagnosis of chronic patients’ real conscious state. From a therapeutic point of view, the development of an innovative model of inducible arousal/responsiveness impairment with NHP will help in testing new therapeutic treatments proposed in chronic DOC. DBS in coma and VS/UWS have shown inconsistent results⁹⁸ and several targets have been tested, e.g. thalamus⁶¹ but also other subcortical regions⁹⁸ (a clinical study is still on-going in the Clermont-Ferrand university hospital). Characterizing new targets and most importantly personalizing the existing ones to each anatomical and functional pattern would constitute a major therapeutic advance. This translational project positions itself between fundamental preclinical studies and clinical trials and will lead to the formulation of new hypotheses about relevant therapeutic targets in DBS. To test these hypotheses, the preclinical study will investigate the effect of DBS targeting deep thalamic targets on the NHP model (Task 2.3). The clinical study will identify if a reproducible metabolic or fMRI impairment on the mesocircuit exist (Task 4.1 and 4.2) and, if not, propose a specific target for each patient.

The development of innovation mathematical and computational tools in our project should lead to strong benefits in the prognostic field in order to anticipate the patients’ outcome as soon as possible in care management with the view of individualised medicine. First, the most discriminant prognostic parameters identified in Task 4.4 will be tested in a future blinded multicentre clinical trial to confirm their interest (validation cohort to be funded by a PHRC). This validation will be performed thanks to the automatized analysis toolbox including the pipelines derived from the Task 4. This multimodal battery, thanks to a high positive prediction value of unfavourable outcome, will give us a double perspective consisting in i) limiting the number of false positive predictions, ii) limiting the false negative predictions, responsible of unjustified care withdrawal decision. After this PHRC validation, if the diagnosis and prognosis tool is accurate enough, we plan to develop an on-line platform in which physicians would upload native data and obtain a summary of the toolbox results for each patient. This innovative prognosis approach could help the colloquial decision made regarding individual context, familial dynamics, social features and patients’ previous requests.

Overall, we can expect several major publications in high impacted neuroscience journals and oral/posters communications in dedicated congresses: pipelines of multimodal analysis of coma in *NeuroImage*, main translational results in *Journal of Clinical Investigation* or *Brain*, comparison between connectivity metrics in *Brain*, multivariate prognosis model in *Lancet Neurology*. Results will be presented in seminars within ICUs of the consortium. We also plan to present the clinical results for a general audience at the neurological hospital, particularly for patients’ relatives. To note, all partners (J. Luauté and F. Perrin – Partner 1, L. Tremblay – Partner 2, F. Gobert – Partner 3, C. Frindel – Partner 4, D. Maucourt-Boulch – Partner 5) are in charge of training (Master 2 and medical courses in University Lyon 1) and through their implication they will help inform and sensitize students, junior doctors and future researchers on these issues.

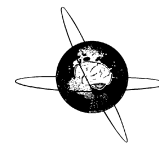
Finally, this project will involve four Master 2 students supervised by Partner 2, Partner 4 and Partner 5. They will be supported to candidate to PhD grants.

References related to the project

1. Laureys S. The neural correlate of (un)awareness: lessons from the vegetative state. *Trends in Cognitive Sciences* 2005;9:556-559.
2. Giacino JT, Ashwal S, Childs N, et al. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology* 2002;58:349-353.
3. Naccache L. Minimally conscious state or cortically mediated state? *Brain* 2017.
4. Fischer DB, Boes AD, Demertzi A, et al. A human brain network derived from coma-causing brainstem lesions. *Neurology* 2016;87:2427-2434.
5. Corazzol M, Lio G, Lefevre A, et al. Restoring consciousness with vagus nerve stimulation. *Curr Biol* 2017;27:R994-R996.
6. Schiff ND. Recovery of consciousness after brain injury: a mesocircuit hypothesis. *Trends Neurosci* 2010;33:1-9.
7. Lutkenhoff ES, Chiang J, Tshibanda L, et al. Thalamic and extrathalamic mechanisms of consciousness after severe brain injury. *Ann Neurol* 2015;78:68-76.
8. Fridman EA, Beattie BJ, Broft A, Laureys S, Schiff ND. Regional cerebral metabolic patterns demonstrate the role of anterior forebrain mesocircuit dysfunction in the severely injured brain. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2014;111:6473-6478.
9. Yeo SS, Chang PH, Jang SH. The ascending reticular activating system from pontine reticular formation to the thalamus in the human brain. *Front Hum Neurosci* 2013;7:416.
10. Noirhomme Q, Soddu A, Lehenbre R, et al. Brain connectivity in pathological and pharmacological coma. *Front Syst Neurosci* 2010;4:160.

11. Tononi G, Boly M, Massimini M, Koch C. Integrated information theory: from consciousness to its physical substrate. *Nat Rev Neurosci* 2016;17:450-461.
12. Silva S, Peran P, Kerhuel L, et al. Brain Gray Matter MRI Morphometry for Neuroprognostication After Cardiac Arrest. *Crit Care Med* 2017.
13. Silva S, de Pasquale F, Vuillaume C, et al. Disruption of posteromedial large-scale neural communication predicts recovery from coma. *Neurology* 2015.
14. Sair HI, Hannawi Y, Li S, et al. Early Functional Connectome Integrity and 1-Year Recovery in Comatose Survivors of Cardiac Arrest. *Radiology* 2017;162161.
15. Parvizi J, Damasio AR. Neuroanatomical correlates of brainstem coma. *Brain* 2003;126:1524-1536.
16. Alexander GE, DeLong MR, Strick PL. Parallel organization of functionally segregated circuits linking basal ganglia and cortex. *Annu Rev Neurosci* 1986;9:357-381.
17. Bruno MA, Majerus S, Boly M, et al. Functional neuroanatomy underlying the clinical subcategorization of minimally conscious state patients. *J Neurol* 2012;259:1087-1098.
18. Hannawi Y, Lindquist MA, Caffo BS, Sair HI, Stevens RD. Resting brain activity in disorders of consciousness: A systematic review and meta-analysis. *Neurology* 2015.
19. Hattori N, Huang SC, Wu HM, et al. Correlation of regional metabolic rates of glucose with glasgow coma scale after traumatic brain injury. *J Nucl Med* 2003;44:1709-1716.
20. Stender J, Kupers R, Rodell A, et al. Quantitative rates of brain glucose metabolism distinguish minimally conscious from vegetative state patients. *J Cereb Blood Flow Metab* 2015;35:58-65.
21. Crone JS, Soddu A, Holler Y, et al. Altered network properties of the fronto-parietal network and the thalamus in impaired consciousness. *NeuroImage Clinical* 2014;4:240-248.
22. Honig A, Eliahou R, Eichel R, Shemesh AA, Ben-Hur T, Auriel E. Acute bithalamic infarct manifesting as sleep-like coma: A diagnostic challenge. *J Clin Neurosci* 2016;34:81-85.
23. Gennarelli TA, Thibault LE, Adams JH, Graham DI, Thompson CJ, Marcincin RP. Diffuse axonal injury and traumatic coma in the primate. *Ann Neurol* 1982;12:564-574.
24. Goulay R, Flament J, Gauberti M, et al. Subarachnoid Hemorrhage Severely Impairs Brain Parenchymal Cerebrospinal Fluid Circulation in Nonhuman Primate. *Stroke* 2017;48:2301-2305.
25. Wirth P, Yu W, Kimball AL, Liao J, Berkner P, Glenn MJ. New method to induce mild traumatic brain injury in rodents produces differential outcomes in female and male Sprague Dawley rats. *J Neurosci Methods* 2017;290:133-144.
26. Miller JW, Hall CM, Holland KD, Ferrendelli JA. Identification of a median thalamic system regulating seizures and arousal. *Epilepsia* 1989;30:493-500.
27. Luaute J, Fischer C, Adeleine P, Morlet D, Tell L, Boisson D. Late auditory and event-related potentials can be useful to predict good functional outcome after coma. *Arch Phys Med Rehabil* 2005;86:917-923.
28. Jaeger M, Deiana G, Nash S, et al. Prognostic factors of long-term outcome in cases of severe traumatic brain injury. *Ann Phys Rehabil Med* 2014.
29. Fischer C, Luaute J, Adeleine P, Morlet D. Predictive value of sensory and cognitive evoked potentials for awakening from coma. *Neurology* 2004;63:669-673.
30. Fischer C, Luaute J, Nemoz C, Morlet D, Kirkorian G, Mauguire F. Improved prediction of awakening or nonawakening from severe anoxic coma using tree-based classification analysis. *Crit Care Med* 2006;34:1520-1524.
31. Fischer C, Dailler F, Morlet D. Novelty P3 elicited by the subject's own name in comatose patients. *Clin Neurophysiol* 2008;119:2224-2230.
32. Fischer C, Luaute J, Morlet D. Event-related potentials (MMN and novelty P3) in permanent vegetative or minimally conscious states. *Clin Neurophysiol* 2010;121:1032-1042.
33. Luaute J, Cotton F, Lemaire JJ, et al. Let live or let die after traumatic coma: Scrutinizing somatosensory evoked potentials. *Neurology: Clinical Practice* 2012;2:24-32.
34. Gobert F, Dailler F, Fischer C, André-Obadia N, Luaute J. Proving cortical death after vascular coma: Evoked potentials, EEG and neuroimaging. *Clinical Neurophysiology* 2018.
35. Gobert F, Baars JH, Ritzenthaler T, et al. Diagnosing Kernohan-Woltman notch phenomenon by somatosensory evoked potentials in intensive care unit. *Clin Neurophysiol* 2018;129:254-257.
36. Bouchier B, Demarquay G, Guérin C, André-Obadia N, Gobert F. Marked EEG worsening following Levetiracetam overdose: How a pharmacological issue can confound coma prognosis. *Clinical Neurology and Neurosurgery* 2017;152:1-4.
37. Morlet D, Ruby P, Andre-Obadia N, Fischer C. The auditory oddball paradigm revised to improve bedside detection of consciousness in behaviorally unresponsive patients. *Psychophysiology* 2017;54:1644-1662.
38. Castro M, Tillmann B, Luaute J, et al. Boosting Cognition With Music in Patients With Disorders of Consciousness. *Neurorehabil Neural Repair* 2015.
39. Heine L, Tillmann B, Hauet M, et al. Effects of preference and sensory modality on behavioural reaction in patients with disorders of consciousness. *Brain Inj* 2017;31:1307-1311.
40. Gobert F, Le Cam P, Guerin C. Buying time to save a life: a 3-month "call in the dark for awareness" : A moral dilemma in predicting consciousness recovery. *Intensive Care Med* 2016;42:1634-1636.
41. Luaute J, Maucourt-Boulch D, Tell L, et al. Long-term outcomes of chronic minimally conscious and vegetative states. *Neurology* 2010;75:246-252.
42. Tremblay L, Worbe Y, Thobois S, Sgambato-Faure V, Feger J. Selective dysfunction of basal ganglia subterritories: From movement to behavioral disorders. *Mov Disord* 2015;30:1155-1170.
43. Grabli D, McCairn K, Hirsch EC, et al. Behavioural disorders induced by external globus pallidus dysfunction in primates: I. Behavioural study. *Brain* 2004;127:2039-2054.
44. Saga Y, Richard A, Sgambato-Faure V, Hoshi E, Tobler PN, Tremblay L. Ventral Pallidum Encodes Contextual Information and Controls Aversive Behaviors. *Cereb Cortex* 2017;27:2528-2543.
45. Worbe Y, Baup N, Grabli D, et al. Behavioral and movement disorders induced by local inhibitory dysfunction in primate striatum. *Cereb Cortex* 2009;19:1844-1856.
46. Sgambato-Faure V, Worbe Y, Epinat J, Feger J, Tremblay L. Cortico-basal ganglia circuits involved in different motivation disorders in non-human primates. *Brain Struct Funct* 2016;221:345-364.
47. Galineau L, Kas A, Worbe Y, et al. Cortical areas involved in behavioral expression of external pallidum dysfunctions: A PET imaging study in non-human primates. *Neuroimage* 2017;146:1025-1037.
48. Alaverdyan ZaCL. Feature extraction with regularized siamese networks for outlier detection: application to epilepsy lesion detection. *Conférence sur l'apprentissage automatique (CAp 2017)*. Grenoble, France 2017.
49. Hermitte L, Cho TH, Ozanne B, et al. Very low cerebral blood volume predicts parenchymal hematoma in acute ischemic stroke. *Stroke* 2013;44:2318-2320.
50. Ozanne B, Cho TH, Mikkelsen IK, et al. Evaluation of Early Reperfusion Criteria in Acute Ischemic Stroke. *J Neuroimaging* 2015;25:952-958.
51. Ozanne B, Subtil F, Maucourt-Boulch D. The precision-recall curve overcame the optimism of the receiver operating characteristic curve in rare diseases. *J Clin Epidemiol* 2015;68:855-859.
52. Ozanne B, Subtil F, Ostergaard L, Maucourt-Boulch D. Spatially regularized mixture model for lesion segmentation with application to stroke patients. *Biostatistics* 2015;16:580-595.
53. El Azami M, Hammers A, Jung J, Costes N, Bouet R, Lartizien C. Detection of Lesions Underlying Intractable Epilepsy on T1-Weighted MRI as an Outlier Detection Problem. *PLoS One* 2016;11:e0161498.
54. El Azami M, Bouet R, Jung J, Hammers A, Lartizien C, . Combining multi-parametric MR images for the detection of epileptogenic lesions. *IEEE 12th International Symposium on Biomedical Imaging (ISBI)*: New York, NY, 2015
55. Fourtassi M, Jacquin-Courtois S, Scheiber-Nogueira MC, et al. Bladder dysfunction in hereditary spastic paraplegia: a clinical and urodynamic evaluation. *Spinal Cord* 2012;50:558-562.
56. Jacquesson T, Ducray F, Maucourt-Boulch D, et al. [Surgery of high-grade gliomas guided by fluorescence: a retrospective study of 22 patients]. *Neurochirurgie* 2013;59:9-16.
57. Fumeaux P, Mercier C, Roche S, et al. Validation of the French Version of Conners' Parent Rating Scale Revised, Short Version: Factorial Structure and Reliability. *Can J Psychiatry* 2016;61:236-242.
58. Fumeaux P, Mercier C, Roche S, Iwaz J, Stephan P, Revol O. Validation of the French Version of Conners' Parent Rating Scale-Revised, Short Form in ADHD-Diagnosed Children and Comparison With Control Children. *J Atten Disord* 2018;1087054718763908.
59. Mercier C, Roche S, Gaillard S, et al. Partial validation of a French version of the ADHD-rating scale IV on a French population of

- children with ADHD and epilepsy. Factorial structure, reliability, and responsiveness. *Epilepsy Behav* 2016;58:1-6.
60. Guillot T RS, Rippert P, Hamroun D, Iwaz J, Ecochard R, Vuillerot C, the MFM study group. A 2018. in press). -. Is going beyond Rasch analysis necessary to assess the construct validity of a motor function scale? . *Archives of Physical Medicine and Rehabilitation* 2018.
 61. Schiff ND, Giacino JT, Kalmar K, et al. Behavioural improvements with thalamic stimulation after severe traumatic brain injury. *Nature* 2007;448:600-603.
 62. Minamimoto T, Kimura M. Participation of the thalamic CM-Pf complex in attentional orienting. *J Neurophysiol* 2002;87:3090-3101.
 63. Schiff ND. Central thalamic contributions to arousal regulation and neurological disorders of consciousness. *Ann N Y Acad Sci* 2008;1129:105-118.
 64. Barttfeld P, Uhrig L, Sitt JD, Sigman M, Jarraya B, Dehaene S. Signature of consciousness in the dynamics of resting-state brain activity. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015;112:887-892.
 65. Song XX, Yu BW. Anesthetic effects of propofol in the healthy human brain: functional imaging evidence. *J Anesth* 2015;29:279-288.
 66. Rotge JY, Aouizerate B, Amestoy V, et al. The associative and limbic thalamus in the pathophysiology of obsessive-compulsive disorder: an experimental study in the monkey. *Transl Psychiatry* 2012;2:e161.
 67. Fu B, Yu T, Yuan J, Gong X, Zhang M. Noradrenergic transmission in the central medial thalamic nucleus modulates the electroencephalographic activity and emergence from propofol anesthesia in rats. *J Neurochem* 2017;140:862-873.
 68. Ballanger B, Tremblay L, Sgambato-Faure V, et al. A multi-atlas based method for automated anatomical Macaca fascicularis brain MRI segmentation and PET kinetic extraction. *Neuroimage* 2013;77:26-43.
 69. Beaudoin-Gobert M, Epinat J, Metereau E, et al. Behavioural impact of a double dopaminergic and serotonergic lesion in the non-human primate. *Brain* 2015.
 70. Ballanger B, Beaudoin-Gobert M, Neumann S, et al. Imaging Dopamine and Serotonin Systems on MPTP Monkeys: A Longitudinal PET Investigation of Compensatory Mechanisms. *J Neurosci* 2016;36:1577-1589.
 71. Metereau E, Beaudoin-Gobert M, Duperrier S, Thobois S, Tremblay L, Sgambato-Faure V. Diffusion tensor imaging marks dopaminergic and serotonergic lesions in the Parkinsonian monkey. *Mov Disord* 2018;33:298-309.
 72. Worbe Y, Epinat J, Feger J, Tremblay L. Discontinuous Long-Train Stimulation in the Anterior Striatum in Monkeys Induces Abnormal Behavioral States. *Cerebral Cortex* 2011.
 73. Baup N, Grabli D, Karachi C, et al. High-frequency stimulation of the anterior subthalamic nucleus reduces stereotyped behaviors in primates. *J Neurosci* 2008;28:8785-8788.
 74. Logi F, Fischer C, Murri L, Mauguere F. The prognostic value of evoked responses from primary somatosensory and auditory cortex in comatose patients. *Clin Neurophysiol* 2003;114:1615-1627.
 75. Perrin F, Schnakers C, Schabus M, et al. Brain response to one's own name in vegetative state, minimally conscious state, and locked-in syndrome. *Arch Neurol* 2006;63:562-569.
 76. Chennu S, Annen J, Wannez S, et al. Brain networks predict metabolism, diagnosis and prognosis at the bedside in disorders of consciousness. *Brain* 2017;140:2120-2132.
 77. Sitt JD, King JR, El Karoui I, et al. Large scale screening of neural signatures of consciousness in patients in a vegetative or minimally conscious state. *Brain* 2014;137:2258-2270.
 78. Hattori N, Huang SC, Wu HM, et al. Acute changes in regional cerebral (18)F-FDG kinetics in patients with traumatic brain injury. *J Nucl Med* 2004;45:775-783.
 79. Neubert FX, Mars RB, Sallet J, Rushworth MF. Connectivity reveals relationship of brain areas for reward-guided learning and decision making in human and monkey frontal cortex. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2015;112:E2695-2704.
 80. 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;117:1300-1310.
 81. Velly L, Perlberg V, Boulter T, et al. Use of brain diffusion tensor imaging for the prediction of long-term neurological outcomes in patients after cardiac arrest: a multicentre, international, prospective, observational, cohort study. *The Lancet Neurology* 2018;17:317-326.
 82. Smith SM, Jenkinson M, Johansen-Berg H, et al. Tract-based spatial statistics: voxelwise analysis of multi-subject diffusion data. *Neuroimage* 2006;31:1487-1505.
 83. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage* 2004;23 Suppl 1:S208-219.
 84. Claassen J, Velazquez A, Meyers E, et al. Bedside quantitative electroencephalography improves assessment of consciousness in comatose subarachnoid hemorrhage patients. *Ann Neurol* 2016;80:541-553.
 85. Engemann DA ea. Robust cross-site and cross-protocol classification of disorders of consciousness from EEG-Signatures. Submitted.
 86. 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. *The Lancet Neurology* 2016.
 87. Achard S, Delon-Martin C, Vertes PE, et al. Hubs of brain functional networks are radically reorganized in comatose patients. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2012;109:20608-20613.
 88. Kirsch M, Guldenmund P, Ali Bahri M, et al. Sedation of Patients With Disorders of Consciousness During Neuroimaging: Effects on Resting State Functional Brain Connectivity. *Anesth Analg* 2017;124:588-598.
 89. King JR, Sitt JD, Faugeras F, et al. Information sharing in the brain indexes consciousness in noncommunicative patients. *Curr Biol* 2013;23:1914-1919.
 90. Malagurski B, Péran P, Sarton B, et al. Neural signature of coma revealed by posteromedial cortex connection density analysis. *NeuroImage: Clinical* 2017;15:315-324.
 91. Litjens G, Kooi T, Bejnordi BE, et al. A survey on deep learning in medical image analysis. *Med Image Anal* 2017;42:60-88.
 92. Dong Nie RT, Caroline Petitjean, Su Ruan, and Dinggang Shen. Medical Image Synthesis with Context-Aware Generative Adversarial Networks. 2017.
 93. Rabe-Hesketh S, Skrondal A. Classical latent variable models for medical research. *Stat Methods Med Res* 2008;17:5-32.
 94. Bollen KA. *Structural Equations with Latent Variables*: Wiley, 1989.
 95. Skrondal AaR-H, S. *Generalized Latent Variable Modeling: Multilevel, Longitudinal and Structural Equation Models*.: CRC Press, 2004.
 96. Muthén LKam, B.O. . *Mplus User's Guide*. Seventh Edition. Los Angeles, CA: Muthén & Muthén, 1998-2012.
 97. Hans van Houwelingen HP. *Dynamic Prediction in Clinical Survival Analysis*. 2012.
 98. Lemaire JJ, Sontheimer A, Nezzar H, et al. Electrical modulation of neuronal networks in brain-injured patients with disorders of consciousness: a systematic review. *Ann Fr Anesth Reanim* 2014;33:88-97.



Letter to the Editor

Diagnosing Kernohan-Woltman notch phenomenon by somatosensory evoked potentials in intensive care unit



Kernohan-Woltman notch phenomenon can occur after hemispheric brain lesions with severe midline herniation. This is clinically defined by the existence of false-localizing signs (such as an ipsilateral hemiparesis) due to a contralateral mesencephalon compression by the tentorial edge, without contralateral hemiparesis by temporal lobe herniation (Codd et al., 2013). Repetitive somatosensory evoked potential (SEP) recordings have been used to help assessing secondary injury related to severe herniation on the intensive care unit (ICU), even if they were not brought to evidence by intracranial pressure (ICP) monitoring (Stocchetti and Maas, 2014). It has been proposed previously that continuous SEP recordings in ICU may either predict an increase of ICP or assess the consequence of ICP on brain function (Amantini et al., 2009).

We hypothesised that the N20 response of SEPs could also detect an infra-clinical equivalent of the Kernohan-Woltman notch phenomenon during coma if motor responses are not usable with a sufficient level of confidence. We used gold standard evoked potentials (Micromed[®], Italy) for Patient 1 as previously described (Logi et al., 2003). For Patient 2, we used a bedside SEP-monitoring device of the N20 somatosensory cortical response (Dolosys[®], Germany), with 500 stimulations (Baars and von Klitzing, 2017). For both patients, Brainstem Auditory Evoked Potentials (BAEPs) were assessed using a standard technique (Micromed[®], Italy) as soon as possible after SEPs to have a complementary assessment of the brainstem function (Logi et al., 2003).

Patient 1 presented a spontaneous left parietal intracerebral hematoma with increased Intra-Cranial Pressure (ICP). This hematoma had been evacuated before his admission in ICU. The CT-scan at Day 1 showed a falcine herniation (Fig. 1A). At Day 4, we observed an increased ICP revealing a secondary oedematous phase, which was medically treated. The CT scan indicated a right-mesencephalon compression respecting the left perimesencephalon cisterna (Fig. 1A). SEPs showed a paradoxical right-hemispheric SEPs abolition while BAEPs were normal at the same time (Fig. 1B). N20 remained abolished at Day 16 (not shown) while the patient remained unconscious but he finally reached a Minimally Conscious State before leaving ICU. The MRI performed at Day 25 confirmed the anatomical feature of the Kernohan-Woltman notch phenomenon assessed by an ischemic lesion and a blood-brain barrier alteration at the upper mesencephalon level on the right side (Fig. 1C).

Patient 2 had a post-traumatic right acute subdural hematoma. The CT-scan on Day 1 showed a falcine herniation and left-mesencephalon compression respecting right-perimesencephalon cisterna (Fig. 2A). The amplitude of the contralateral N20 was reduced and then abolished 2h30 later (Fig. 2B). While the left N20 response disappeared, the occurrence of a left mydriasis led to evacuate the hematoma two hours later despite a low ICP (below 20 mmHg). Abolition of the SEP remained the day after surgery (despite normal BAEPs), then recovered at Day 8 after trauma while the patient completely awoke. An MRI was performed at Day 13, which confirmed the sequela of a Kernohan-Woltman notch phenomenon despite the intervention and the favourable clinical outcome.

SEPs at bedside in ICU might be useful to reveal compressive injury at the upper mesencephalon level after supratentorial lesions. The example of Patient 1 allows us to introduce the concept of an infra-clinical equivalent of the Kernohan-Woltman notch phenomenon in case of increased ICP as a possible mechanism for concomitant alteration of the cerebral perfusion pressure and SEPs (Amantini et al., 2009) or BAEPs (Garcia-Larrea et al., 1992). In some other cases (illustrated by Patient 2), a brain functional alteration can be missed by a standard monitoring by ICP, which might not be sensitive enough to detect the consequences of herniation of strategic anatomical areas (Stocchetti and Maas, 2014). In the same vein, BAEPs can fail to bring them to evidence if the lower mesencephalon is respected (Fischer et al., 1995) and if the lesion takes place at the upper mesencephalon level or at the mesencephalon-diencephalon junction.

Altogether, the paradoxical signs of Kernohan-Woltman notch phenomenon can be recorded by a neurophysiological monitoring. Interestingly, SEPs seems to be better suited than BAEPs to demonstrate the evolution of this paradoxical functional deterioration as the consequences of herniation could concern mostly the upper part of the mesencephalon. A continuous and low invasive monitoring of the mesencephalon-diencephalon integrity might be of great interest for ICU management in case of sedated patients for whom ICP remains low despite severe herniation.

Disclosures

Jan H. Baars is an anesthesiologist and CEO of Dolosys GmbH, a spin-off from the Department of Anesthesiology of the Charité – Universitätsmedizin Berlin. Dolosys received funding from Federal Ministry for Economic Affairs and Energy and the Investment Bank of Berlin.

Abbreviations: ICP, Intra-Cranial Pressure; BAEPs, Brainstem Auditory Evoked Potentials; SEPs, Somatosensory Evoked Potentials.

<https://doi.org/10.1016/j.clinph.2017.11.009>

1388-2457/© 2017 International Federation of Clinical Neurophysiology. Published by Elsevier Ireland Ltd. All rights reserved.

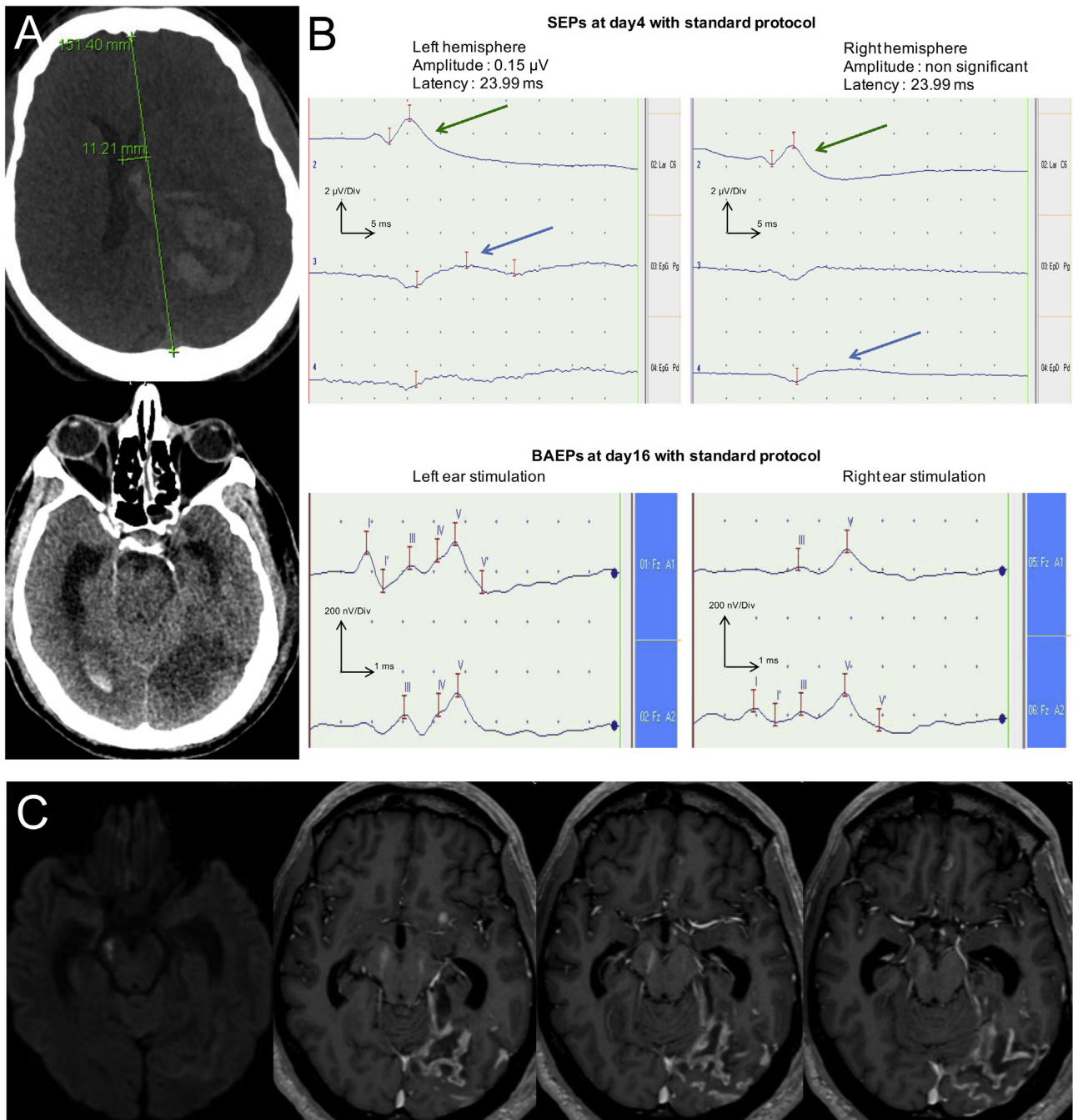


Fig. 1. Radiological and neurophysiological features of Patient 1. A: Upper part: Initial axial CT-scan at Day 1; Bottom part: Follow-up axial CT-scan at Day 4. B: Upper part: Static assessments of SEPs at Day 4 (green arrows for cervical-N13; blue arrows for asymmetric cortical-N20); Bottom part: Static assessments of BAEPs at Day 16 (orange arrows for inferior-mesencephalon Peak V). The second SEPs assessment confirming the right-hemispheric abolition at day 16 has not been presented. C: Axial MRI at Day 25 showing the lesion at the lateral and superior portion of the right mesencephalon (DWI sequence on the left); Right part: axial MRI image (T1 sequence after Gadolinium injection) indicating a blood-brain barrier alteration. (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

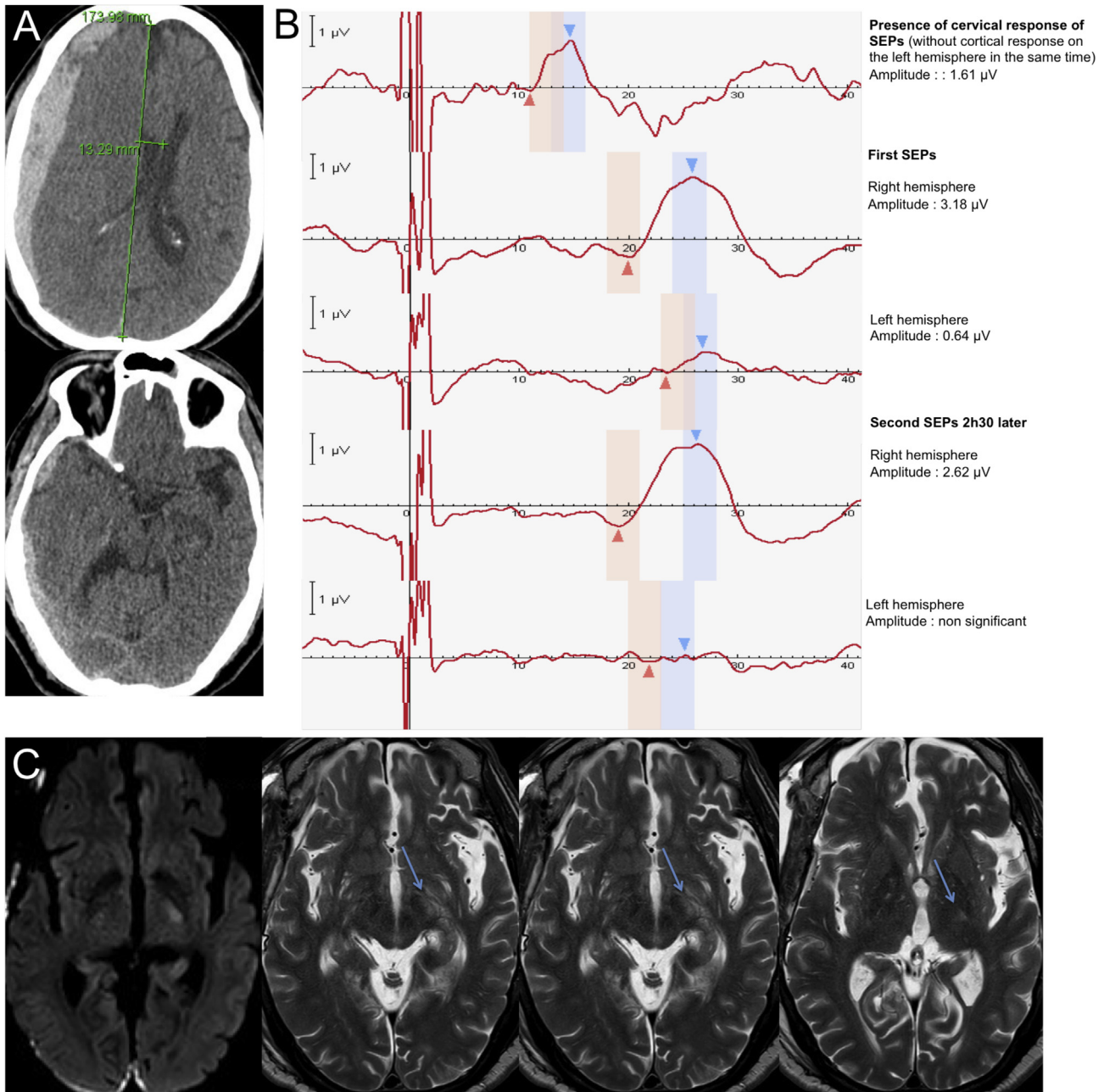


Fig. 2. Radiological and neurophysiological features of Patient 2. A: Initial axial CT-scan at Day 1. B: Dynamic SEPs analysis with normal cervical-N13 but left-N20 abolition (the indicated amplitude is the difference between the value marked by the blue and red arrows). C: Axial MRI at Day 13 showing the lesion at the left diencephalon-mesencephalon junction (DWI sequence on the left; T2-HighResolution on the right, marked with blue arrows). (For interpretation of the references to colour in this figure legend, the reader is referred to the web version of this article.)

The other authors have no disclosures to report.

References

- Amantini A, Fossi S, Grippo A, Innocenti P, Amadori A, Bucciardini L, et al. Continuous EEG-SEP monitoring in severe brain injury. *Neurophysiol Clin* 2009;39:85–93.
- Baars JH, von Klitzing JP. Easily applicable SEP-monitoring of the N20 wave in the intensive care unit. *Neurophysiol Clin* 2017;47:31–4.
- Codd PJ, Agarwalla PK, Berry-Candelario J, Nahed BV. Kernohan-Woltman notch phenomenon in acute subdural hematoma. *JAMA Neurol* 2013;70:1194–5.
- Fischer C, Bogner L, Turjman F, Lapras C. Auditory evoked potentials in a patient with a unilateral lesion of the inferior colliculus and medial geniculate body. *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* 1995;96:261–7.
- García-Larrea L, Artru F, Bertrand O, Pernier J, Maugeiere F. The combined monitoring of brain stem auditory evoked potentials and intracranial pressure in coma. A study of 57 patients. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1992;55:792–8.
- Logi F, Fischer C, Murri L, Maugeiere F. The prognostic value of evoked responses from primary somatosensory and auditory cortex in comatose patients. *Clin Neurophysiol* 2003;114:1615–27.
- Stocchetti N, Maas AL. Traumatic intracranial hypertension. *N Engl J Med* 2014;370:2121–30.

Florent Gobert *

*Neuro-Intensive Care Unit, Hospices Civils de Lyon, Neurological
Hospital Pierre-Wertheimer, Lyon, France
University Lyon I, Villeurbanne, France*

* Corresponding author at: Neuro-Intensive Care Unit, Hospices
Civils de Lyon, Neurological Hospital Pierre-Wertheimer, 59,
Boulevard Pinel, 69003 Lyon, France.

E-mail address: florent.gobert01@chu-lyon.fr

Jan H. Baars

Dolosys GmbH, Wöhlertstraße 8, 10115 Berlin, Germany

Thomas Ritzenthaler

*Neuro-Intensive Care Unit, Hospices Civils de Lyon, Neurological
Hospital Pierre-Wertheimer, Lyon, France
University Lyon I, Villeurbanne, France*

Mehdi Afathi

*Neurosurgery C and Rachis Surgery Unit, Hospices Civils de Lyon,
Neurological Hospital Pierre-Wertheimer, Lyon, France*

Sébastien Boulogne

*University Lyon I, Villeurbanne, France
Department of Clinical Neurophysiology, Hospices Civils de Lyon,
Neurological Hospital of Lyon, France*

Nathalie André-Obadia

*University Lyon I, Villeurbanne, France
Department of Clinical Neurophysiology, Hospices Civils de Lyon,
Neurological Hospital of Lyon, France*

Frédéric Dailler

*Neuro-Intensive Care Unit, Hospices Civils de Lyon, Neurological
Hospital Pierre-Wertheimer, Lyon, France*

Available online 22 November 2017

Converging evidence of loss of consciousness in a fully unresponsive Amyotrophic Lateral Sclerosis patient.

A longitudinal and multimodal study

F. Gobert^{1,2}; D. Morlet³; E. Maby³; E. Bernard^{1,2}; N. André-Obadia⁴; F. Dailier⁵; D. Lebars^{2,6,7}; A. Otman³; Ch. Scheiber^{2,8}; Ch. Berthomier⁹; A. Hammers^{10,11}; N. Costes*⁶ and J. Mattout*²

¹ Hospices Civils de Lyon, Neurological hospital Pierre-Wertheimer, Neurology unit C, Lyon, France

² University Lyon I Lyon, France

³ DYCOG Lab, Lyon Neuroscience Research Center, INSERM U1028, UMR 5292, University Lyon I Lyon, France

⁴ Hospices Civils de Lyon, Neurological hospital Pierre-Wertheimer, Functional neurology and Epileptology unit, Lyon, France

⁵ Hospices Civils de Lyon, Neurological hospital Pierre-Wertheimer, Intensive Care Unit, Lyon, France

⁶ CERMEP - Imagerie du vivant, Lyon, France

⁷ Institut de Chimie et de Biochimie Moléculaires et Supramoléculaires, UMR 5246 CNRS, Lyon 69622, France

⁸ Hospices Civils de Lyon, Cardiological hospital Louis Pradel, Nuclear medicine unit, Lyon, France

⁹ PHYSIP SA, Paris, France

¹⁰ Neurodis Foundation, Lyon, France

¹¹ School of Biomedical Engineering and Imaging Sciences, King's College London

* Both authors contributed equally to this work.

Corresponding Author:

Florent Gobert
Hospices Civils de Lyon, Neurological Hospital Pierre Wertheimer, Intensive Care Unit, Lyon, France
+33 (0)6 78 64 90 66
gobert.flo@gmail.com

Key Words: ALS; Brain computer interface; Fronto-temporal dementia; Active task; Evoked potentials; Coma; Brain imaging.

Disclosure: This research did not receive any specific grant from funding agencies in the public, commercial, or not-for-profit sectors.

Abstract: 417 words
Text: 4773 words

Abstract

Objective: To infer the cognitive status and to explore the cause of complete communication inability in a patient at a late stage of amyotrophic lateral sclerosis (ALS), using non-invasive electrophysiology and functional neuroimaging.

Methods: In an attempt to communicate with an ALS patient after complete loss of saccade-based communication, we used a new and dedicated auditory Brain Computer Interface (BCI). This was preceded by a functional evaluation including: i) standard EEG; ii) cognitive evoked potentials (ERPs) using a standard passive auditory oddball paradigm; iii) a novel active auditory oddball paradigm confirming he could respond to simple command via a non-behavioural assessment. After failing to communicate via BCI, in a one-year follow-up evaluation, we thoroughly assessed the clinical status of the patient using: i) long-term EEG monitoring; ii) neuronal activity assessed via regional cerebral blood flow with Positron Emission Tomography (PET) and [¹⁵O]H₂O; iii) glucose metabolism assessed with PET and [¹⁸F]fluoro-deoxy-glucose.

Results: At the first evaluation, the patient could follow simple commands using the active-passive EP paradigm, but a few months later he failed twice to control the BCI, suggesting a possible cognitive alteration. The second and extended evaluation yielded the following observations: i) disappearance of any cognitive response (N100, MMN or P300) during passive ERPs; ii) complete loss of evidence in favour of an ability to follow simple commands, using the active oddball ERPs paradigm and confirmed by activation PET scans; iii) strong alteration of wakefulness patterns on standard EEG, confirmed by long-term EEG monitoring (basal theta rhythms with 2 periods of slow wave sleep). Metabolic PET results showed a diffuse cortico-sub-cortical hypometabolism. Furthermore, after adjustment for this global effect, more pronounced hypometabolism was evidenced in the frontal and posterior cingulate cortices. The global effect is reminiscent of patterns observed in ALS-FTD, but more severe. The more focal effect has been associated with disorders of consciousness.

Conclusions: While our observations are not direct and irrefutable proofs of a comatose state, the independent multimodal measures obtained from this patient all concur in suggesting a peculiar clinical status that would be best described as a “degenerative

comatose state”. Coma rather than complete locked-in syndrome might be the late stage of ALS, for the rare cases evolving long after the usual delay of death by respiratory failure. Although the question remains as to whether this evolution is inevitable at the ultimate stage of ALS, our finding of converging signs of a severe decline of awareness may be considered to adapt end-of-life decisions by avoiding, in, prolonged and inappropriate supportive care.

Introduction

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) is a neurodegenerative disorder characterized by a progressive motor weakness with muscle atrophy leading to tetraplegia and respiratory distress. ALS patients may also present cognitive (28%) or behavioural (39%) impairments¹. These symptoms can fulfil criteria of fronto-temporal dementia (FTD) for 15% of patients during the course of disease². Extra-motor extension of ALS symptoms was previously evidenced using brain metabolism^{2, 3} or perfusion⁴ but these techniques have been used at the population level and are not used for diagnosis purposes. Morphological biomarkers of initial ALS with no cognitive impairment are focused on the spinal cord and corticospinal tract⁵. Abnormal [¹⁸F]fluoro-deoxy-glucose Positron Emission Tomography (FDG-PET) of the brain has been proposed as a fairly accurate and early diagnosis tool in ALS^{6, 7}, while cortical morphometry may remain normal at the early stages⁸. Frontal hypometabolism in FDG-PET was associated with early cognitive impairment² in ALS, in line with the diagnosis of ALS-FTD. In such cases, cortical atrophy was also observed in motor and somatosensory cortices and in their adjacent frontal and parietal areas, while ALS without any cognitive or behavioural symptoms presented only a brainstem atrophy⁸.

However, the metabolic state correlated with late cognitive decline is still matter of debate. In most cases this final cognitive status is not reached because death intervenes earlier : i) because palliative care of non-demented patients or loss of cognitive ability before respiratory failure lead to death if tracheotomy is not offered; ii) because an unexpected death could occur before the pathogenic process ended, either by acute respiratory failure before tracheotomy or by infectious complications. For these reasons, symptoms of the final stage of ALS have been poorly investigated, even if recent reports have suggested a multi-systemic diffusion: i) the last motor signs involve the anal sphincter and oculomotricity⁹; ii) histological data have confirmed a diffuse loss of pyramidal neurons in frontal cortex and anterior cingulate areas¹⁰.

To date, riluzole is the only therapy to slow down the motor decay¹¹. Symptomatic treatments focus on improving the quality of life and delaying the loss of autonomy¹. The continuation of communication based on eye movements after speech disappearance is critical. It is usually based on saccadic movements - classically spared in ALS in the early phase¹². Saccadic abnormalities can be detected at an infraclinic level using dedicated devices and are a sign of a possible frontal decline¹³.

We describe a novel attempt of BCI communication and a multimodal longitudinal analysis of global brain function during the final stage of ALS, after a complete loss of eye saccade control. Trying to communicate with the patient by non-motor ways was justified for practical reasons (such as pain assessment) and ethical considerations, specific to this peculiar context¹⁴: could we obtain evidence of awareness? Should we carry on supportive care in the absence of communication? Would the patient be able to express his will to stop or to maintain artificial ventilation?

Patient medical history

This French male patient presented with a motor deficit in 2008, when he was 51 years old. The diagnosis of ALS was made in 2009 and was followed 6 months later by respiratory failure treated by non-invasive ventilation. Tracheotomy was performed in October 2009 after an inhalation pneumonia complicated by a transient multi-organ failure. At this stage, cognitive status and communication ability were well preserved.

The patient was able to communicate using an eye-tracking system until 2012. Saccades slowed down progressively, but eye movements could still be recognised by his relatives. In March 2013, saccade amplitude was too weak to be reliably perceived by a trained neurologist. After exclusion of confounding factors, a complete locked-in syndrome (LIS) was diagnosed, with no motor communication ability. It was unknown whether the patient was cognitively able to communicate (i.e. in a functional LIS¹⁵), awake, or had impairment of awareness. As the behavioural classification of consciousness based on motor response (i.e. Coma Recovery Scale¹⁶) was ineffective, an electroencephalogram (EEG) and evoked potentials (EPs)¹⁷ were evaluated.

The first electrophysiological analysis (EEG and EPs) was performed in June 2013 (Time 1, T₁) to evaluate the feasibility of communicating via BCI (Fig 1).

Two attempts to establish BCI-based communication were performed at the patient's bedside in April 2014. We failed to establish reliable contact. Since during the BCI sessions, we also observed abnormally large background EEG activity in very low frequencies and inconstant reactivity of the EEG background rhythms to nociceptive stimulations, the patient was admitted in June 2014 (Time 2, T₂) for a new and thorough multimodal evaluation (EEG, EP, CT scan and multitracer PET). This second evaluation occurred 5 years after the disease onset and took place 13 months after the loss of communication by saccadic eye movements (Fig 1).

Methods

1. Electrophysiological assessments

EEG recordings

EEG data were recorded according to a routine clinical protocol, using a Micromed98® EEG recording system (T₁: 11-electrode EEG for 20 min; T₂: 15-electrode monitoring system for 24h). EEG data were then interpreted by two trained neurophysiologists (N.A-O and F.G). The 24h EEG was analysed using the ASEEGA algorithm of automatic sleep classification (Physip®) and illustrated with the example of a healthy subject.

Evoked potential protocols

EP data were recorded i) at T₁ with a 7-electrode Micromed98® EEG recording system (Fz, Cz, Pz, F3, F4, M1, M2) and ii) at T₂ with a 32 electrode BrainAmp® EEG system. The reference electrode was placed on the tip of the nose and the ground electrode on the forehead. One bipolar electro-oculogram (EOG) derivation was recorded from 2 electrodes placed on the supra-orbital and infra-orbital ridges of the right eye. The signal was amplified (band-pass 0.3–100 Hz), digitized (sampling frequency 1000 Hz) and stored for off-line analysis.

Data from two auditory paradigms were obtained both at T₁ and T₂.

The passive oddball paradigm was based on (short) duration deviant tones (occurrence frequency of 0.14) and included the patient's own first name as a rare (novel) stimulus (occurrence frequency of 0.03). This protocol aimed at evidencing sensory auditory processing (N1 to standard tones), automatic change detection (mismatch negativity, MMN detected in the difference deviants minus standards) and attention orienting (novelty P3 in the response to novels). The patient was presented with one block of 2000 stimuli, including 280 deviants and 60 instances of his own name¹⁸.

The active oddball paradigm relied on frequency deviant tones ($p = 0.15$) and aimed at evidencing voluntary processes¹⁹. The auditory stimulation was presented in two successive conditions, the patient being first asked to actively divert his attention (using a mental imagery task) and then to actively focus his attention (counting the

deviants). In each condition, the patient was presented with 3 blocks of 200 stimuli including 30 deviants, each block being preceded with recorded instructions. Voluntary processes were evidenced both by comparing responses to deviants and targets in the condition of focused attention (“count effect”) and by comparing responses to deviants in the condition of focused attention and in the condition of diverted attention (“focused vs diverted effect”).

Wave detection was achieved in a two-step process including visual identification by a trained neurophysiologist and objective confirmation by means of randomization methods applied to the set of non-rejected trials at each sampling point¹⁹. A bootstrap method was used for the detection of components emerging from the baseline level. A permutation method was used for the detection of components in difference waves and for response comparisons. Wave detection was authenticated when at least 20 consecutive samples showed a significant effect (unilateral $p < 0.05$).

2. Auditory-based Brain Computer Interface

We developed a dedicated auditory Brain Computer Interface (BCI) based on spatial selective attention²⁰ as standard visual BCI paradigms were not suitable in this case of complete oculomotricity failure. This paradigm was based on a prior feasibility study²¹ and adapted to online processing. An 8-month engineering process (MM, AO) resulted in a prototype of a "yes/no" auditory-based BCI as a communication device to elicit a single reliable yes-or-no answer at a time²¹: Two interleaved trains of stimuli are presented and the BCI is driven by the difference in responses between all attended and all unattended stimuli.

We used spoken words pronounced by a synthesized male voice (“yes” and “no”) delivered in a pseudo-random order.

To answer a question, 20 standard stimuli (of 100 ms duration) and 3 deviant stimuli (of 150 ms duration) were delivered with a random Stimulus Onset Asynchrony (SOA) between 400 ms and 700 ms. The subjects had to orient their attention to the right side in order to answer “Yes” and to the left in order to answer “No”.

EEG referenced to the nose was recorded from 22 active electrodes (Acticap system-Brain Products, Germany) at positions Fp1, Fp2, F7, F3, Fz, F4, F8, FC5, FC1, FC2, FC6, C3, Cz, C4, CP5, CP1, CP2, CP6, P7, P3, P4, P8 following the extended 10-10 system placement²².

All parameters learned from the calibration session (session during which the patient was invited to answer pre-established questions) were subsequently applied during the test sessions. These parameters pertained to the feature selection and subsequent classification steps. The former consisted in spatial filters derived from the xDAWN algorithm²³. Then a two-class Naive Bayes classifier was trained, based on the spatially filtered training data. At the end of calibration, a leave-one-out based cross-validation was used to immediately evaluate the quality of this calibration. Depending on this result, the system proceeded with the online testing of the BCI or performed another calibration if cross-validation did not exceed chance level.

For the test session, the EEG stream was processed in real-time by a framework developed in Python: a band-pass filter between 0.5 and 20 Hz was applied, 500 ms long epochs were extracted to analyze the responses evoked by standard “yes” or “no” sounds.

Averaging was performed for each of these two conditions: standard “yes”, standard “no”. The Bayesian classifier computed the posterior probability for each class given the observed features (“yes” or “no” target stimuli versus “yes” or “no” non-target stimuli, for the standard sounds). Then the output of each classifier was optimally combined to obtain a final and unique posterior probability for each of the two classes (“yes” or “no”).

The patient underwent two BCI trials one week apart. In the first one, the patient had to answer 20 pre-established questions in the calibration session and 40 questions on basic general knowledge for the test session. For the second trial, we decided to slow down the stimulation trains with a random SOA between 600 ms and 900 ms and to increase the calibration dataset with 60 pre-established questions. Thus, the patient answered 12 questions in the test session.

Complementary offline analyses were performed to assess BCI performance based on different stimulus types (standard, deviant, yes, no).

3. PET Study

Acquisition of images

Three-dimensional PET scans were acquired on a PET/CT tomograph (Biograph mCT/S 64 scanner, spatial transverse resolution = 4.4 mm, SIEMENS®, Erlangen, Germany). A morphologic CT scan was conducted according to the local radiological protocol to assess brain atrophy.

FDG-PET imaging consisted of an injection of 130 MBq of [¹⁸F]fluoro-deoxy-glucose (FDG) followed by the acquisition of static images from 40 to 50 minutes post injection.

The measurement of regional cerebral blood flow (rCBF) was estimated by recording the distribution of radioactivity after two repeated intravenous injections of 300 MBq of H₂[¹⁵O]. Images were acquired at rest and during a visuo-spatial imagery task. According to a protocol previously described using fMRI in non-degenerative coma²⁴, the patient was asked to mentally visualize himself while sequentially visiting each room in his house.

PET Data analysis

For FDG-PET, a voxel-based analysis was conducted in comparison with a database of 33 healthy subjects using SPM 12 (Wellcome Department for Cognitive Neuroscience, London, UK) with Matlab 8.6.0 (Mathworks Inc., Natick, MA[®]). Image processing consisted in: i) normalisation to Montreal Neurological Institute (MNI) space; ii) thresholding the patient's mean uptake value at 2000 Bq/cc to remove relatively high extra-cerebral FDG uptake; iii) smoothing (kernel size [8 8 8] mm).

Two statistical methods were used to objectively detect either a global or focal effect: i) a two-sample t-test after standardized uptake value (SUV) correction to reduce database variability; ii) an ANCOVA model to correct for global activity, suitable to detect more specific hypometabolic patterns thanks to a statistical adjustment of the linear model by a global mean factor linked to global hypometabolism.

A p value of < 0.05 after correction for multiple comparisons (family wise error rate = FWER) was considered to be significant. For exploration of the data, the more liberal threshold of p<0.001, uncorrected for multiple comparisons, was used in addition.

The anatomical location of significant cluster peaks was defined using the Hammers atlas (a maximum probability atlas defining 84 regions of interest in grey or white matter based on manual segmentation of 30 healthy adults' MRI^{25, 26}).

Activation results from the paired [¹⁵O]H₂O PET scans were analyzed using a SISCOM (Subtraction Ictal SPECT Co-registered to MRI) protocol²⁷ to allow for a statistical analysis based on voxel-by-voxel differences between the two single images.

The analysis was focused on parahippocampal areas, under the assumption that they would be activated by the spatial navigation task²⁸.

4. Ethics

As the patient management was not modified, according to French law (version n°2004-806, 9 August 2004, applicable in 2014 when data were collected), this individualised study did not need to be approved by a research ethics committee. It was conducted in accordance with the law on data protection (version n°2004-801, 6 August 2004). The results of neurophysiological and imaging explorations were given to the ICU physician in charge of patient treatment. In addition, we have obtained informed consent from the patient's relatives before starting the exploration (notably his sister as the legal representative).

Result

Interpretation of BCI results and statistics

At the first BCI trial (6 years of ALS onset and 10 months after the T₁ evaluation), the online accuracy was obtained by considering standard evoked potentials only and reached 60% while the cross-validation accuracy from the calibration session was 90%. At the second BCI trial, the patient did not improve in controlling the BCI, with an online accuracy of 41,7 % and a cross-validation accuracy equal to 75% from the calibration dataset. For the two BCI trials, the online accuracy of 2-class classification did not significantly differ from chance level. Therefore, it should have been greater than 62.5% for 40 samples and greater than 83% for 12 samples.

In contrast, offline analysis revealed cross-validation accuracies within sessions far above chance level (96% and 75%, respectively). This reflects a strong overfitting effect, which is further supported by cross-validation accuracies across sessions which confirmed poor performance, around chance level: 55% and 45%, respectively.

Finally, including offline the responses to deviant stimulations and combining the output of each classifier given the observed features ("yes" or "no" target stimuli versus "yes" or "no" non-target stimuli, for both the standard and deviant sounds), did not improve the above cross-session performances.

Loss of wakefulness on EEG longitudinal analyses

At T₁, standard EEG showed a physiological well-organized pattern of alpha rhythm in posterior regions, spontaneous variability and reactivity to light, touch, and sound (Fig 2A).

At T₂, 24h EEG showed an alternating pattern with spontaneous theta waves (Fig 2B, top). This result was compatible with reduced arousal and was stable on the long-term recording. During the night, two periods of increasing power in the delta band suggested persistence of slow-wave sleep (Fig 2B, bottom). This pattern was different to the normal pattern of arousal as presented with the example of a healthy subject and was different from the time-frequency analysis of the patient at T₁ (on 20 min). The sleep classification by ASEEGA algorithm (Physip®) was compatible with N2-N3 periods during the increase of delta waves during the night but most periods with during the day presenting a mixed theta-alpha background rhythm were classified as N1 or REM sleep rather than wake (contrary to the healthy subject, see supplementary figure, eFig 4).

Disappearance of cognitive Evoked Potentials on longitudinal analyses

At T₁, N1 response to standard tones, MMN response in the difference standards minus deviants (Fig 2C), and novelty P3 response to the patient's own name (Fig 2D) were clearly identified. In the active paradigm (Fig 2E), the response to targets showed a specific “count effect” in the focused attention condition, with fronto-central N2 effect and parietal P3b effect. These components were not found when the attention was diverted from the auditory stimuli by mental imagery task. A significant fronto-central N2 effect could be observed when comparing the responses to deviants in the focused and diverted conditions.

At T₂, slow waves could have critically interfered with the interpretation of evoked responses as neither N1, MMN nor novelty P3 were identified (data not shown). In the active paradigm, no specific “count” or “focused vs diverted” effect could be detected (Fig 2F).

Morphological assessment at T₂ showed a significant hypometabolism

The standard CT scan (Fig 3A) demonstrated substantial temporal (blue arrows) and frontal atrophy (red arrows).

FDG-PET hypometabolism was global in the absence of any adjustment of mean values within group (two-sample t-test after SUV correction). Pan-cortical and sub-cortical clusters were observed (including in the thalamus and caudate nucleus, Fig 3B).

In the ANCOVA model, several locations of focal hypometabolism were observed (Fig 3C). After projection onto the Hammers atlas (Table 1), they can be separated into: i) Frontal lobe: left precentral gyrus, bilateral middle frontal gyrus, left straight gyrus and their sub-cortical relay (bilateral caudate nucleus); ii) Parietal lobe: bilateral infero-lateral part, right post-central gyrus; iii) Cingular gyrus: right posterior cingulate cortex (PCC).

Activation study

SISCOM results showed no difference in parahippocampal areas in the mental imagery task of spatial navigation^{28, 29} when comparing active and passive scans (data not shown).

Discussion

We have described a complete loss of communication beyond any assessment, including a dedicated BCI, in an ALS patient who still demonstrated communication four years after tetraplegia and conserved some cognitive EPs three months after the last saccade-based communication.

We have implemented BCI to objectivize a so-called “functional locked-in syndrome” (fLIS), defined as the ability to communicate only through paraclinical tools¹⁵. An auditory BCI can be proposed when a visual BCI has failed^{9, 30}. As results are commonly favourable off-line, we focused on on-line analysis. Engineering robust and fast information processing for real-time applications is the subject of on-going work^{31, 32}. Notably, this objective has been reached with our device²².

In a previous study³³, electro-corticography (ECoG) was used for four sessions of event-related potentials (semantic and auditory stimulus) during six months. The results remained stable before the last communication using motor contact. Three months after the patient fulfilled fLIS criteria, P300 responses were no longer detected, concomitantly with a persisting MMN and an increased power of low frequency bands. This last neurological state was not discussed as an end-stage of ALS or dementia but rather as the consequence of an intercurrent infection. No radiological data were

presented. Similarly, another study focusing on semantic cognitive process in a single patient with complete LIS³⁴ found a progressive loss response during oddball and semantic paradigm. MMN was not specifically performed and no imaging was obtained.

Interestingly, in our case, we still observed electrophysiological signs of awareness three months after the patient's last communication, as far as clear "count" and "focused vs diverted" effects were observed in the active ERPs paradigm at T₁. We interpret this as our patient having been less cognitively impaired at T₁ than in the previous study using ECoG³³. But his clinical status worsened at T₂ when MMN also disappeared. Our EEG data were in line with previous results³³: a progressive slowing of EEG background rhythms is a common feature, but the major point was to rule out the hypothesis of fluctuating wakefulness with a 24h EEG monitoring.

No direct proof of consciousness

Assuming that awareness is only demonstrable by its presence thanks to reportable communication, this isolated negative BCI result appeared too weak to prove awareness impairment. As any behavioural confirmation of a complete inability to communicate was made impossible by the complete motor disability, we tried to reinforce our statistical confidence using alternative methods at T₁ and T₂. Basically, each test performed between June 2013 and June 2014 tested a null hypothesis of "this patient has no sign of awareness" from multiple points of view:

1. We were able to reject this hypothesis in June 2013 (T₁, before BCI test) thanks to the patient's ability to follow a simple command during the Active-Passive EP session.
2. The negative results of two distinct BCI evaluations at T₂ did not allow us to reject this hypothesis any more.
3. We failed in confirming awareness with the Active-Passive EP paradigm and PET para-hippocampal activation.

Finally, these four consecutive negative tests (2 BCI + Active-Passive EPs + activation PET) did not allow us to reject the null hypothesis. In other words, the presence of consciousness could no more be proven.

Consequently, we concluded in the first instance that there was lack of any demonstrable awareness. However, it must be emphasized that, to date, neither EEG nor EPs nor functional imagery tools are validated as methods to diagnose cognitive impairment or absence of consciousness. Thus, as the bijectivity of the relation between gold-standard behavioural tests and their paraclinical features is not demonstrated, our proposal was still hypothetical. However, alternative arguments for a global absence of consciousness were also noteworthy:

- ⇒ First, EEG background activity at T1 was compatible with normal wakefulness. On the contrary, *the EEG pattern over 24 hours at T₂ was more comparable to those found during reduced wakefulness (such as coma¹⁷ or sleep or the continuum between them³⁵).*
- ⇒ Second, *specific loss of neurophysiological evidence of cognitive processes (no MMN, P300 and Active-Passive EPs) was compatible with altered awareness³⁶, even though an alternative explanation consisted in the consequences of a low signal/noise ratio through muscle artefacts. However, as this technical issue is directly related to the wakefulness impairment, the alternative explanation does not seem likely.*
- ⇒ Third, *the CT scan suggested a diagnosis of ALS-FTD⁸. The expected cognitive alteration was thus sufficient to explain attention deficit and failure of BCI trials¹.*
- ⇒ Finally, *metabolic data gave us some strong arguments to integrate morpho-functional information into a reliable diagnosis of comatose state. Despite we cannot compare directly the qualitative results herein provided with the quantitative assessment provided by an autoradiographic method by Stender et al., the global hypometabolism pattern of this patient is in line with the severe hypometabolism observed in the VS group (and less for MCS-EMCS group) in a setting of patients with delayed awakening from coma³⁷.*

Metabolic PET at the end-stage of ALS: rather a frontotemporal dementia or a comatose state?

Hypometabolism in pure ALS was previously demonstrated at earlier stages without reduced consciousness. It was at that stage still contained in frontal and

occipital cortices and associated with midbrain hypermetabolism⁶. These findings may be linked to pyramidal neuron impairment¹⁰ in widespread areas based on histological data.

In ALS-FTD, a correlation was observed between cognitive function and metabolic function³ or perfusion⁴. In the most rigorous comparative study², two patterns were associated with the severity of the cognitive impairment of ALS patients (separated between “normal cognition”, “cognitive impairment not fulfilling FTD criteria” and “full-blown frontotemporal dementia”). Notably, a positive correlation existed between the severity of mental decline and frontal hypometabolism (both for cluster size and statistically significant difference of the FDG uptake). For “FTD” patients, the bilateral hypometabolism was observed in inferior, middle and superior frontal gyrus (including the premotor gyrus, the anterior prefrontal cortex (with left predominance) and the left lateral prefrontal (Broca area) and orbitofrontal cortex). For “cognitively impaired” patients, the hypometabolism reached the right anterior cingulate, frontal and prefrontal cortex, as well as in left prefrontal cortex. A concomitant mild hypermetabolism was found in cerebellum, midbrain and corticospinal tract.

In our study, the frontal cortico-subcortical hypometabolism observed in the ANCOVA model was in line with ALS-FTD patterns. Extrapolating from their correlation with clinical severity², one could argue that global hypometabolism may be the final stage of such cluster extension, until all of the cortical and sub-cortical areas are involved. The discordance between widespread hypometabolism and a mere focal atrophy is classical using MRI² and may be emphasised because of the possible lack of sensitivity of the CT-scan. Our CT-scan results are consistent with MRI voxel-based analyses of patients on the ALS-FTD spectrum where substantial frontal and temporal atrophy have been demonstrated^{2, 8}. Moreover, it was in particular directly demonstrated in comparative study between MRI voxel-based morphometry and FDG-PET: hypometabolism was more widespread than decreases of cortical thickness³⁸. Whether a larger metabolic impairment could predict atrophic extension is still matter of debate as no longitudinal multimodal study has been performed.

Finally, global hypometabolism could indicate a diffuse alteration of neuronal function, comparable to the one observed in chronic disorders of consciousness³⁷. Indeed quantitative measures of global metabolism have been reduced in comatose and vegetative states when compared to conscious subjects (healthy subjects or

communicative LIS patients)³⁹.

We also observed PCC hypometabolism. Contrary to anterior cingulate, commonly found hypometabolic² or atrophied³⁸, the PCC was not involved in FDG-PET studies of ALS, whatever the cognitive status^{2, 6, 38}. The single exception with a specific PCC hypometabolism was observed for a serie of patients with a C9orf72 mutation⁷ in a minority of cases (this mutation had not been described at the time of diagnosis of the present case). However, PCC connectivity with frontal areas has been recently implicated in the comatose state⁴⁰, as a key marker of default mode network dysfunction.

Whether this hypometabolism could have led to an “extinction of thought”⁹ through the progressive loss of afferent stimulus during fLIS remained under discussion. In this hypothesis, absence of PET activation during the visuo-spatial task might be explained by the loss of motor mental imagining ability. It could also be related to the progressive loss of sensory input processing, as suggested by the reduced metabolism in the right postcentral gyrus in FDG-PET⁹.

However, one could also argue that such results could be coherent with the unfavourable cognitive evolution of ALS when associated with FTD. This hypothesis was the most plausible, according to the focal hypometabolic pattern observed with ANCOVA analysis of FDG-PET. This dynamic may be compatible with the final stage of the neurodegenerative process *per se*, despite it having, to date, merely been described in Creutzfeldt-Jakob disease⁴¹ in case report⁴² or small series⁴³. Indeed, the relative delay of cognitive (fast in CJD and slow in ALS) and respiratory (slow or absent in CJD and fast in ALS) evolution was more favourable in Creutzfeldt-Jakob disease. However, ALS brain metabolism after 5 years might have reached a reduced functional level comparable to that obtained in few months after the onset of Creutzfeldt-Jakob disease.

Limitations of the study

This study had several limitations. The main limitation is the single subject analysis, which is explained by the extreme rarity of such cases in a single ALS centre.

These results should be confirmed in further studies and possibly with other forms of widespread neurodegenerative processes, as the present hypometabolism was not formally compared to a PET database of conscious ALS and ALS-FTD patients. To definitely address this point, a longitudinal population study should rather compare

“ALS-fLIS” versus other “non-orally communicant ALS patients” after long-term mechanical ventilation. Such study is highly unlikely due to ethical and logistical issues.

Most of all, we had no definitive tool to overcome the absence of behavioural proof of unconsciousness, because the definition of awareness itself prevented us to do so. Thanks to a coherent corpus of arguments based on multimodal approaches, this case could nevertheless be the first description of a “degenerative comatose state” after ALS, explored using both electrophysiology and functional imaging.

Conclusion

This case report suggested that an ALS-related coma associated with FTD could induce a complete loss of communication under mechanical ventilation. The multimodal assessment helped us to understand the severity of the end-stage impairment in neurodegenerative disease.

More theoretically, this case illustrated that the diagnosis of coma in absence of any motor examination is almost impossible but could conceivably be reached using several paraclinical approaches. Based on the long-term experience of coma science, EEG and EP assessments of consciousness could help the clinician facing such issues, in particular when one can demonstrate that a patient can respond to simple command or communicate with a device. However, only the results of the metabolic PET were able to suggest a mechanism of the alterations leading to the lack of any communicative ability.

PCC involvement among a global extension of hypometabolism could represent, at the end-stage of ALS’ natural history, a “point of singularity”, leading to the loss of consciousness.

Figure 1: Study design in relation to the medical history

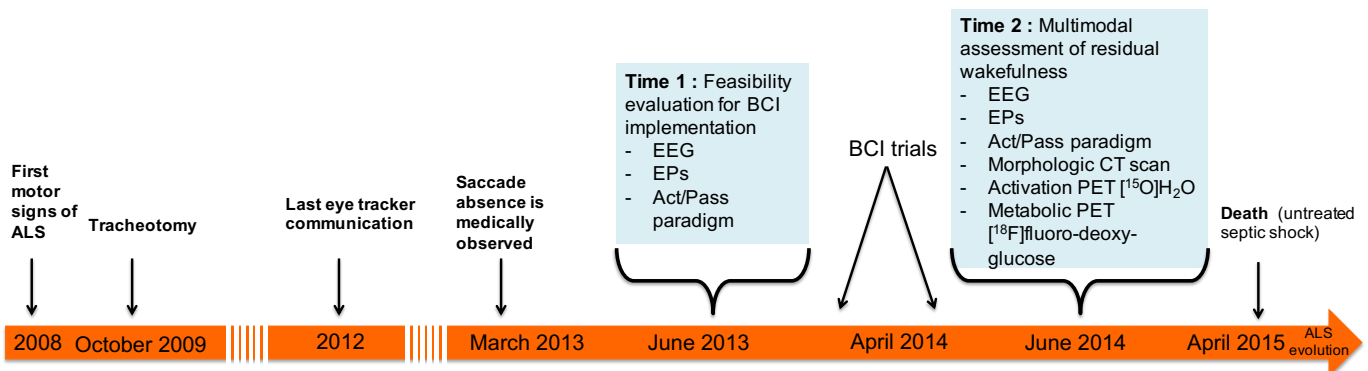


Figure 2: Electrophysiological data at Time 1 (in June 2013, 5 years after onset, framed in black) and Time 2 (in June 2014, 6 years after onset, framed in orange)

Part A: Spontaneous 30 sec-EEG during arousal (bipolar). *Top:* at T₁, alpha background rhythm with reactivity (acceleration to the stimulus “touching right arm”); *Bottom:* at T₂, “fastest” background rhythm with spontaneous theta waves.

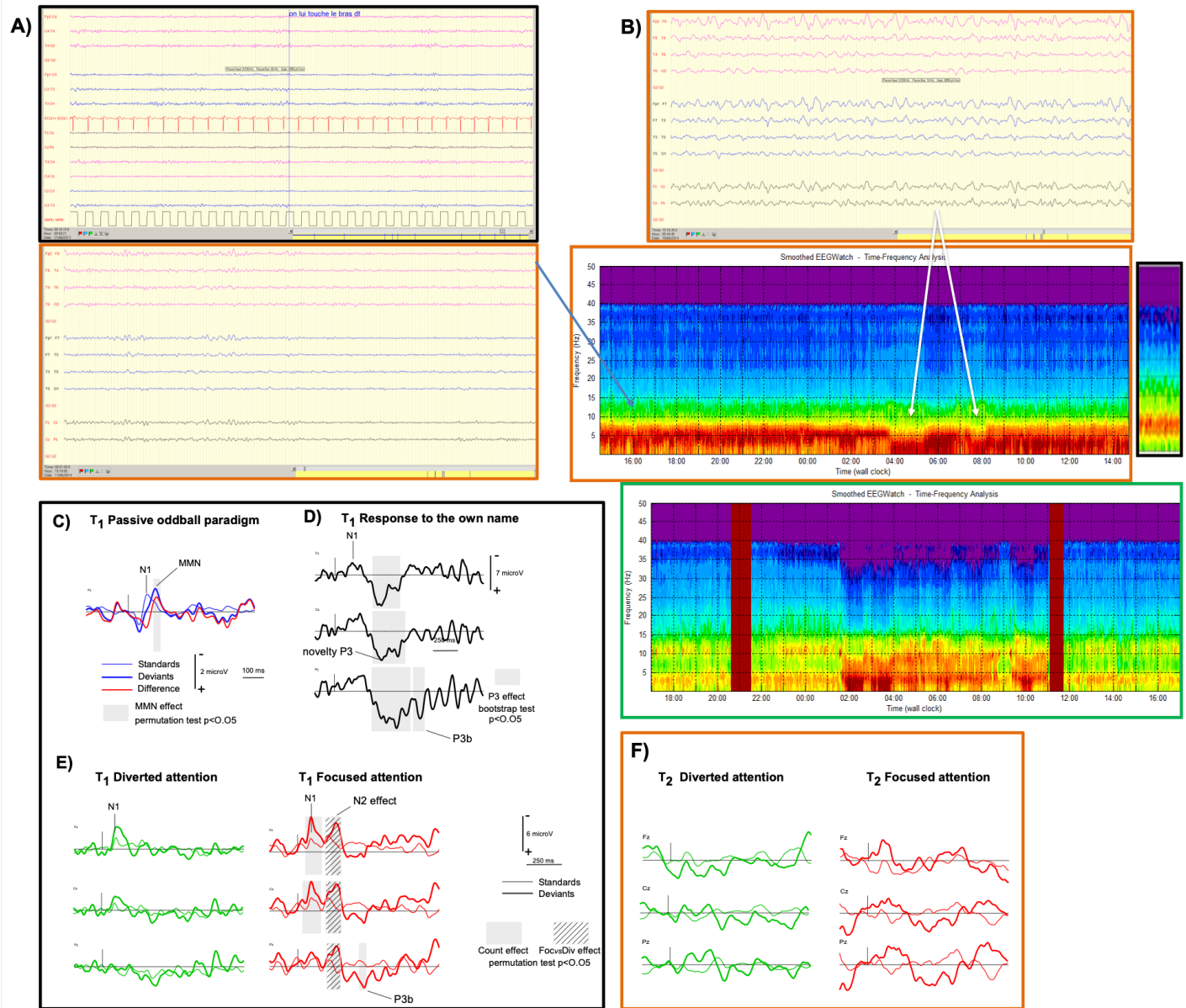
Part B: Abnormal wakefulness pattern. *Top:* 30 sec-EEG (bipolar) at T₂ with delta background rhythm presenting N3 sleep features. *Bottom:* Comparative 24h spectral EEG analysis (Time-Frequency analysis by Physip®) with two occurrences of slow-wave sleep (SWS, white arrows, corresponding to the example on the top); ii) Pathological periods of arousal (blue arrow corresponding to the example in Part A, bottom). The increase of theta power is compared to the time-frequency analysis made on the 20 min EEG of the same patient at T₁ (on the left, black frame) and to the normal pattern of a healthy subject (on the bottom, green frame, with EEG start times synchronised).

Part C: Presence of statistically significant N1-MMN components at T₁

Part D: Presence of statistically significant P300 response to subject’s own name at T₁

Part E: Active ERPs paradigm with the condition “focused attention” in red and the condition “diverted attention” in green at T₁. Periods in uniform grey corresponds to the comparison between red lines (deviants vs standards in the focused condition): presence of a statistically significant fronto-central N2 and parietal P3b. Periods in hatched grey corresponds to the comparison between bold lines (deviants of the focal condition vs deviants of the focal condition): presence of a statistically significant fronto-central N2.

Part F: Absence of evidence of cognitive processes at T₂ (no active ERPs) and decreased of Signal/Noise ratio



EEG: Electroencephalogramm; SWS: Slow wave sleep; MMN: Mismatch Negativity; EP: Evoked potential.

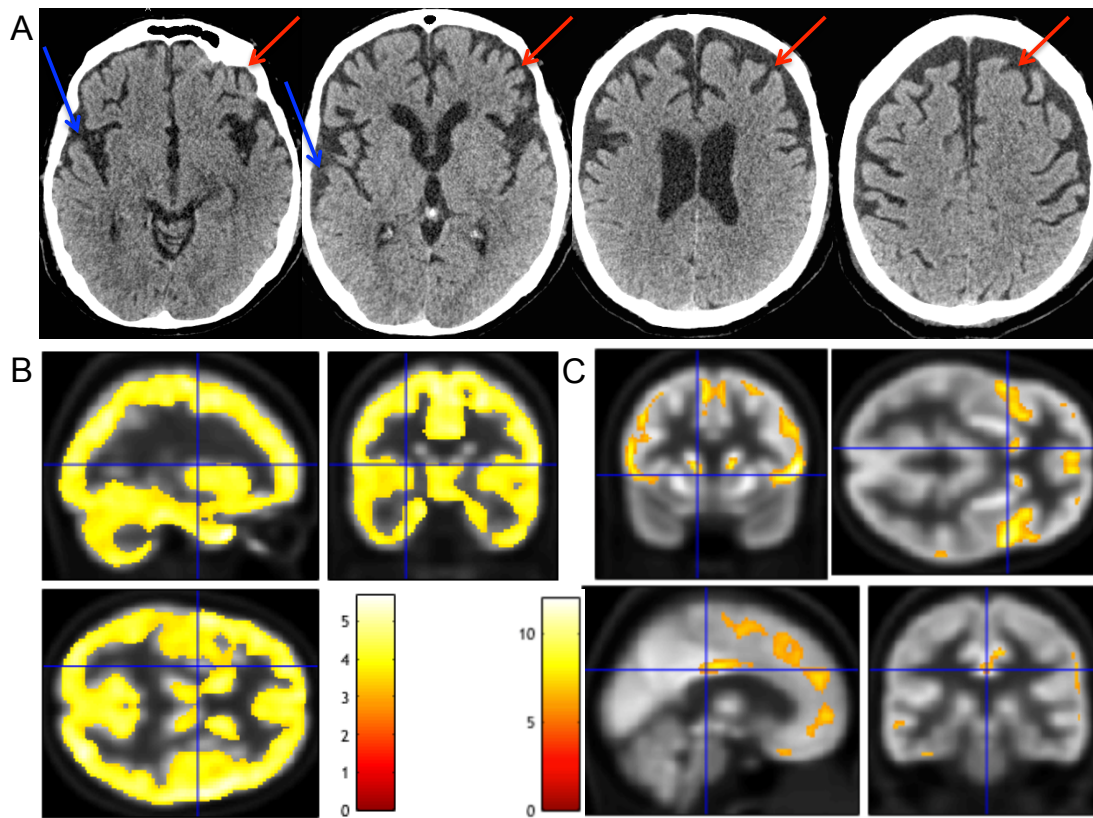
Figure 3: Morphological and functional imaging results

Part A: Standard CT scan showing focal lobar frontal atrophy in both temporal lobes (blue arrows) and frontal lobes (red arrows).

Part B: ^{18}F FDG-PET contrast “Healthy controls – patient” projected on the mean PET image of healthy controls using a two sample t-test after SUV correction (uncorrected, $p < 0.001$)

Part C: ^{18}F FDG-PET contrast “Healthy controls – patient” projected on the mean PET image of healthy controls using ANCOVA model (FWER $p < 0.05$).

CT: Computerised tomography; FGD: Fluoro-Deoxy-Glucose; PET: Positron Emission Tomography; SUV: Standardized Uptake Value; ANCOVA: Analysis of Co-Variance; FWER: family-wise error rate; Colour bars: t score.



eFigure 4: Hypnogram and spindle analysis

For the control healthy subject (on the left) and the patient (on the right), partial results from ASEEGA algorithm (Physip®). From top to bottom: total number of spindles in the complete analysis, number of spindles per 30sec-epochs, density of spindles, mean frequency of the observed spindle per 30sec-epochs and final 5-class hypnogram.

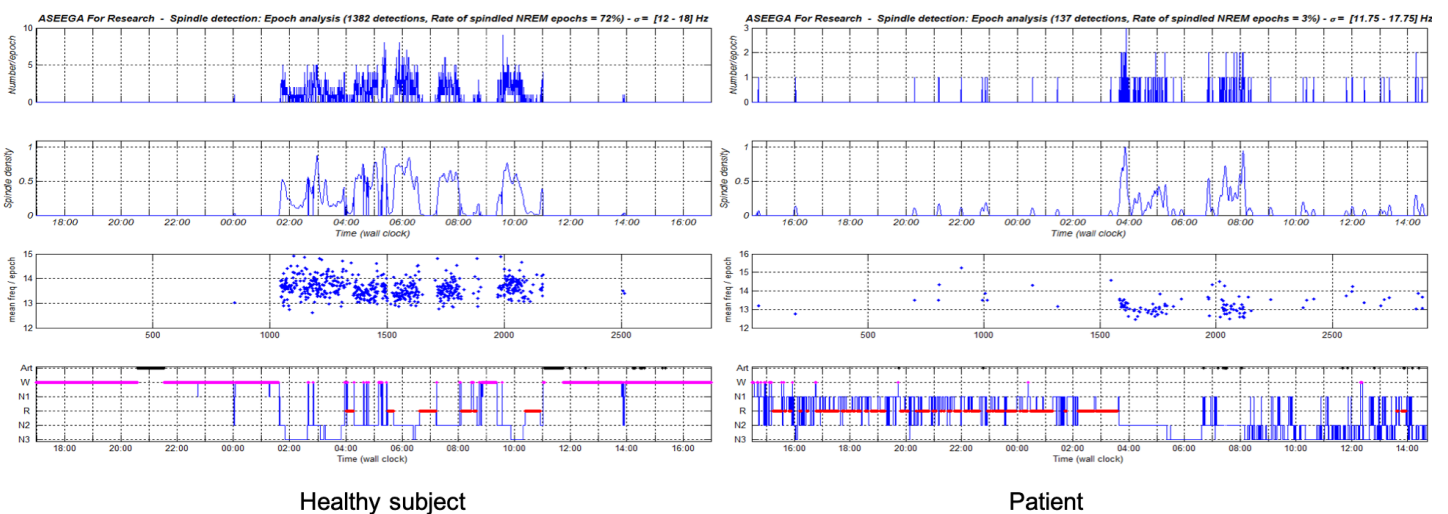


Table 1: MNI coordinates of significant cluster peaks in the ANCOVA model (FWER $p < 0.05$), with their respective location according to the Hammers maximum probability atlas^{25, 26}.

p value at the cluster level (FWE corrected)	Cluster kE value	Cluster size (mm³)	Z-score	MNI coordinate of the peak voxel for each cluster (X/Y/Z)	Side	Region	Grey matter regions in Hammers maximal probability atlas (83 areas)
<0.001	4577	36616	7,27	62 /-4/12	Right	Parietal	Postcentral gyrus
<0.001	1295	10360	6,48	-56/6/6	Left	Frontal	Precentral gyrus
<0.001	260	2080	6,47	52/-58/38	Right	Parietal	Inferolateral remainder of parietal lobe
<0.001	100	800	6,26	12/12/6	Right	Basal ganglia	Caudate nucleus
<0.001	446	3568	6,23	-46/-72/26	Left	Parietal	Inferolateral remainder of parietal lobe
<0.001	116	928	6,2	-12/12/6	Left	Basal ganglia	Caudate nucleus
<0.001	205	1640	6,18	-44/-44/32	Left	Parietal	Inferolateral remainder of parietal lobe
<0.001	158	1264	6,13	-30/42/28	Left	Frontal	Middle frontal gyrus
<0.001	376	3008	6,12	10/-24/42	Right	Cingular	Gyrus cinguli, posterior part
<0.001	149	1192	5,69	-6/22/-24	Left	Frontal	Straight gyrus
0.002	31	248	5,63	26/60/-6	Right	Frontal	Middle frontal gyrus
<0.001	52	416	5,39	62/-30/30	Right	Parietal	Inferolateral remainder of parietal lobe

ANCOVA: Analysis of Co-Variance; FWER: family-wise error rate

References

1. Miller RG, Jackson CE, Kasarskis EJ, et al. Practice parameter update: the care of the patient with amyotrophic lateral sclerosis: multidisciplinary care, symptom management, and cognitive/behavioral impairment (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2009;73:1227-1233.
2. Canosa A, Pagani M, Cistaro A, et al. 18F-FDG-PET correlates of cognitive impairment in ALS. *Neurology* 2016;86:44-49.
3. Ludolph AC, Langen KJ, Regard M, et al. Frontal lobe function in amyotrophic lateral sclerosis: a neuropsychologic and positron emission tomography study. *Acta Neurol Scand* 1992;85:81-89.
4. Abrahams S, Goldstein LH, Kew JJ, et al. Frontal lobe dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis. A PET study. *Brain* 1996;119 (Pt 6):2105-2120.
5. Filippi M, Agosta F, Grosskreutz J, et al. Progress towards a neuroimaging biomarker for amyotrophic lateral sclerosis. *The Lancet Neurology* 2015;14:786-788.
6. Pagani M, Chio A, Valentini MC, et al. Functional pattern of brain FDG-PET in amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 2014;83:1067-1074.
7. Van Laere K, Vanhee A, Verschueren J, et al. Value of 18fluorodeoxyglucose-positron-emission tomography in amyotrophic lateral sclerosis: a prospective study. *JAMA neurology* 2014;71:553-561.
8. Mioshi E, Lillo P, Yew B, et al. Cortical atrophy in ALS is critically associated with neuropsychiatric and cognitive changes. *Neurology* 2013;80:1117-1123.
9. Murguialday AR, Hill J, Bensch M, et al. Transition from the locked in to the completely locked-in state: a physiological analysis. *Clin Neurophysiol* 2011;122:925-933.
10. Maekawa S, Al-Sarraj S, Kibble M, et al. Cortical selective vulnerability in motor neuron disease: a morphometric study. *Brain* 2004;127:1237-1251.
11. Miller RG, Mitchell JD, Lyon M, Moore DH. Riluzole for amyotrophic lateral sclerosis (ALS)/motor neuron disease (MND). *Cochrane database of systematic reviews* 2002:CD001447.
12. Sharma R, Hicks S, Berna CM, Kennard C, Talbot K, Turner MR. Oculomotor dysfunction in amyotrophic lateral sclerosis: a comprehensive review. *Arch Neurol* 2011;68:857-861.
13. Shaunak S, Orrell RW, O'Sullivan E, et al. Oculomotor function in amyotrophic lateral sclerosis: evidence for frontal impairment. *Ann Neurol* 1995;38:38-44.
14. Gobert F, Le Cam P, Guerin C. Buying time to save a life: a 3-month "call in the dark for awareness" : A moral dilemma in predicting consciousness recovery. *Intensive Care Med* 2016;42:1634-1636.
15. Laureys S, Schiff ND. Coma and consciousness: paradigms (re)framed by neuroimaging. *NeuroImage* 2012;61:478-491.
16. Giacino JT, Ashwal S, Childs N, et al. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology* 2002;58:349-353.
17. Guerit JM, Amantini A, Amodio P, et al. Consensus on the use of neurophysiological tests in the intensive care unit (ICU): electroencephalogram

(EEG), evoked potentials (EP), and electroneuromyography (ENMG).

Neurophysiol Clin 2009;39:71-83.

18. Holeckova I, Fischer C, Giard MH, Delpuech C, Morlet D. Brain responses to a subject's own name uttered by a familiar voice. *Brain Res* 2006;1082:142-152.
19. Morlet D, Ruby P, Andre-Obadia N, Fischer C. The auditory oddball paradigm revised to improve bedside detection of consciousness in behaviorally unresponsive patients. *Psychophysiology* 2017;54:1644-1662.
20. Bidet-Caulet A, Fischer C, Besle J, Aguera PE, Giard MH, Bertrand O. Effects of selective attention on the electrophysiological representation of concurrent sounds in the human auditory cortex. *J Neurosci* 2007;27:9252-9261.
21. Hill NJ, Ricci E, Haider S, et al. A practical, intuitive brain-computer interface for communicating 'yes' or 'no' by listening. *J Neural Eng* 2014;11:035003.
22. Séguin PF, M. Otman, O. Luauté, J. Giraux, J. Morlet, D. Maby, E and Mattout, J. A "yes/no" auditory-based BCI: trying to communicate with complete locked-in patients. Asilomar, California, USA.: Proceedings of the Sixth International Brain-Computer Interface Meeting: BCI Past, Present, and Future, 2016.
23. Rivet B, Souloumiac A, Attina V, Gibert G. xDAWN algorithm to enhance evoked potentials: application to brain-computer interface. *IEEE Trans Biomed Eng* 2009;56:2035-2043.
24. 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. *The Lancet* 2014.
25. Hammers A, Allom R, Koepp MJ, et al. Three-dimensional maximum probability atlas of the human brain, with particular reference to the temporal lobe. *Hum Brain Mapp* 2003;19:224-247.
26. Gousias IS, Rueckert D, Heckemann RA, et al. Automatic segmentation of brain MRIs of 2-year-olds into 83 regions of interest. *NeuroImage* 2008;40:672-684.
27. Newey CR, Wong C, Wang ZI, Chen X, Wu G, Alexopoulos AV. Optimizing SPECT SISCOM analysis to localize seizure-onset zone by using varying z scores. *Epilepsia* 2013;54:793-800.
28. Monti MM, Vanhaudenhuyse A, Coleman MR, et al. Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness. *The New England journal of medicine* 2010;362:579-589.
29. Owen AM, Coleman MR, Boly M, Davis MH, Laureys S, Pickard JD. Detecting awareness in the vegetative state. *Science* 2006;313:1402.
30. McCane LM, Sellers EW, McFarland DJ, et al. Brain-computer interface (BCI) evaluation in people with amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2014.
31. Sellers EW, Donchin E. A P300-based brain-computer interface: initial tests by ALS patients. *Clin Neurophysiol* 2006;117:538-548.
32. Hinterberger T, Wilhelm B, Mellinger J, Kotchoubey B, Birbaumer N. A device for the detection of cognitive brain functions in completely paralyzed or unresponsive patients. *IEEE Trans Biomed Eng* 2005;52:211-220.
33. Bensch M, Martens S, Halder S, et al. Assessing attention and cognitive function in completely locked-in state with event-related brain potentials and epidural electrocorticography. *J Neural Eng* 2014;11:026006.

34. Kotchoubey B, Lang S, Winter S, Birbaumer N. Cognitive processing in completely paralyzed patients with amyotrophic lateral sclerosis. *European Journal of Neurology* 2003;10:551-558.
35. Brown EN, Lydic R, Schiff ND. General anesthesia, sleep, and coma. *The New England journal of medicine* 2010;363:2638-2650.
36. Fischer C, Dailler F, Morlet D. Novelty P3 elicited by the subject's own name in comatose patients. *Clin Neurophysiol* 2008;119:2224-2230.
37. Stender J, Kupers R, Rodell A, et al. Quantitative rates of brain glucose metabolism distinguish minimally conscious from vegetative state patients. *J Cereb Blood Flow Metab* 2015;35:58-65.
38. Rajagopalan V, Pioro EP. Comparing brain structural MRI and metabolic FDG-PET changes in patients with ALS-FTD: 'the chicken or the egg?' question. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;86:952-958.
39. Laureys S, Owen AM, Schiff ND. Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. *Lancet Neurol* 2004;3:537-546.
40. Silva S, de Pasquale F, Vuillaume C, et al. Disruption of posteromedial large-scale neural communication predicts recovery from coma. *Neurology* 2015.
41. Ioannides P. Neuroimaging in human prion disease: Searching in the mist. *World Journal of Radiology* 2009;1:45.
42. Goldman S, Laird A, Flament-Durand J, et al. Positron emission tomography and histopathology in Creutzfeldt-Jakob disease. *Neurology* 1993;43:1828-1830.
43. Engler H, Lundberg PO, Ekblom K, et al. Multitracer study with positron emission tomography in Creutzfeldt-Jakob disease. *Eur J Nucl Med Mol Imaging* 2003;30:85-95.

Penser contre soi-même aujourd'hui en réanimation

Plaidoyer pour des limitations raisonnées s'interdisant l'usage de protocoles irréversibles métamorphosant les incertitudes pronostiques en succès quantitatifs pour de possibles transplantations.

Florent Gobert (MD, Neurologue, Réanimateur médical), Frédéric Dailler (MD, Médecin Anesthésiste-Réanimateur), Anne Terrier (MD, Médecin Anesthésiste-Réanimateur) et Jacques Luauté (MD, PhD, Médecin de Médecine Physique et Réadaptation)

Article référencé comme suit :

Gobert F, Dailler F., Terrier A. et Luauté J. (2018) « Penser contre soi-même aujourd'hui en réanimation » in *Ethique. La vie en question*, avril. 2018.

L'avènement de la réanimation a créé les conditions techniques permettant la survie de patients dont les capacités d'évolution ne sont pas clairement connues. Dans le même temps, le choix de laisser une chance de survie pour tester l'hypothèse de cette évolution réside en grande partie entre les mains des médecins, ce qui conduit à une responsabilité nouvelle allant au-delà de la définition de la limite entre la vie et la mort, qui avait été classiquement dévolue par la société et le politique au corps médical, comme cela a été mis en évidence dans l'œuvre de Michel Foucault. Une décision médicale peut en effet être prise à tout moment pour suspendre ou poursuivre l'escalade des traitements curatifs. En dehors des situations d'échappement, où la mort survient malgré la mise en place de tous les traitements disponibles d'après l'état de l'art et pour un plateau technique donné (sans parler des cas de non admission), les décès en réanimation découlent le plus souvent d'un choix motivé de ne pas entreprendre certaines suppléances d'organe afin de ne pas débiter des soins jugés futiles au regard de la gravité du tableau clinique. Il s'agit alors d'une limitation de thérapeutique en vue d'éviter une obstination déraisonnable, mais elle n'est pas incompatible avec la poursuite, au moins pour un temps donné, du niveau de soin déjà engagé (par exemple : maintenir une antibiothérapie mais sans dialyser un patient ou sans mettre en place de support circulatoire par des amines vasopressives). Une autre possibilité est de décider d'une sorte de retour en arrière, en jugeant qu'un certain nombre de procédures déjà engagées relèvent *a posteriori* de l'acharnement thérapeutique, au regard des éléments connus après une anamnèse plus exhaustive ou avec le recul d'une évaluation prolongée. L'arrêt des traitements mis en place peut alors aboutir au décès bien que, dans certains cas, les patients puissent survivre à un tel désengagement quand leur dépendance au support réanimatoire a été surestimée.

Une conscience peut-elle être « minimale » ?

La situation est tout particulièrement sensible dans le cas des cérébro-lésions car les séquelles touchent ici non pas seulement les capacités physiques et le retour à l'autonomie des patients mais aussi leur devenir après le passage en réanimation : un être que l'absence alléguée de retour à la conscience rendrait ignorant de lui-même, oublieux de ce qu'il a été, et étranger à son environnement passé ou présent. En effet, la création de situation de handicap sévère et fixé mais compatible avec une survie indéfinie sans espoir de récupération est une spécificité de l'évolution dans certains cas graves d'agression cérébrale ayant débuté par un coma puis ayant cheminé, au grès des échelles de récupération clinique, des tests neurophysiologiques ou des mesures radiologiques, à travers l'état d'éveil non répondant vers, parfois, la zone grise la conscience dite « minimale », dont la définition fait encore débat (1). La distinction entre ces deux situations n'est apparue que secondairement dans la

littérature scientifique de la neurologie et de la neuro-rééducation (2), et elle fait l'objet d'études neuroscientifiques extensives pour caractériser leurs corrélats (3). Dans le cas de l'état végétatif, les échelles d'évaluation comportementale comme la Coma Recovery Scale échouent à mettre en évidence des éléments de fonctionnement cérébral intégré. Au contraire, le constat reproductible – même de manière inconstante – de stigmates de fonctionnement cortical résiduel non réflexe (sans préjuger de son caractère conscient) qualifie le sujet pour l'état « pauci-relationnel » en français ou de « *minimally conscious* » en anglais. Or, cette définition peut être critiquée par la singularité que constitue l'état du sujet conscient qui peut être ou n'être pas conscient à un instant donné mais dont on peine à saisir ce que sa conscience pourrait avoir de minimale. Tout au plus, cette caractéristique pourrait-elle s'appliquer à la pauvreté des signes qui l'indique. Seule donc l'observation d'une communication ou l'utilisation fonctionnelle d'un objet permet à l'examineur de faire l'expérience subjective de la rapportabilité du ressenti du sujet, qui valide *in fine* le retour de la conscience, défini en négatif comme la sortie de la conscience minimale par le terme de « exit MCS ».

Vanité de l'investissement en réanimation ?

En prenant le recul nécessaire sur ces problématiques neuroscientifiques, ces cas de chronicisation des troubles de la conscience font bien sûr poser la question de la légitimité des soins prodigués dans la phase initiale de la prise en charge par les réanimateurs. C'est tout particulièrement le cas quand la situation va à l'encontre des souhaits de vie du patient et qu'elle ruine les espoirs – voire la qualité de vie – de familles qui n'ont pas pu accomplir le « deuil de la santé » de leur proche, du fait d'un vain investissement humain et émotionnel dans une attente de récupération. De ce constat d'échec, parfois caché par la méconnaissance du devenir des patients pour les réanimateurs, naît souvent une frustration de ces soignants qui constatent de bon aloi la futilité de leurs efforts et *in fine* de leur pratique de la médecine. Au pire, il peut en naître la culpabilité d'avoir *engendré* des situations pathologiques jusque-là inconnues, et dont la dénomination péjorative apprend beaucoup sur l'auto-dénigrement de leur démiurge. Pour aller du terme scientifique des consensus neurologiques au langage de corps de garde diffusé dans la société : végétatif, végétal, « légumes » à qui on « donne des graines », que l'on « arrose ». De ces situations naissent deux réactions sans doute irréconciliables : l'abandon de ces « échecs » qui dénie à la toute-puissance médicale la justesse de sa mesure ; le surinvestissement systématique pour la vie, quel qu'en soit le prix.

Les acquis de l'état de mort cérébrale et des doutes pour ce qui n'en est pas

De la version extrême de ces situations d'échec thérapeutique, la société moderne a tiré son parti : en définissant la mort cérébrale puis en permettant un arrêt cardiaque programmé sur la table d'opération lors du prélèvement d'organe par clampage de l'aorte, elle a permis la survie d'un grand nombre de patients en défaillance chronique d'organe grâce au progrès de la transplantation. Ainsi elle a fait d'une impasse un chemin vers la biomédecine moderne. Le législateur de l'époque, dans sa prudence et sa sagesse réglementaire, avait pris soin d'encadrer scrupuleusement le processus permettant de transgresser un tabou multiséculaire : dire la mort malgré la persistance de l'activité cardiaque et circulatoire. De cette définition pointilleuse, sourcilleuse de la mort cérébrale, malgré le passage des gouvernements et le changement des techniques (de l'antique couple « EEG ou artériographie » à l'angioscanner multi-barette le plus moderne), nous n'avons pas dévié. Même apportant la preuve de l'absence de perfusion de l'encéphale, il faut toujours tenter au moins une épreuve de 10 minutes sans ventilation spontanée pour avoir le droit de clamer une aorte.

Il se trouve que le législateur moderne n'a pas toujours su se montrer aussi exigeant dans les étapes récentes définissant les candidats potentiels au don d'organe. En effet, dans le sillage de la version culpabilisée de l'évolution, supposée inéluctable, vers le handicap jugé non seulement définitif mais rédhibitoire, la définition des critères de Maastricht, et en particulier de la mort par arrêt cardiaque faisant suite à un arrêt des soins (plus connue sous le nom de M3 ; Cf. l'article accessible dans cette même revue en ligne : Penven, G. (2017) "Tensions éthiques autour du prélèvement d'organes. Le cas du Maastricht 3" in *Ethique. La vie en question*, sept. 2017), a conduit à étendre considérablement la population des patients candidats au prélèvement d'organes. L'objectif est de réduire les délais d'attente sur les listes d'attente pré-transplantation – ce qui est en soi un objectif tout à fait légitime – sur la base d'un double constat : la demande de transplantation existe ; des patients meurent d'arrêt cardiaque tous les jours dans nos réanimations par suite d'arrêts de traitements. Donc, lorsqu'ils sont morts au sens historique du terme, par un arrêt cardio-circulatoire en bonne et due forme, pourquoi ne pas en profiter pour réanimer régionalement des organes d'intérêt en les perfusant sélectivement, pour les faire « tenir » histologiquement et physiologiquement jusqu'au prélèvement ? En effet, pour cela, plus besoin de répondre à un ensemble cohérent, reconnu par la loi, validé par la science, éprouvé par l'expérience de critères d'altération irrémédiable de l'activité encéphalique : une simple réunion de médecins constatant l'impasse thérapeutique et l'absence d'espoir de récupération « légitime » suffit à enclencher une procédure de limitation. Mais cette réunion est-elle exempte de présupposés ? Cette décision n'est-elle guidée que par le souhait de ne pas faire souffrir inutilement, sans espoir, dans les limbes de la conscience une famille et un patient pour lequel nous avons échoué à sauver plus que la fonction cérébrale autonome ? N'y a-t-il aucun facteur confondant dans cette prise en charge, aucune métriopathie inconsciente entre la vie que nous supposons détestable « pour nous-mêmes » et celles que nous pensons sauver ? Au-delà du débat éthique mettant en concurrence la valeur intrinsèque de la vie de nos patients, notre système de financement à bout de force n'incite-t-il pas à rentabiliser un arrêt de soin par la gracieuse cotation « PMO » qui va s'ensuivre ? En un mot, avons-nous véritablement épuisé le sujet de nos conflits d'intérêt inconscients en certifiant aux familles que « non nous ne pouvons plus rien pour lui » alors que *attendre* pourrait parfois suffire à nous donner tort ? Et que les morts par excès de pessimisme ne viennent jamais nous démontrer nos erreurs de jugement.

Dormir sur l'oreiller des prophéties auto-réalisatrices : ces morts qui ne nous détrompent pas

Car, dans le monde d'avant la procédure de Maastricht 3, cette limitation n'était pas irrémédiable : l'évolution finale d'un grand nombre de patients limités sans sédation terminale – en particulier dans les étiologies non anoxiques de coma – pouvait encore contredire le pronostic médical par une survie prolongée, autorisant parfois des améliorations inattendues. Il faut en effet éviter que les décisions médicales, non contentes d'avoir joué la toute-puissance pour la thérapeutique initiale, se rattrapent en imposant leur vision du devenir, en particulier quand les médecins jugent rétrospectivement avoir agi à mauvais escient. De fait, le devenir est beaucoup plus juste lorsqu'on décide de s'en charger activement, réalisant ainsi le biais tragique et bien connu de prophétie auto-réalisatrice qui est régulièrement mis en cause par les études comme le biais le plus récurrent et qui n'a été que rarement pris en compte dans des études en aveugle (4). Or, ce biais est bien souvent à sens unique vers le pire, car il est en général basé sur une évaluation injustement défavorable du devenir fonctionnel des patients cérébro-lésés (5). Or, les évolutions atypiques faisant mentir ces pronostics sont rares, difficiles à démontrer mais elles existent (6). Et les tentatives pour mettre en évidence un ensemble de lésions perçues comme hors de toute ressource, si elles font l'objet d'encadrement pour laisser un peu de temps d'évolution au patient – et d'évaluation aux

équipes (7) – n'en restent pas moins critiquables de par les nombreux biais cognitifs qu'une analyse fine du processus de décisions met en évidence (8). Ces biais sont constitués des déviations contraintes de la pensée, qui s'imposent lors d'une prise de décision de manière inconsciente et constituent des illusions mentales au même titre que les illusions visuelles. En d'autres termes, ils peuvent interférer dans nos prises de décision en leur faisant perdre leur rationalité supposée. Ainsi, une censure sur l'information pronostique s'impose en cas de décision de limitation injustifiée dès lors qu'elle a une conséquence rapide sur la mortalité. Son effet réel pourrait être mesuré par un nombre de plus en plus faible de patients sortant vivants de la réanimation malgré une décision de limitation. En effet, dans le cas où cette décision est prise après résolution des défaillances d'organes, elle peut être associée à une prise en charge minimale permettant une survie sans complication (infectieuse notamment) si l'autonomie respiratoire est vérifiée en sortie de réanimation, soit après une extubation réussie, soit après la mise en place d'une trachéotomie.

Pour une scientificité éthique : 3 pronostics à évaluer séparément

Dans les études que nous utilisons pour faire cette prédiction, il convient bien sûr de sélectionner le critère de jugement le plus approprié pour apprécier l'évolution clinique. Car en vérité, l'hétérogénéité est telle dans la littérature que nul ne peut se prévaloir de dire le vrai en choisissant une frontière donnée entre le bon et le mauvais pronostic. Les outils sont construits sur la base du paradigme dominant à un instant de l'art médical, et dans le consensus local en cours dans l'équipe médicale et scientifique. Par exemple, l'inclusion des patients en état pauci-relationnel dans le groupe « bonne évolution à long terme » est discutable pour l'utilisation pratique de ces outils, malgré un fort intérêt physiopathologique sur la connaissance du fonctionnement cortical résiduel (9). Toutefois, l'exclusion systématique des patients conscients, communicants mais sévèrement handicapés (classification CPC3) des études sur le coma post-anoxique (10) doit être également réinterrogée. Car, indépendamment du fait que ces choix aboutissent à une description hétérogène de mêmes populations selon le point de vue des auteurs, elle ne permet aucune comparaison pertinente des méthodes utilisées ni de conclusion solide. Au final, il peut y avoir discussion autour de trois frontières possibles pour séparer, selon les échelles de valeurs de chacun, le « bon » du « mauvais » pronostic : la **fonctionnalité corticale sans conscience rapportable** qui peut être un critère dès lors qu'il est jugé tôt et serait promesse d'évolution ultérieure à moyen (11) ou long terme (12) ; la **communication interindividuelle** apportant la preuve comportementale de la vie subjective par l'exploration de cette intersubjectivité ; la **récupération fonctionnelle de l'autonomie** (mais à quel niveau ?). Or, puisque chacune se défend (pouvant être un objectif individuel anticipé ou un souhait familial), chacune doit être évaluée séparément pour que nous soyons en mesure d'anticiper ces situations. L'avantage de rechercher la récupération de la communication est qu'elle permet alors d'interroger chaque individu sur la validité de ses éventuelles directives anticipées et donc de s'affranchir de toute hétéronomie pour redonner au patient sa pleine autonomie de sujet dans le processus de décision du niveau des traitements.

Maintenir les conditions de possibilité d'une prise en compte des choix subjectifs

Il ne nous appartient pas ici de remettre en cause la nécessité – consubstantielle à la médecine elle-même – de prendre des décisions malgré l'absence de preuve, sur la base d'incertitude, malgré l'expérience individuelle et le garde-fou – très relatif – de la collégialité, qui n'est un critère de validité que si elle se fait en absence de consensus de fond afin de laisser place à une véritable dialectique dans le processus de décision. Vouloir supprimer ces limites serait illusoire et par là-même vain. Mais il faut parfois prendre conscience de ces difficultés, et accepter de faire une place au doute en évitant le caractère irrémédiable de

certaines actions. Certes, des outils d'optimisation du pronostic sont en cours de création, et sous réserve qu'ils soient bâtis en absence de biais, ils pourraient apporter une plus-value certaine à notre expérience clinique, par trop dépendante de nos présupposés. Mais, il faut se prémunir de toute tentation scientifique inappropriée : nous subodorons déjà que ces aides ne remplaceront pas la prise en charge humaine de la discussion avec les proches du patient et de l'interaction humaine autour de leurs intérêts pour décider de ce qui respectera au mieux une volonté que les patients ne peuvent plus exprimer. Il faudra bien sûr toujours renseigner cette décision, la nourrir des techniques et des outils algorithmiques modernes, et non la faire prendre par eux. Le recueil des directives anticipées du patient est bien sûr le point fondamental. Indépendamment de leur faible diffusion dans la société, leur qualité doit aussi être interrogée (C'est ce qu'a cherché à initier la Commission éthique de la SRLF en 2018 avec un livret précis qui se veut attentif aux diverses sensibilités). En effet, les conditions de délivrance de ces directives sont en elles-mêmes un point crucial car il faut parvenir à mesurer leur pertinence dans une situation donnée, le niveau de compréhension des proches qui les ont reçues mais aussi la qualité de l'information dont disposait le patient au moment où il les a fournies. Par ailleurs, il n'est jamais impossible que, en cas de réveil, on constate une modification (dans un sens comme dans l'autre) des souhaits du patient : dans un sens, s'il regrette d'avoir préalablement accepté un niveau de handicap qu'il ne se juge finalement pas capable d'assumer, mais aussi parfois dans un sens opposé s'il en vient à accepter de manière inattendue une déficience, dans la mesure où il ne pourrait la fuir qu'au prix de sa vie. Dans un cas comme dans l'autre, ces changements reflètent la difficulté bien connue par tout psychologue à se projeter dans une situation dont l'occurrence semble irréaliste d'autant plus quand il ne s'agit pas de maladie progressive dont l'évolution est intégrée par le sujet mais d'agression cérébrale très brutale (et hautement improbable au moment où les directives ont été recueillies), ce qui peut expliquer l'inconsistance de certaines réponses. Cette difficulté à utiliser et à interpréter à bon escient ces directives est en particulier mise en exergue par l'opposition classique des individus en bonne santé interrogés sur leur tolérance à un éventuel passage en état de locked-in syndrome, contrastant avec les évaluations de qualité de vie (auto-qualification de l'humeur ou de l'absence de dépression) qui sont acceptables dans les études sur les patients qui sont présentement dans cette situation (13), montrant l'effet de la résilience de la psychologie humaine face à la menace réelle de la mort.

La procédure M3 amène à une accélération devenue intentionnelle de la mort : « mort douce » d'une zone grise ?

Mais toutes ces « subtilités » se heurtent à l'implacable réalité de notre temps. Dans le monde de demain (d'aujourd'hui ?), plus d'échec à craindre : le patient pour lequel une famille aura accepté une procédure de M3 n'aura, selon les centres et les protocoles, parfois plus aucune chance de faire mentir les ciseaux d'Atropos lorsqu'ils s'emploieront à sectionner le fil de sa vie. C'est une nouvelle manière de mourir qui ne serait pas tout à fait une euthanasie – les molécules utilisées étant les mêmes que celles de la sédation terminale avec le « double effet » attendu – mais le choix des fortes doses pourrait être à même de faire disparaître toute activité vitale en quelques minutes. Une nouvelle manière d'administrer cette sédation, décorrélée de toute nécessité clinique dans la mesure où elle ne répondrait pas à des critères de sédation dosée par le médecin sur le constat d'un inconfort, aurait l'objectif technique d'une mort assez rapide pour valider les conditions de la procédure – nommément de minimiser le temps d'ischémie chaude. Or, pour être « douce », une telle mort n'en semblerait pas moins « voulue » avec une intentionnalité qui semble encore à préciser. Au final, si les familles sont informées que certaines procédures peuvent échouer, bien menées, elles pourraient n'échouer jamais, sauf problème technique sur la partie mécanistique du prélèvement – mais le malade est alors déjà mort.

Ce protocole a une apparence parfaite qui aurait pu être acceptable par tous, en tous lieux, en tout temps et pour toute conviction qui ne soit pas opposée par principe au concept de don d'organe : la fin de vie des patients dans les suites d'un arrêt cardiaque pour lesquels les critères les plus robustes de mort corticale sont remplis. A savoir : l'abolition bilatérale des réponses somesthésiques N20 associée à un pattern EEG péjoratif. Aucun autre outil – et *a fortiori* d'association d'outil – n'a la capacité de prédire à 100% une évolution défavorable, dans aucune autre étiologie (4, 9, 14) et en absence de prophétie auto-réalisée.

Ce protocole a une réalité : c'est le renforcement et l'amplification de la tendance à extrapoler des règles de limitation sur la base d'arguments non consensuels, non validés dont on ne pourra plus démontrer la fausseté dès lors que la censure implacable de la mort s'appliquera à l'évaluation du pronostic de ces patients. C'est le cas pour les patients en zone grise du pronostic après un arrêt cardiaque et qui ne survivront plus au-delà de 5 à 7 jours bien que la définition d'un état végétatif permanent requiert une attente plus longue en cas de doute. C'est bien sûr le cas de patients ayant subi un accident vasculaire cérébral sévère ou un traumatisme crânien grave et dont la récupération peut être constatée sur plusieurs mois, sans qu'un pronostic fixé ne puisse être fourni en l'état actuel des connaissances dans les premières semaines (sauf cas particuliers se rapprochant de la mort corticale) ou trop âgés pour espérer la réserve fonctionnelle requise à une récupération ou ayant des comorbidités sévères – toutes situations qui sont en elles-mêmes des contre-indications à la procédure de M3.

Se concentrer sur le diagnostic d'une mort corticale sans retour ?

Pour se prémunir de tout risque, il eut fallu que le législateur accepte de ne toucher à ce droit de vie et de mort que d'une main tremblante. Il eut fallu qu'on ait aussi le courage de considérer le problème avec honnêteté : voilà plusieurs décennies que nous sommes en mesure de faire le diagnostic d'une mort corticale sans retour après un arrêt cardiaque mais que les techniques les plus performantes ne sont pas étendues à l'échelle du territoire national faute d'une décision contraignante des ARS qui garantirait l'égalité de l'évaluation de tous les patients. Au lieu de cela, nous laissons se développer à grand frais des mesures complexes, basées sur des mesures multiparamétriques d'imagerie ou de biologie, et n'ayant de valeur prédictive qu'à l'échelle de la population alors que seule l'échelle de la prédiction individuelle doit compter et que cette échelle ne saurait être que multiparamétrique (clinique, biologique, neurophysiologique, radiologique et fonctionnelle). Si nous sortions de l'hypocrisie d'une euthanasie masquée, nous pourrions étendre légalement la possibilité de prélèvement (de tous les organes et non seulement du foie et des reins) après clampage aortique à de telles morts corticales constatées et légalement validées, plutôt que de lancer des procédures invasives de canulation fémorale sur le corps de morts, qui ne le sont qu'après que nous l'ayons décidé – sans preuve de la légitimité de nos actes. Pour tous les cas litigieux, il est bien souvent urgent d'attendre pour avoir le temps de considérer les bonnes questions au cas par cas en fonction des éléments de la science actuelle : Quels sont les éléments tangibles (ayant une valeur à l'échelle individuelle) qui permettent d'orienter notre décision ? Quel était le projet de vie singulier du patient sur lequel nous pouvons être informés ? Avons-nous les moyens de mettre en place ce projet au-delà de la réanimation avec les moyens qui nous sont attribués en aval dans les structures de rééducation et d'éveil ? L'absence de tels moyens ne doit pas être considérée comme une incitation à masquer la misère de nos structures d'accueil par un « circuit court » macabre qui le rendrait caduc : elle doit être le tison sans cesse porté dans la plaie de la lutte pour la prise en charge digne de ces individus malgré leur déficience.

In fine, c'est le respect de l'autonomie du sujet qu'il faut viser : soit qu'elle ait été clairement exprimée avant l'agression, soit de préférence – car la valeur de la dernière opinion exprimée face à une situation existante doit primer – qu'il existe une chance raisonnable que le patient puisse la donner à nouveau. Ce primat de l'autonomie de la décision semble toutefois en contradiction avec le fait que ce soit les patients incapables de l'exprimer et ayant le plus d'incertitude quant à leur devenir qui soit visés par le M3 chez le cérébro-lésé aigu, alors que les malades décidant de mourir en pleine conscience et avec la pleine maîtrise de leur acte ne peuvent pas être concernés.

Penser contre soi-même : les choix utilitaristes sont toujours susceptibles de se renverser en leurs contraires.

La tentation utilitariste existe. Elle est forte en voyant les patients en attente de greffe et les patients en réveil de coma. Elle est d'autant plus forte en imaginant que le premier pourrait survivre en cas de greffe et mourir s'il rate sa chance. Elle est radicale si l'on va jusqu'à imaginer que le patient que nous aurions fait vainement survivre resterait effectivement dans le même état végétatif que nous avons constaté au jour de notre funeste choix. Mais il faut aussi imaginer la proposition inverse. Pour cela, il faut savoir penser contre soi-même. Cet exercice d'uchronie médicale peut se dérouler ainsi : et si le patient que nous avons limité sans le faire rentrer dans une procédure radicale de M3 se réveille ? Et si le foie qu'on aurait transplanté ne retrouve pas sa fonction ? Et si le greffé fait un rejet aigu non récupérable ? Et si, encore moins politiquement correct mais il faut le dire aussi, et si le greffé perdait son greffon acquis d'une aussi haute-lutte faute d'observance ou à cause d'un habitus récidivant ? Le funeste se retourne dans ce cas. Et la balance implacable de la souffrance ne penche plus nécessairement là où on le pensait. Il n'y a pas de solution radicale et définitive à ces dilemmes. Mais on ne peut pas y répondre en ne voyant qu'une partie du problème. Il faut l'appréhender dans sa globalité pour se prémunir des erreurs graves qui pourraient valoir un nouveau scandale sanitaire dont les conséquences retentiraient sur l'ensemble de la biomédecine et empêcheraient son développement ultérieur.

Le serment d'Hippocrate : œuvrer dans l'intérêt de notre patient et particulièrement dans celui des personnes vulnérables

Et il faut parfois se rappeler que nous sommes aussi là - *hic et nunc* - dans l'intérêt du patient entre nos mains. Nous ne pouvons pas prendre toutes les décisions dans l'optique conséquentialiste que, si nous ne le laissons pas mourir, il manquerait deux reins et un foie sur une liste. Si nous prenons la décision de limitation, c'est pour son bien à lui. Et ce bien-là ne s'accompagne pas nécessairement d'une sédation terminale assurant une viabilité optimale des organes par un temps d'ischémie chaude raccourci. C'est faux. Juste faux de le faire croire aux familles et aux personnes soignants présents. Comme nous le rappelle sans cesse le Serment d'Hippocrate, « J'interviendrai pour protéger (les personnes) si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. » Sauf à nous parjurer, c'est donc bien à nous, malgré les conséquences potentiellement néfastes de nos actes à l'échelle sociale, qu'il revient de prendre la défense de patients dans la faiblesse qui est la leur au moment où nous nous faisons juges du prix de leur vie.

Nous tenons à adresser nos remerciements à Maude Beaudoin-Gobert et à Gwendolyn Penven pour leur relecture sous des angles tout à fait différents mais complémentaires.

Notes :

1. Naccache L. Minimally conscious state or cortically mediated state? *Brain*. 2017.
2. Giacino JT, Ashwal S, Childs N, Cranford R, Jennett B, Katz DI, et al. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology*. 2002;58(3):349-53.
3. Sitt JD, King JR, El Karoui I, Rohaut B, Faugeras F, Gramfort A, et al. Large scale screening of neural signatures of consciousness in patients in a vegetative or minimally conscious state. *Brain*. 2014;137(Pt 8):2258-70.
4. Zandbergen EG, de Haan RJ, Stoutenbeek CP, Koelman JH, Hijdra A. Systematic review of early prediction of poor outcome in anoxic-ischaemic coma. *Lancet*. 1998;352(9143):1808-12.
5. Bonds BW, Dhanda A, Wade C, Massetti J, Diaz C, Stein DM. Prognostication of Mortality and Long term Functional Outcomes Following Traumatic Brain Injury: Can We Do Better? *J Neurotrauma*. 2015;10.1089/neu.2014.3742.
6. Gobert F, Le Cam P, Guerin C. Buying time to save a life: a 3-month "call in the dark for awareness" : A moral dilemma in predicting consciousness recovery. *Intensive Care Med*. 2016;42(10):1634-6.
7. Harvey D, Butler J, Groves J, Manara A, Menon D, Thomas E, et al. Management of perceived devastating brain injury after hospital admission: a consensus statement from stakeholder professional organizations. *Br J Anaesth*. 2018;120(1):138-45.
8. Rohaut B, Claassen J. Decision making in perceived devastating brain injury: a call to explore the impact of cognitive biases. *Br J Anaesth*. 2018;120(1):5-9.
9. Fischer C, Luaute J, Nemoz C, Morlet D, Kirkorian G, Mauguiere F. Improved prediction of awakening or nonawakening from severe anoxic coma using tree-based classification analysis. *Crit Care Med*. 2006;34(5):1520-4.
10. Kirkegaard H, Soreide E, de Haas I, Pettila V, Taccone FS, Arus U, et al. Targeted Temperature Management for 48 vs 24 Hours and Neurologic Outcome After Out-of-Hospital Cardiac Arrest: A Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2017;318(4):341-50.
11. Faugeras F, Rohaut B, Valente M, Sitt J, Demeret S, Bolgert F, et al. Survival and consciousness recovery are better in the minimally conscious state than in the vegetative state. *Brain Inj*. 2018;32(1):72-7.
12. Luaute J, Maucourt-Boulch D, Tell L, Quelard F, Sarraf T, Iwaz J, et al. Long-term outcomes of chronic minimally conscious and vegetative states. *Neurology*. 2010;75(3):246-52.
13. Leon-Carrion J, van Eeckhout P, Dominguez-Morales Mdel R. The locked-in syndrome: a syndrome looking for a therapy. *Brain Inj*. 2002;16(7):555-69.
14. Grippo A, Carrai R, Scarpino M, Spalletti M, Lanzo G, Cossu C, et al. Neurophysiological prediction of neurological good and poor outcome in post-anoxic coma. *Acta Neurol Scand*. 2017;135(6):641-8.

FROM THE INSIDE



Buying time to save a life: a 3-month “call in the dark for awareness”

A moral dilemma in predicting consciousness recovery

F. Gobert^{1,2*}, P. Le Cam¹ and C. Guérin^{1,2,3}

© 2016 Springer-Verlag Berlin Heidelberg and ESICM

Might the science of prognosis in medicine have a philosophical meaning? In particular what about the neurological prediction of coma recovery, whilst we are trying to analyse a state of consciousness that we can hardly describe as phenomenology and not explain in a classical mechanistic view? Up to what point could the confidence we have in such prognosis—in clear conscience—legitimately modify the future of a piece of the mankind we have in our charge, represented by a single individual destiny? What kind of human decision, imprinted with doubt by nature, can make a hospital bed a transient stage to another step for further life (even in a clinical state we would have refused for ourselves) or a shroud?

We would like to give some clues to thinking about these issues, based on a real clinical situation we met a few months ago in our intensive care unit and whose long-term outcome gave us some insight into this topic.

Amyotrophic lateral sclerosis (ALS), the disease we are dealing with, is one of the most pitiless for a physician. ALS illustrates our constant failure to understand physiopathology and to treat a protracted life-threatening condition. Is it therefore reasonable to propose tracheostomy and prolonged mechanical ventilation in this setting? Tracheostomy is commonly proposed in cases of either complete dependence on noninvasive ventilation (spinal ALS) or interface issues reducing tolerance of noninvasive ventilation (bulbar ALS). A normal cognitive ability and a strong motivation are required and both of them must be consistently verified over time.

A fair attitude consists in honestly presenting the disadvantages of tracheostomy with clear information, which should be adapted to the patient’s social and intellectual background. In some cases, this process could lead one to advise against invasive ventilation. It is yet noteworthy that some physicians, whose first aim is maintaining good overall health (or the perception they have of it) without any disability, adopt an utilitarian position consisting in not proposing tracheostomy at all, even in classical indications.

Admitting this heterogeneous state of medical opinion, what does one do when a patient becomes suddenly unable to confirm a decision he/she had previously accepted? How could we consider the previous acceptance made at the time the patient was fully conscious and competent as long as he/she remains comatose after a severe brain insult? Should we wait until the recovery of full brain function?

This happened to a 30-year-old French man, in whom the spinal form of ALS was diagnosed 3 years ago. He was quadriplegic and had been receiving noninvasive mechanical ventilation for more than 1 year. He always refused to have a tracheostomy. After transient invasive mechanical ventilation for gastrostomy, as he faced death due to acute respiratory failure in the weaning period, he spontaneously announced that he had changed his mind. The tracheostomy surgery was not organised immediately because he chose to wait for another respiratory deterioration. Unfortunately a hypoxic pneumonia occurred nightly at home, with no signs of distress but with cyanosis and coma. He was intubated and transferred to our ICU. The first measurement of oxygen saturation was as low as 50 % and had probably been at that value for many hours before but without cardiac arrest. This rare purely hypoxic coma was associated with atypical leucoencephalopathy on the MRI we performed.

*Correspondence: gobert.flo@gmail.com

¹ Hospices Civils de Lyon, Hôpital de la Croix Rousse, Service de Réanimation Médicale, Lyon, France

Full author information is available at the end of the article

A debate ensued in our medical team. Should we still follow his will to have a tracheostomy? The first consensual decision at this point was to require a complete cognitive and communicative recovery (taking into account the ALS disability). Should we go a step further in the possibility to describe our next strategy to his relatives? We tried to predict the likelihood of awakening by using electrophysiological data. As cortical components of both somesthetic and cognitive auditory evoked potentials (mismatch negativity, MMN) were present, the probability of no awakening was highly unlikely. However, we had no relevant tools to describe the final cognitive status more precisely. After many heated discussions including medical and paramedical teams, family, hospital administration and external expert advice it was agreed that only a more prolonged waiting time would be able to confirm the nature of his recovery. Nonetheless we planned to withdraw futile supportive care after 3 months in the absence of a complete awakening. This strategy was explained to his family (wife and mother) and therefore accepted with their assurance to bring him back home in case of success. This atypical medical situation was debated weekly and the “wait and see” strategy was confirmed weekly.

Progressively the patient arose from coma to a vegetative state after 10 days. One month after the insult, he began to fix his attention in a mirror, which fulfilled the consensual definition of minimally conscious state according to the Coma Recovery Scale-revised. This positive dynamic helped us to stay on course. Finally 2 months after admission, he followed simple commands with functional palpebral muscles (and to a lesser extent with his mouth). As he communicated with a Yes/No code, he was asked whether he maintained his previous advance directives. After few days to think about it, he confirmed his desire to have a tracheostomy. A posteriori, our hazardous strategy was validated by this sole gold standard for prognosis, i.e. the clinical evolution over time.

An 8-month complete hospitalisation was necessary to organise his discharge to home but he was finally able to live with his son and wife while communicating with an eye-tracking system. This communicative strategy was first imprecise because of sedative effects of combined anxiolytic and analgesic drugs. It improved further after visual fixation default related to pregabalin treatment was corrected with the interruption of the medication.

A serious confounding factor in this story consists in the speciality of the senior in charge (a neurologist in this ICU). Despite being in the minority, his knowledge regarding the limits of the prognostic tools and the few clinical clues in favour of a small but relevant clinical improvement together with his hope to optimize future

communications using a brain–computer interface have given some consistency in a 3-month-long “call in the dark for awareness”.

Overall, this medical story has nothing especially new per se. We have used the available neurological prognosis factors and considered their limits. The most questionable aspects of our strategy consist in the difficult medical context, which would have led many caregivers to refuse prolonging such a disabled life. This is usually based on two reasonable opinions: (1) everyone’s personal projection in such a situation, and (2) the anticipated suffering of the close family. Our sole objection for not following this position consisted in our aim to respect the patient’s free will, as expressed voluntarily in advance directives. Even if tracheostomy is not actually recommended and proposed everywhere, a young motivated patient remains the only tolerable indication. In an ethical view based upon equity, neither ALS nor a reversible coma could release a medical team from respecting the patient’s choice.

Nonetheless, the utilitarian proposal previously enounced was regularly opposed in the ethical discussion. Such a justification might be emphasized now. From an individual point of view, even if it seemed to have been the final result of a free-will decision, one may wonder whether this tracheostomy was a good alternative for this patient. Was the limited functional outcome we could merely offer to him a self-sufficient reason for the psychological harm his family had to support in waiting for his awakening and in further postponing an ineluctable loss? Even for his own person, was it fully legitimate to provide his conscience a way to avoid a necessary face to face with death? At an ultimate point, why should we help him maintaining a chimeric instinct of individual perpetuation?

Yet, at the date of the critical choice, we assumed not to defend such a position, which could have led one to cast some doubt on the accepted (but voluntarily restricted) indications of tracheostomy in ALS. As such pains are intrinsic to all other similar conditions, we chose to base our reasoning on the relative value of his previous clinical status and not on an absolute idea of what the good would be here. We decided to respect the patient’s will, with the only hope that, instead of doing anything good, we still let him choose through coma what he thought to be the less bad for himself.

“But what is the cost we could accept?” may ask both society and institutions. Indeed, a larger population-scaled point of view forced us to consider that one ICU bed was being occupied for so long in order to maintain the hypothetical hope of a low quality of life. The “next-patient” way of thinking drove us to imagine the theoretical possibility of 100 % of miracle-waiting patients in

every bed at the same time. According to this *reductio ad absurdum*, it might lead us to refuse some cases with far better prognosis.

These arguments shall yet not be applied to such individual matters of life or death. Firstly, all the expected terms (ALS, young patient with a previous opinion in favour of tracheostomy, hypoxic coma with no cardiac arrest, presence of both somatosensory evoked potentials (N20) and MMN) are rare enough to change bed management. Secondly, we did not choose a hopeless neurophysiological pattern of coma to wait for a miracle. We simply assumed to confirm in a very particular situation that awareness is about to reappear if MMN is present.

Nonetheless, a distributive mindset implied the need to calculate the economic cost of such a management, first in ICU, then at home, with at least thousands of euros spent. Any ethical decision could then be rather taken according to an epicurean *metriopathia*, balancing the population's sufferings we could have avoided through public health care programs with the cost of one individual care.

We decided to not answer these questions, just because this has already been done. It was done at the very onset of intensive care medicine when home-care networks were institutionally organized to manage respiratory failure in the long term. In a way, every chronically mechanically ventilated patient is in such a situation: a particular and extreme disability, for which our modern society boasted about caring anyway. According to Leonetti's law, in France such an economic justification is not an argument that can be used for limitation of care processes. The French Intensive Care Society's (SRLF) ethical

guidelines consider this point to be regarded beneath the individual interest of the patient. As we assumed these questions to be politically resolved (in our age, but not for ever), we simply tried to maintain this specific case using the very same reasoning as for every other patient, in spite of coma and ALS. Our decision had no ambition of jurisprudence. But we assumed that such an extreme illustration could give new insights into such dramatic debates about what we have to fight for.

In other words, after such an experience, every author would be committed to take exactly the same decision if this particular case arose again. But we would humbly say that, even with such a cautious and individually driven attitude, we are still not able to respond to the following questions: in waiting or stopping patient management are we really reading the future in our medical devices? Or are we just writing ourselves the end of the story, in choosing one of these two opposite actions?

Author details

¹ Hospices Civils de Lyon, Hôpital de la Croix Rousse, Service de Réanimation Médicale, Lyon, France. ² Université Claude Bernard Lyon 1, Villeurbanne, France. ³ INSERM 955 Equipe 13, Créteil, France.

Acknowledgments

The authors would like to thank Prof. J. Luauté for his precious advice during the management of this patient, Dr. Maité Castro for her analysis of the MMN data and Dr. Nathalie André-Obadia for her help in the neurophysiological process.

Compliance with ethical standards

Conflicts of interest

On behalf of all authors, the corresponding author states that there is no conflict of interest.