

L'accès à la conscience

Stanislas Dehaene
Chaire de Psychologie Cognitive Expérimentale

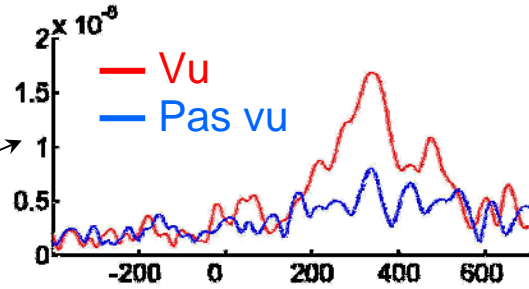
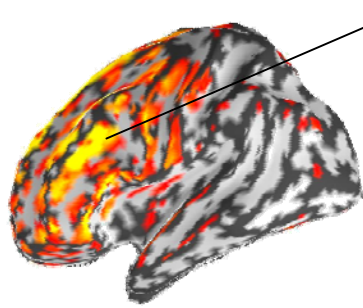
Cours

Applications cliniques:

**Patients frontaux, coma et
patients non-communicants**

Traitement conscient et réseaux corticaux distribués impliquant le cortex préfrontal

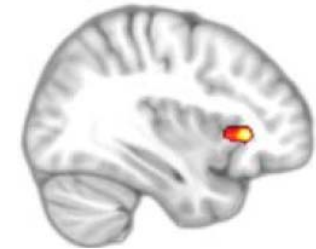
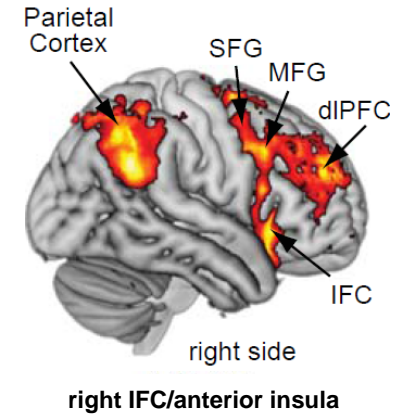
Perception consciente
versus
clignement attentionnel



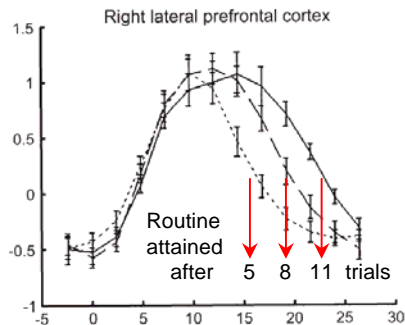
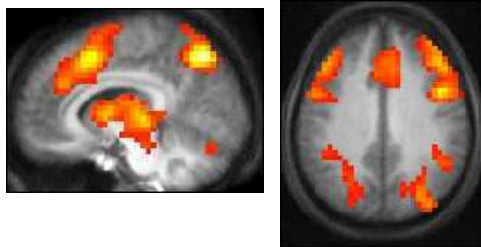
Sergent et al.
(*Nature Neuroscience*, 2006)

Contrôle conscient
versus
Contrôle non-conscient

Van Gaal et al.
(*J Neuroscience*, 2010)

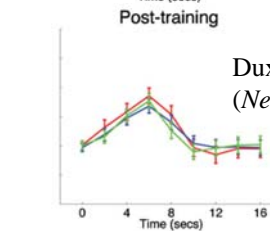
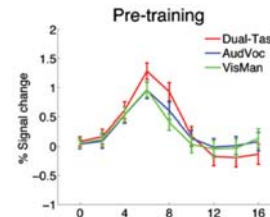


Tâche d'exploration
versus tâche de routine



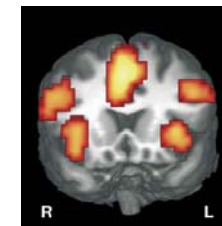
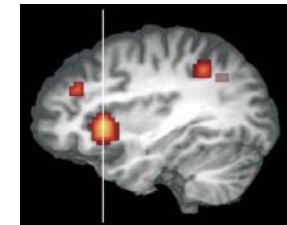
Landmann et al.
(*Cerebral Cortex*, 2006)

Tâche nouvelle
versus
tâche bien entraînée



Dux et al.
(*Neuron*, 2009)

Erreurs
ou conflits cognitifs

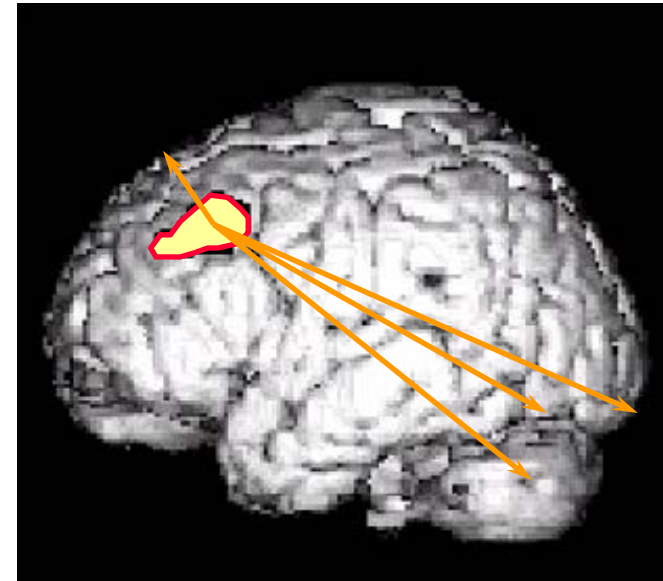
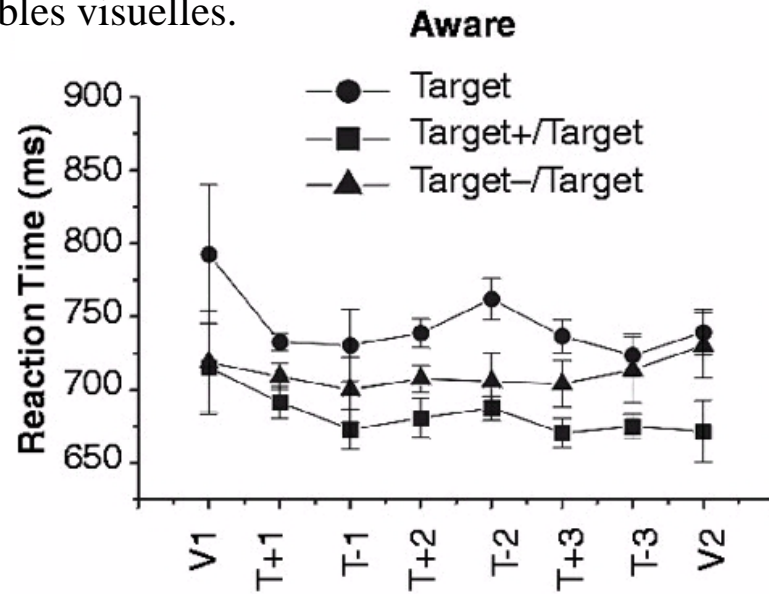


Klein et al. (*Neuroimage*, 2007)

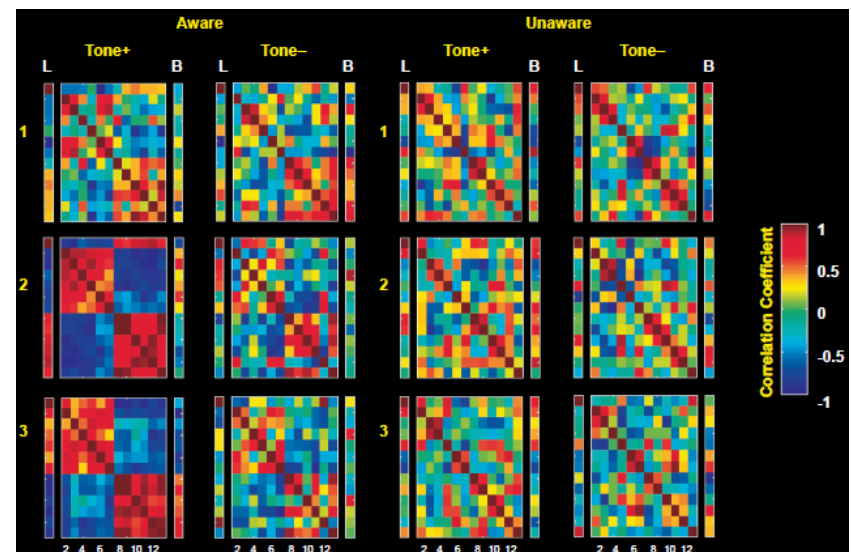
Rôle des interactions avec le cortex préfrontal dans la prise de conscience d'une règle

McIntosh, Rajah & Lobaugh (1999) *Science*, 284, 1531

Les sujets répondent à des cibles visuelles, en présence de sons dont ils ne sont pas informés de la pertinence. Seul un sous-groupe de sujets prend conscience de la relation systématique entre certains sons et les cibles visuelles.

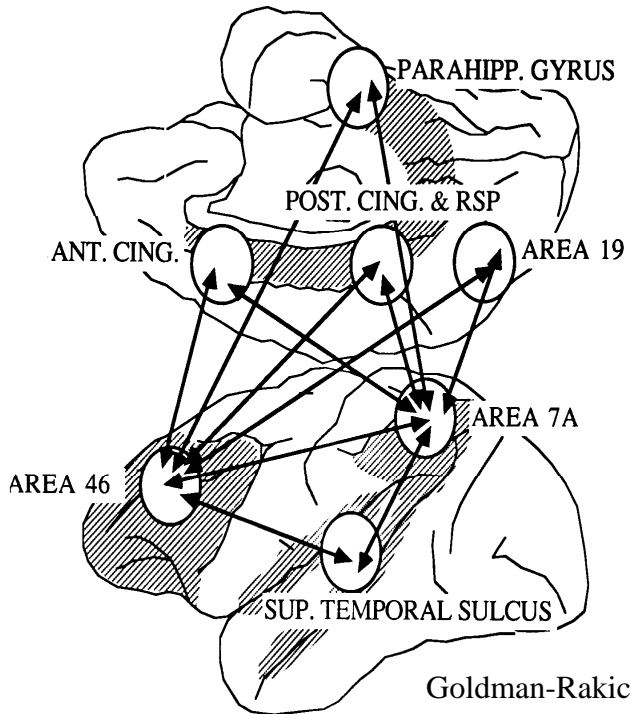
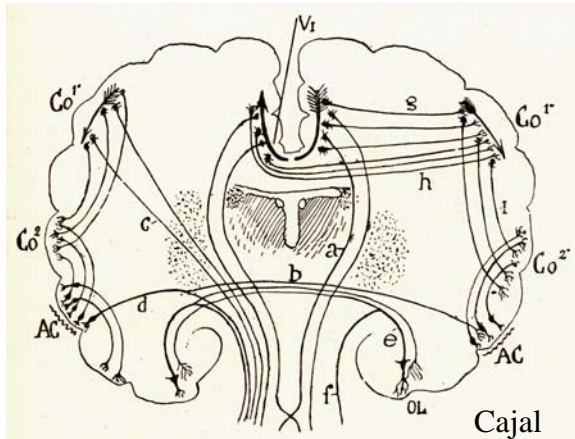


Seuls ces sujets montrent une augmentation de l'activation aux sons dans le cortex préfrontal dorsolatéral gauche. La connectivité fonctionnelle augmente entre cette région et d'autres régions distantes (occipitales, temporales, cingulaires et du cervelet).

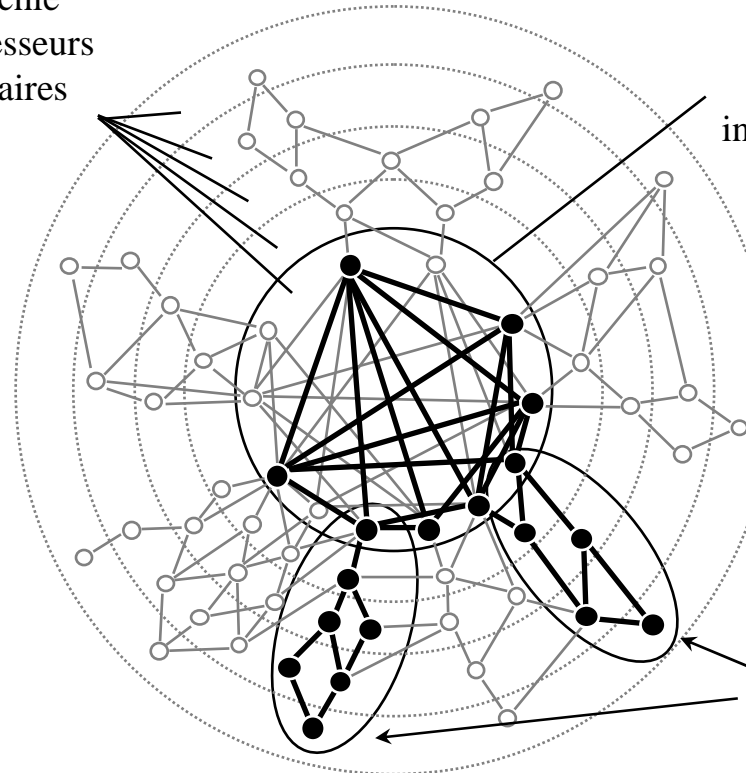


L'espace de travail *neuronal* global (GNW)

Dehaene, Kerszberg & Changeux, *PNAS* 1998; Dehaene & Changeux *PLOS Biology* 2005



hiérarchie
de processeurs
modulaires



Processeurs
« centraux »
à forte
interconnection

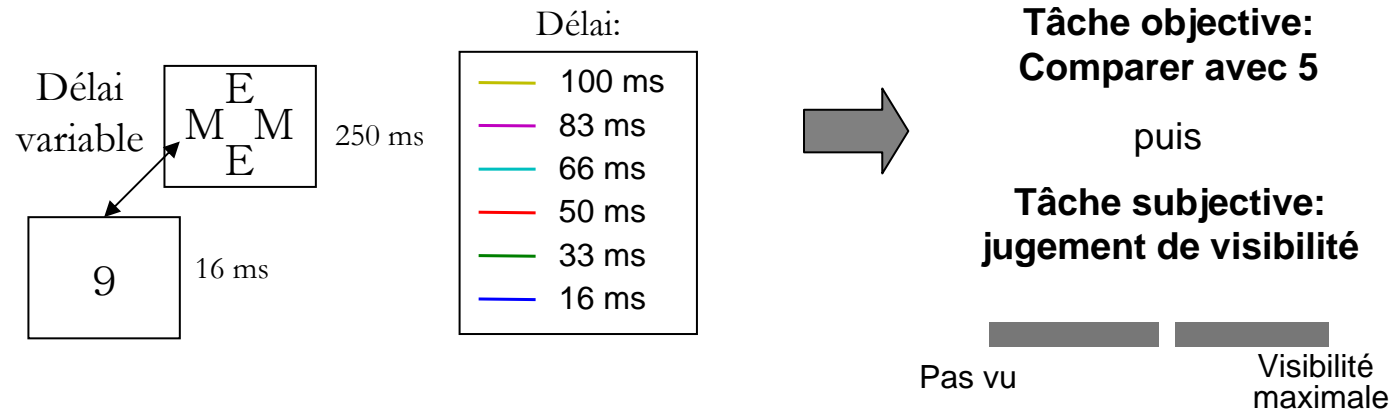
Processeurs
périphériques
mobilisés
par la tâche

Une distinction fondamentale:

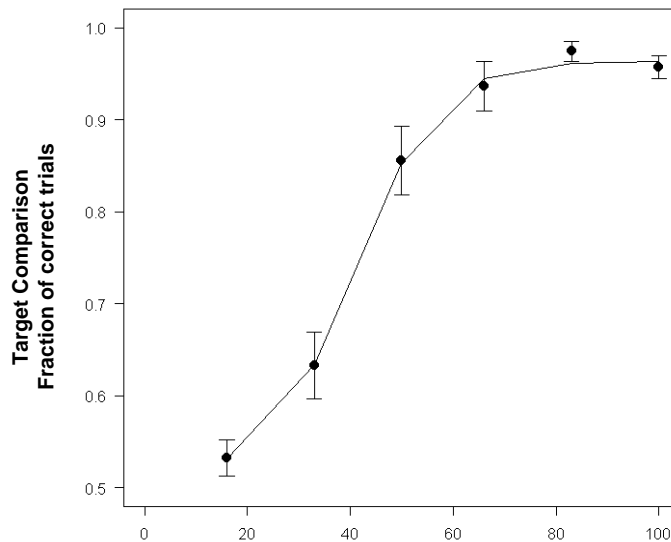
- Le contenu de la conscience (*accès conscient*) déterminé par l'activité corrélée de représentations au sein du « workspace »
- L'état de conscience (*vigilance*) déterminé par les projections ascendantes diffuses du tronc cérébral et du thalamus

Chez l'homme, les potentiels évoqués permettent de suivre l'accès à la conscience au cours du masquage

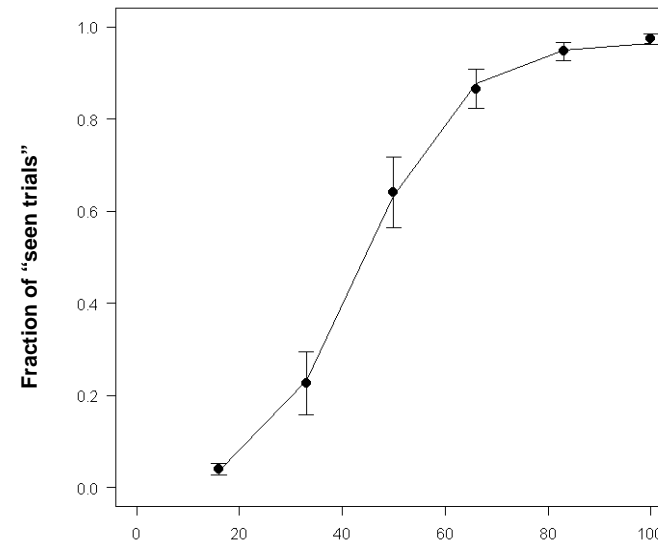
Del Cul, A., Baillet, S., & Dehaene, S. (2007). Brain dynamics underlying the nonlinear threshold for access to consciousness. *PLoS Biol*, 5(10), e260.



Performance objective

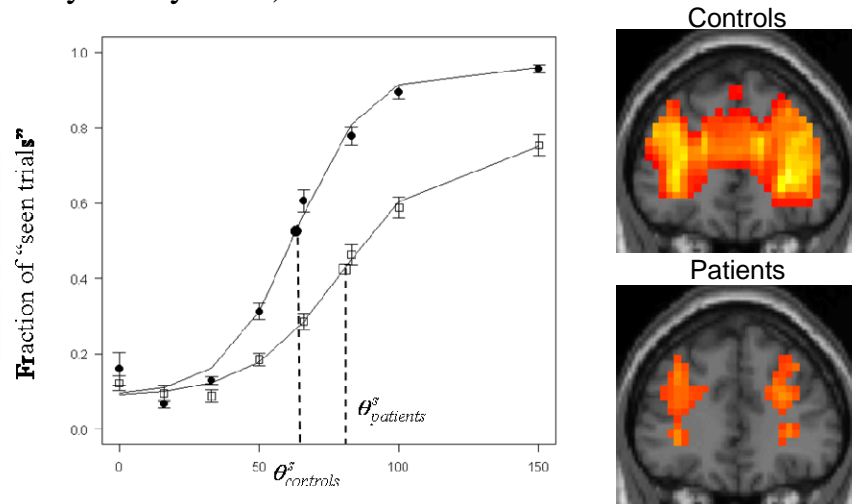


Visibilité subjective

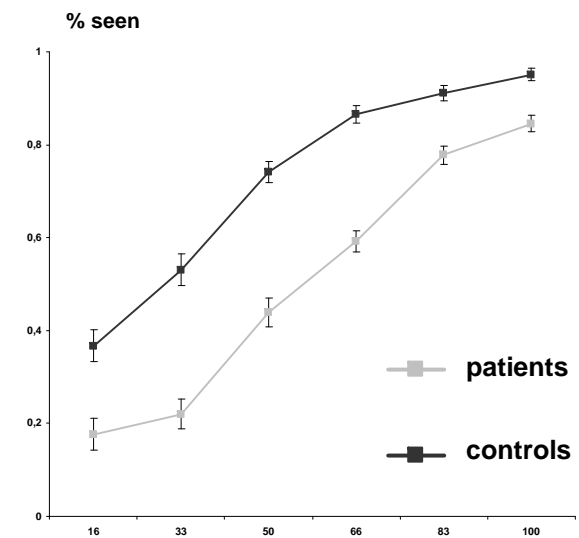


La mesure subjective met en évidence des déficits d'accès à la conscience dans diverses pathologies

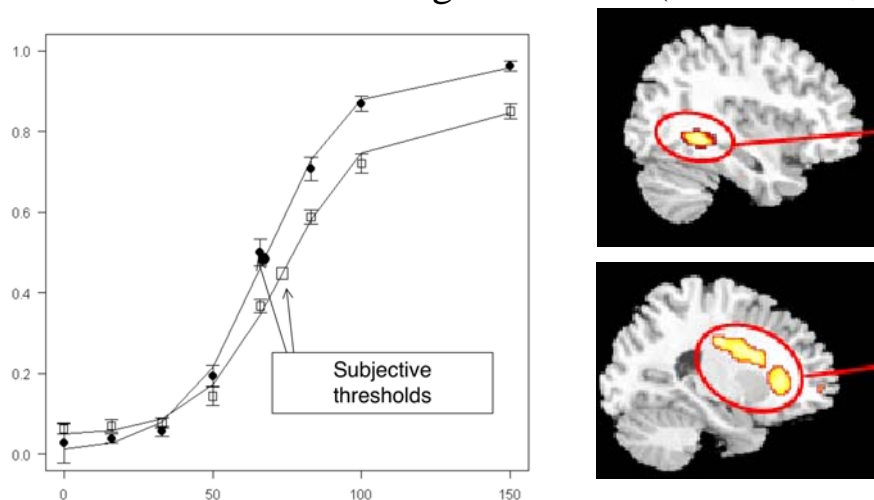
La schizophrénie (Del Cul, Dehaene & Leboyer, Arch Gen Psychiatry 2006)



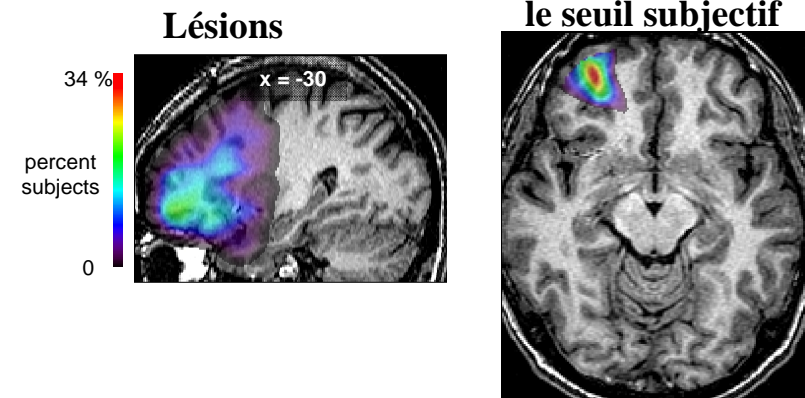
Les lésions frontales, où le seuil corrèle avec l'atteinte du cortex frontopolaire (Del Cul, Slachevsky & Dehaene, *Brain* 2009)



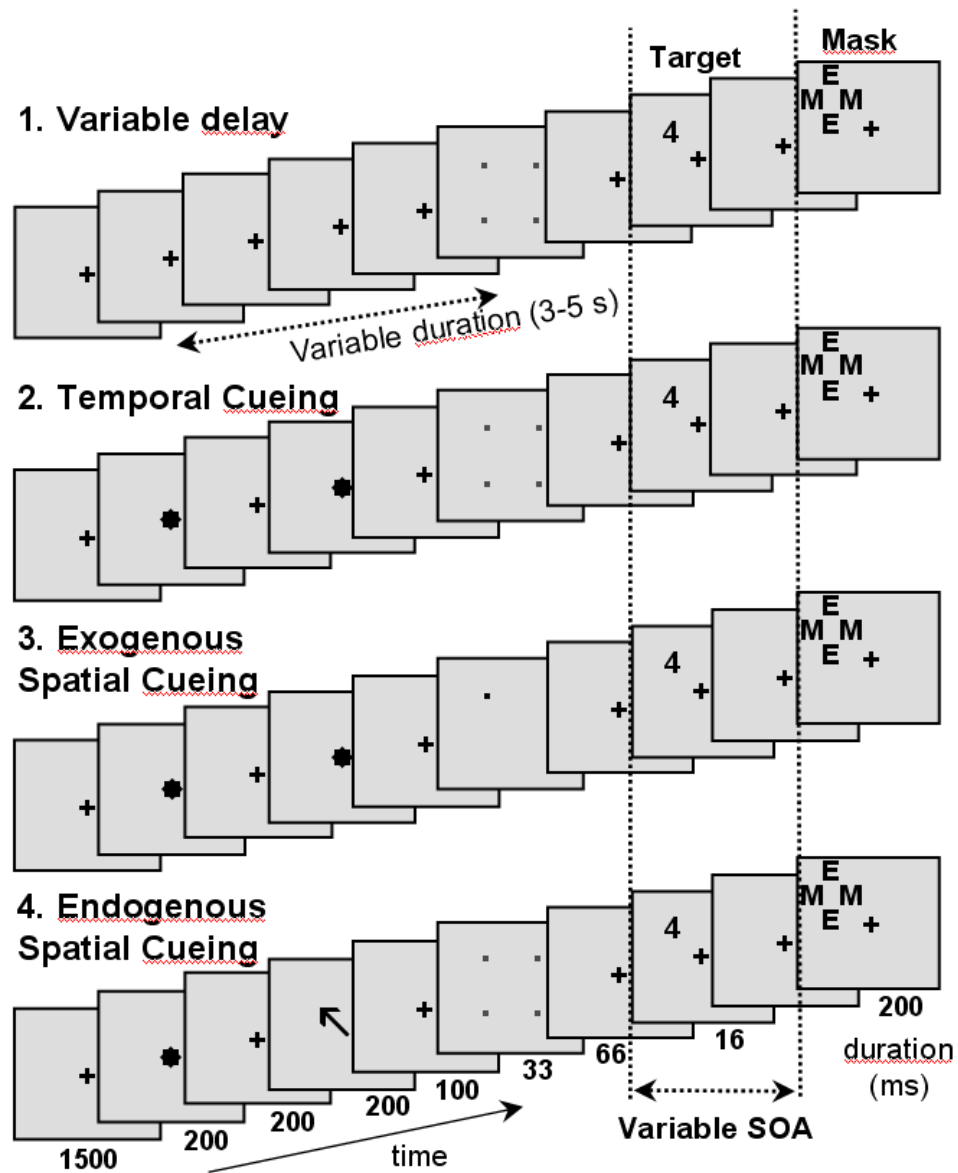
La sclérose en plaque, où le seuil subjective corrèle avec l'atteinte précoce de faisceaux à longue distance (Reuter et al., 2007)



Corrélation avec le seuil subjectif



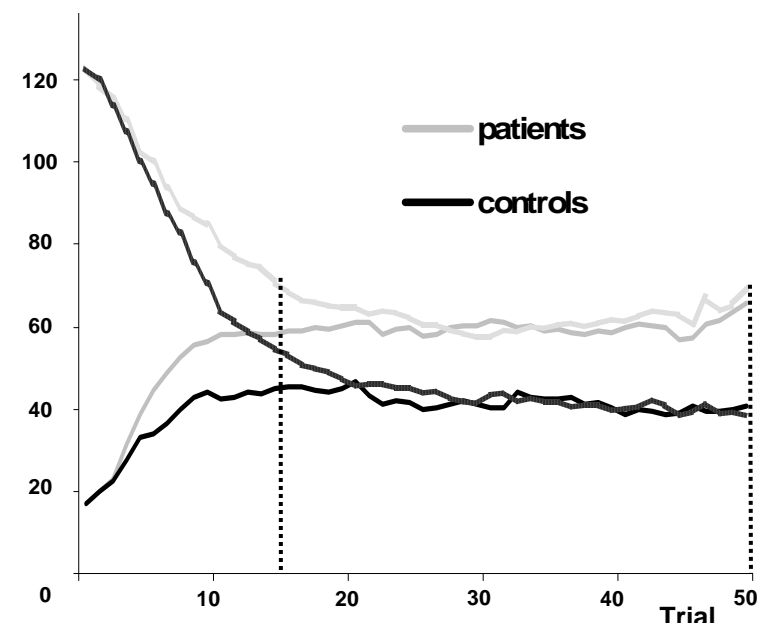
Mesure du seuil de conscience chez les patients frontaux dans plusieurs conditions d'attention



Le modèle GNW prédit que les patients frontaux devraient avoir un seuil anormalement élevé d'accès à la conscience dans le masquage.

Il faut cependant exclure la possibilité d'anomalies de l'attention spatiale et temporelle.

Utilisation d'une échelle pour identifier rapidement le seuil dans chaque condition.



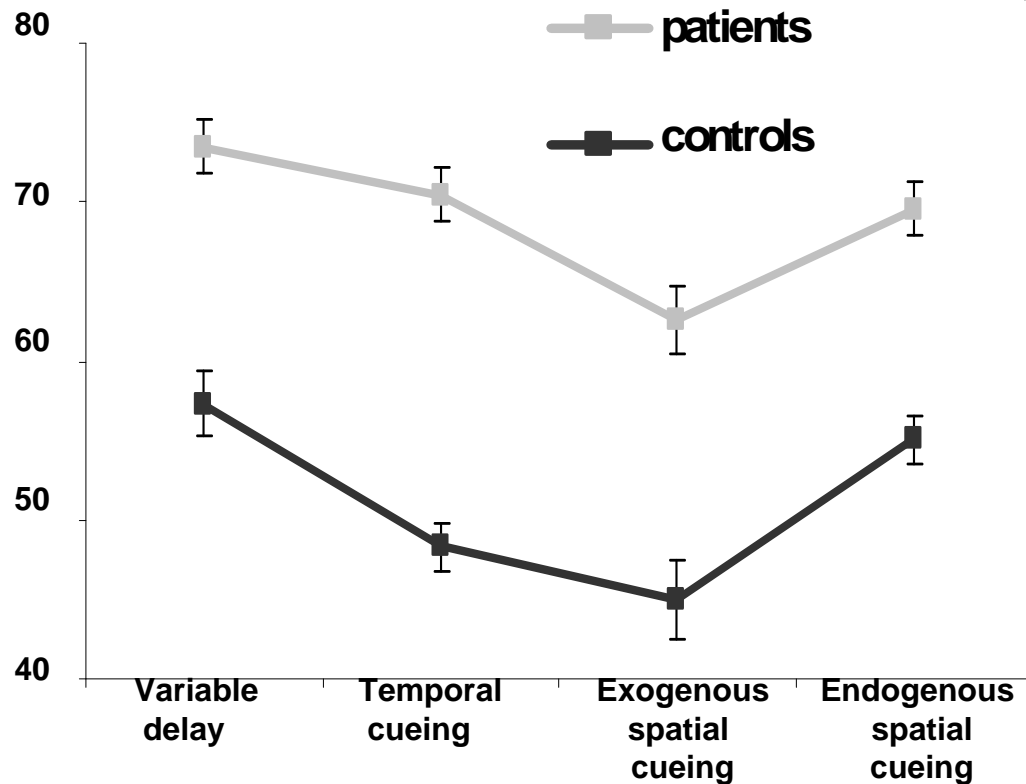
Mesure du seuil de conscience chez les patients frontaux dans plusieurs conditions d'attention

-Le seuil est effectivement plus élevé chez les patients que chez les contrôles

-L'effet est additif avec les effets de l'attention

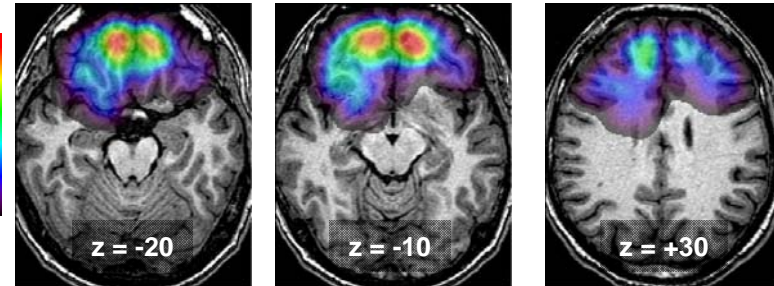
-Il corrèle particulièrement avec les lésions du cortex fronto-polaire

threshold (ms)

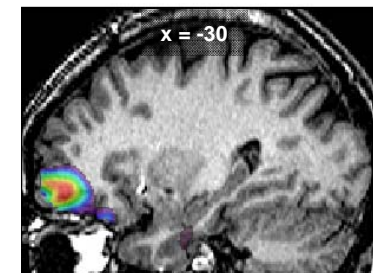
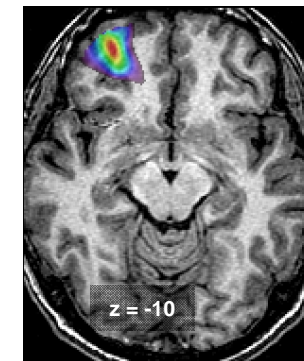


Distribution des lésions

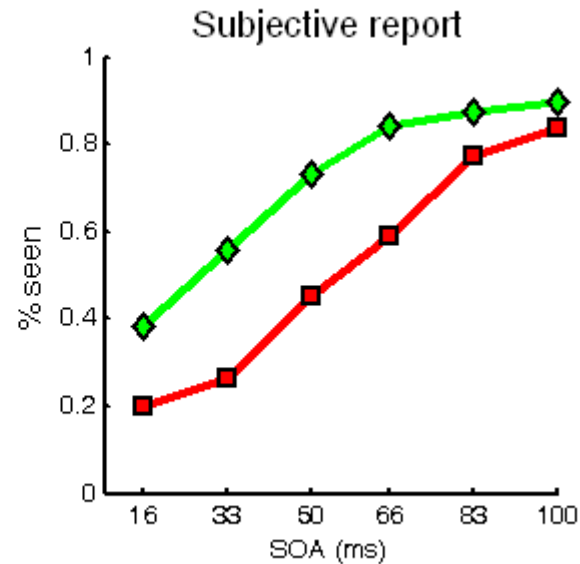
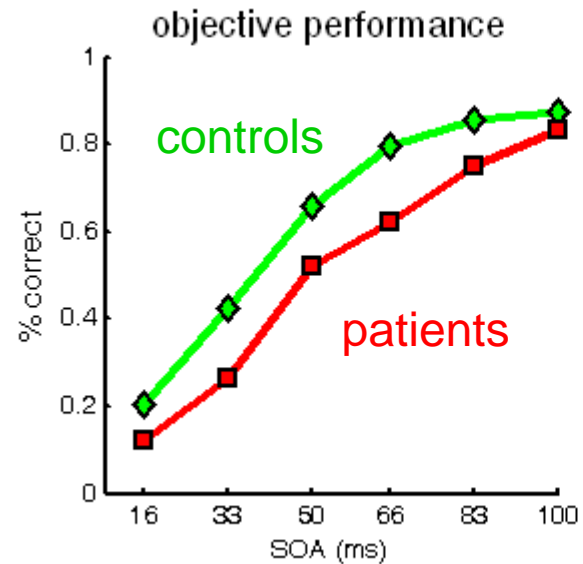
34 %
percent
subjects
0



Pic de corrélation des lésions avec le seuil de masquage

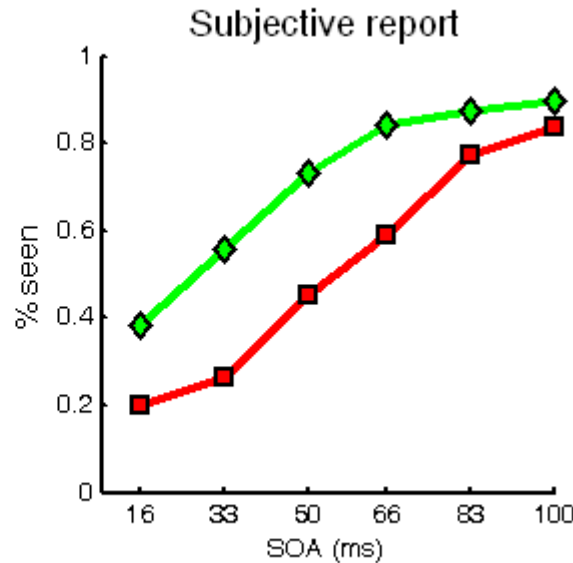
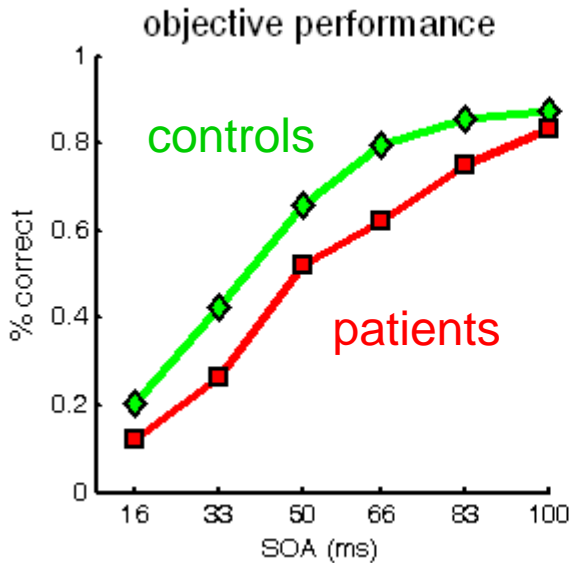


Dissociation partielle entre performance objective et rapport subjectif

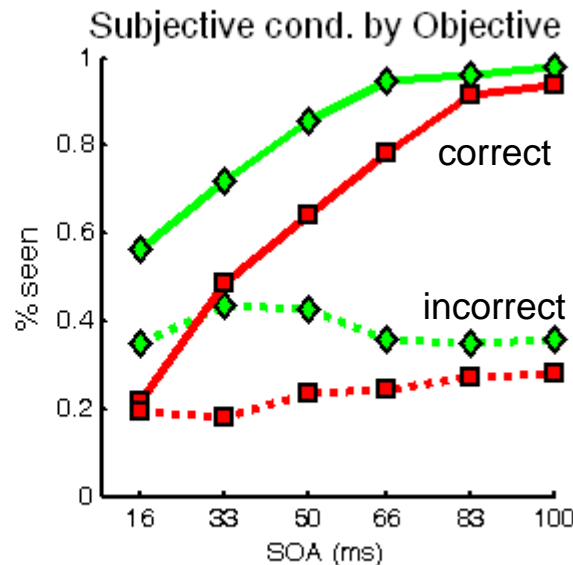
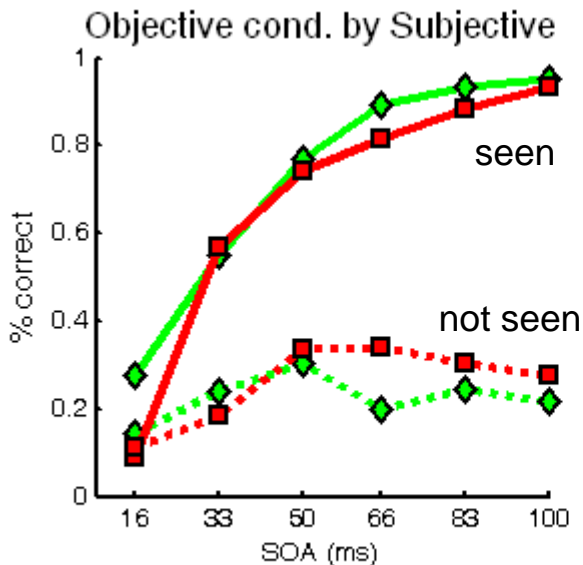


Les lésions frontales affectent les deux mesures

Dissociation partielle entre performance objective et rapport subjectif



Les lésions frontales affectent les deux mesures



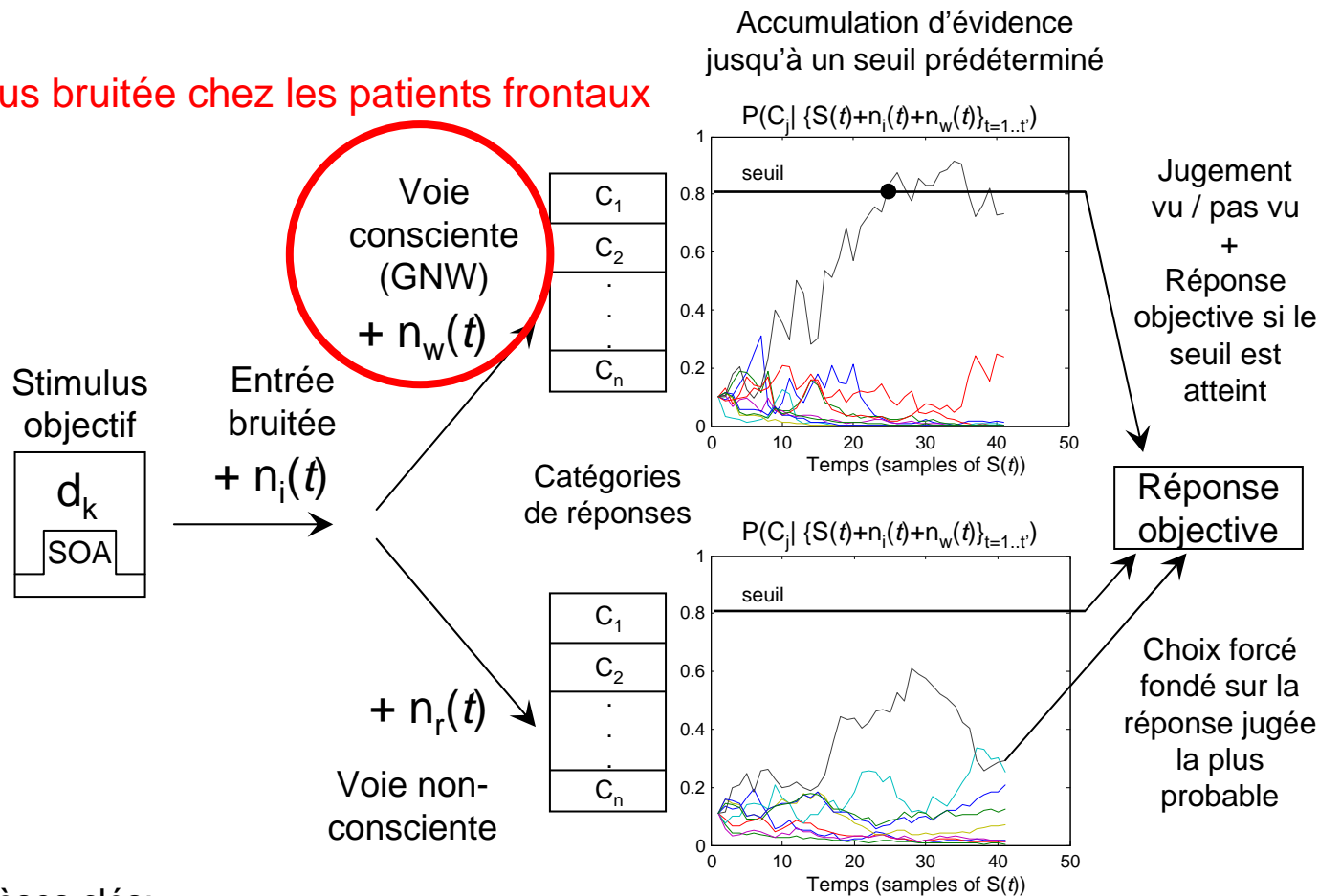
Toutefois, la performance objective est **normale** lorsque l'on trie les essais selon la performance subjective

→ Seul l'accès à une voie supérieure de traitement est détérioré

→ Le traitement non-conscient est intact

Un modèle mathématique à deux voies pour la détection du signal

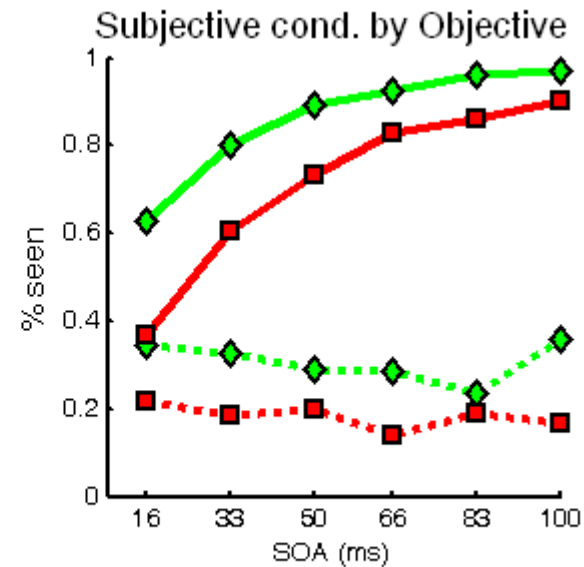
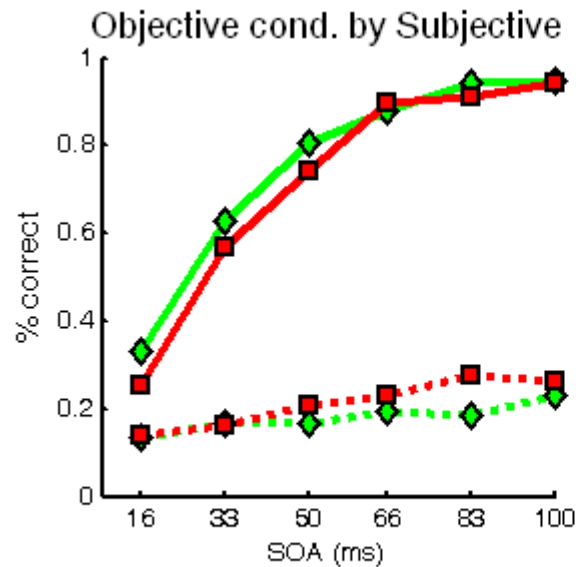
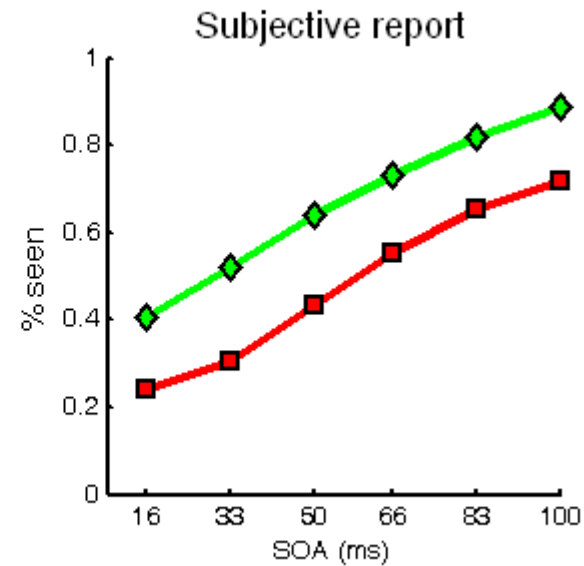
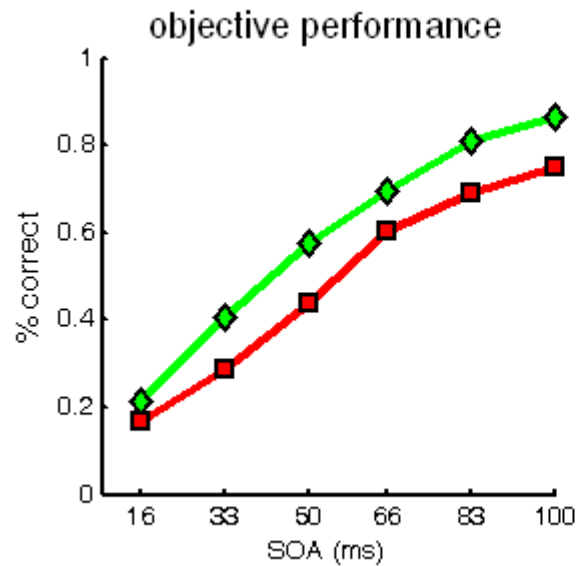
Plus bruitée chez les patients frontaux



Trois hypothèses clés:

1. **Accumulation d'évidence** qui s'effectue en parallèle dans deux routes avec niveaux de bruit distincts.
2. **Le niveau inférieur est continu et « Bayésien »**: si le seuil n'est pas atteint, une réponse « à choix forcé » est émise en choisissant la réponse la plus probable en fonction des entrées.
3. **Le niveau supérieur est tout-ou-rien**: s'il atteint son seuil, une réponse « vu » est émise, sinon les données accumulées ne sont pas utilisées.

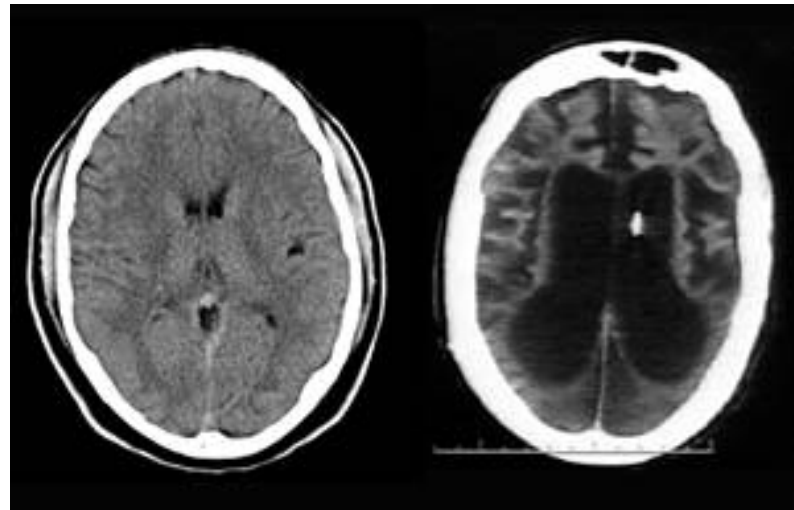
Simulation des résultats expérimentaux



Vers des applications médicales des signatures de la conscience?

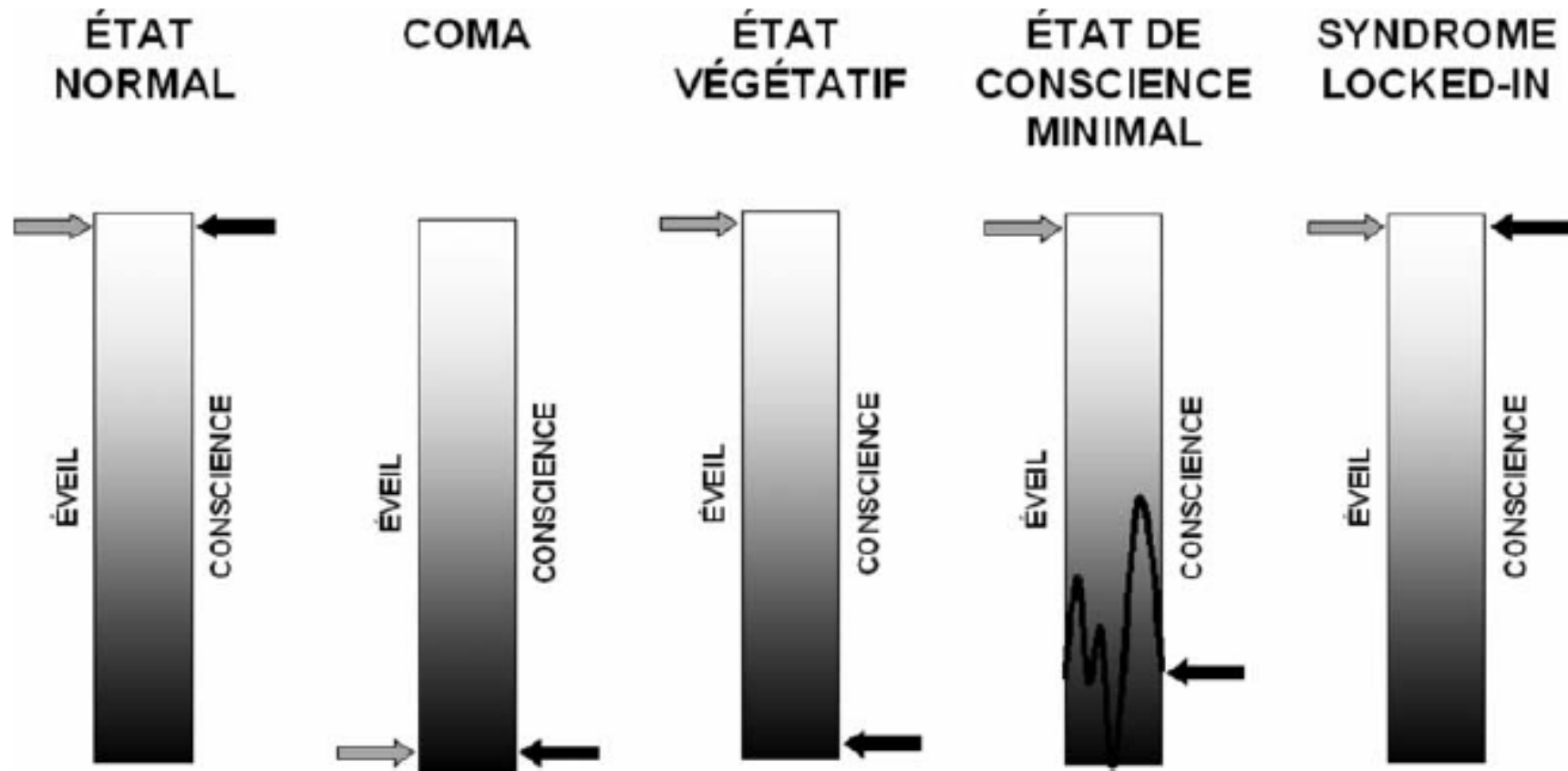
Mieux comprendre les bases cérébrales de la conscience pourrait conduire à :

- Mieux prédire la sortie du **coma** : décès, état végétatif, ou état conscient, avec ou sans séquelles importantes
- Mieux comprendre la frontière entre **état végétatif**, état minimalement conscient, état « d'enfermement » (« locked-in »)



Cas de Terri Schiavo

Une distinction fondamentale entre l'éveil (*wakefulness* ou *vigilance*) et la conscience (*awereness* ou *consciousness*)



Caractéristiques de différents états de conscience altérée

État	Critères diagnostique	EEG	FDG-PET
Mort cérébrale	absence d'éveil absence de conscience absence de fonctions respiratoires perte des réflexes du tronc cérébral	isoélectrique	aucune activité
Coma	absence d'éveil absence de conscience fonction respiratoire variable présence variable des réflexes du tronc cérébral aucune production de sons	ralentissement généralisé important	40 à 50 % diminution
État végétatif	éveil (ouverture spontanée des yeux) absence de conscience souvent fonction respiratoire préservée préservation des réflexes du tronc cérébral parfois verbalisations non significatives	ralentissement généralisé important	50 à 60 % diminution (zones associatives)
État de conscience minimale	éveil (ouverture spontanée des yeux) conscience minimale (réponse inconsistante à un ordre verbal) fonction respiratoire préservée préservation des réflexes du tronc cérébral verbalisations possibles mais élémentaires	ralentissement généralisé	20 à 40 % diminution
Locked-in syndrome	éveil (ouverture spontanée des yeux) conscient (communication par mouvements des yeux) souvent fonction respiratoire préservée préservation des réflexes du tronc cérébral verbalisations impossibles (anarthrie) tétraplégie	normal	activité normale

« Après avoir exclu une dépression des fonctions cérébrales par des substances pharmacologiques ou toxiques ou par une hypothermie, un diagnostic définitif peut être établi après une période de 6 à 24 heures. »

Lésions = soit lésions diffuses et bilatérales du cortex cérébral, soit lésion de la substance réticulée du tronc cérébral.

Lésions = soit atteinte globale du cortex ou de la matière blanche, soit lésion thalamique bilatérale avec préservation de la substance réticulée

Lésions = soit atteinte globale du cortex ou de la matière blanche, soit lésion thalamique bilatérale avec préservation de la substance réticulée

Lésion du tronc cérébral, le plus souvent au niveau de la protubérance, avec préservation de la substance réticulée.

Version Française de la CRS-R (*Coma Recovery Scale - Revised*)

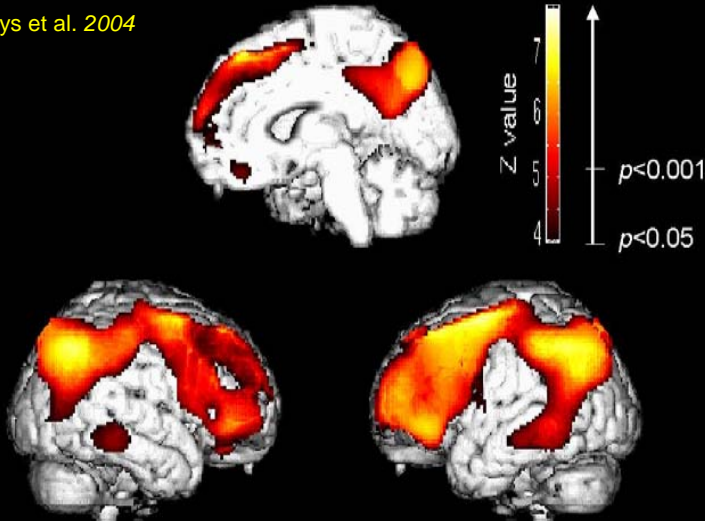
- **Fonction auditive**
 - 4 – Mouvements systématiques sur demande
 - 3 – Mouvements reproductibles sur demande
 - 2 – Localisation des sons
 - 1 – Réflexe de sursaut au bruit
 - 0 – Néant
- **Fonction visuelle**
 - 5 – Reconnaissance des objets
 - 4 – Localisation des objets : atteinte
 - 3 – Poursuite visuelle
 - 2 – Fixation
 - 1 – Réflexe de clignement à la menace
 - 0 – Néant
- **Fonction motrice**
 - 6 – Utilisation fonctionnelle des objets
 - 5 – Réaction motrice automatique
 - 4 – Manipulation d'objets
 - 3 – Localisation des stimulations nociceptives
 - 2 – Flexion en retrait
 - 1 – Posture anormale stéréotypée
 - 0 – Néant/Paralysie flasque
- **Fonction oromotrice/verbale**
 - 3 – Verbalisation intelligible
 - 2 – Vocalisation/Mouvements oraux
 - 1 – Réflexes oraux
 - 0 – Néant
- **Communication**
 - 2 – Fonctionnelle : précise
 - 1 – Non fonctionnelle : intentionnelle
 - 0 – Néant
- **Éveil**
 - 3 – Attention
 - 2 – Ouverture des yeux sans stimulation
 - 1 – Ouverture des yeux avec stimulation
 - 0 – Aucun éveil

Les observations en rouge suggèrent un état de conscience minimale.

Le métabolisme des réseaux pariéto-frontaux est également un marqueur de l'état de conscience

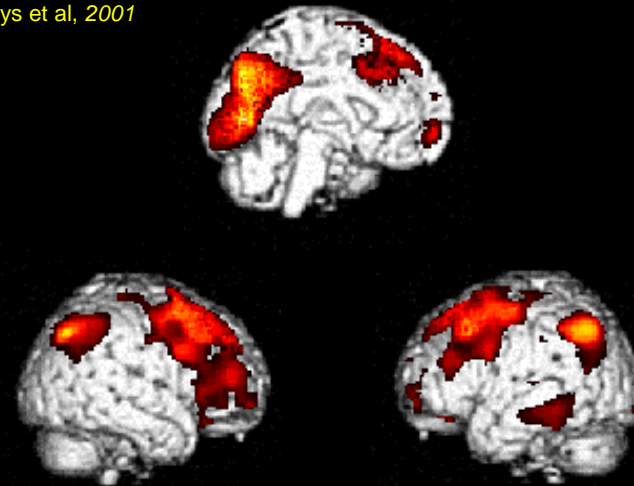
VEGETATIVE STATE

Laureys et al. 2004



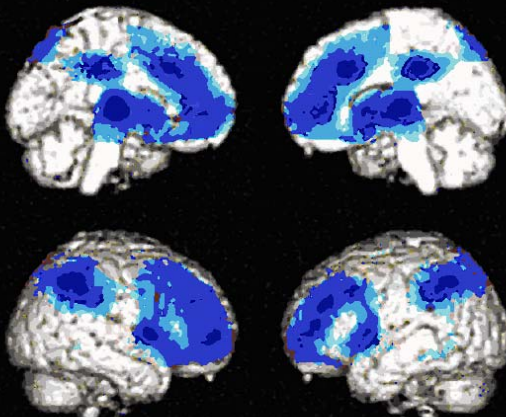
COMA

Laureys et al. 2001



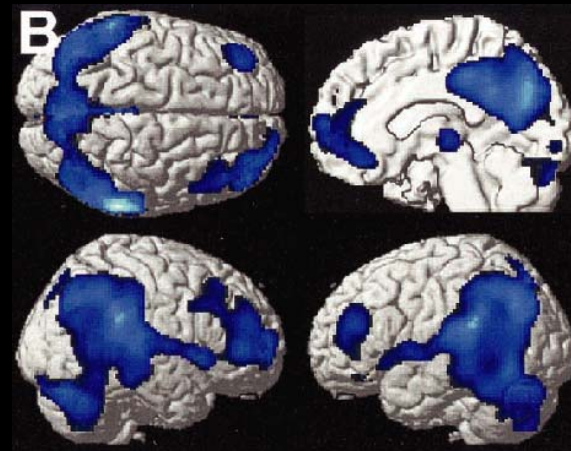
SLOW WAVE SLEEP

Maquet, Laureys Peigneux et al. 2004



GENERAL ANESTHESIA

Kaisti et al. 2002



Courtesy of Steven Laureys

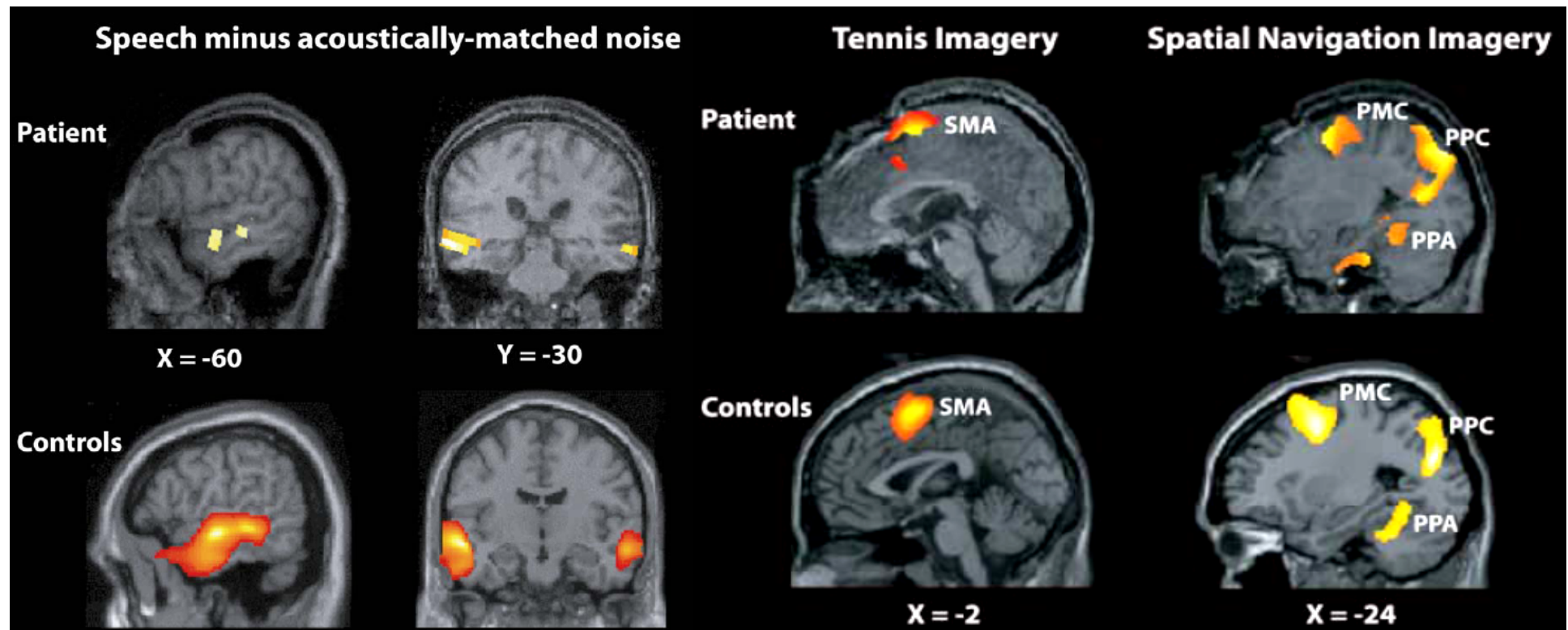
Détecter une conscience résiduelle par imagerie cérébrale

Detecting Awareness in the Vegetative State

Adrian M. Owen,^{1*} Martin R. Coleman,² Melanie Boly,³ Matthew H. Davis,¹ Steven Laureys,³ John D. Pickard²

8 SEPTEMBER 2006 VOL 313 SCIENCE www.sciencemag.org

- Détection d'une activité cérébrale structurée chez un patient en état végétatif apparent.
- Il s'agirait donc d'un locked-in » cortical



Martin M. Monti, Ph.D., Audrey Vanhaudenhuyse, M.Sc., Martin R. Coleman, Ph.D., Melanie Boly, M.D.,
John D. Pickard, F.R.C.S., F.Med.Sci., Luaba Tshibanda, M.D., Adrian M. Owen, Ph.D., and Steven Laureys, M.D., Ph.D.

Instructions:

-Simuler mentalement un service de tennis

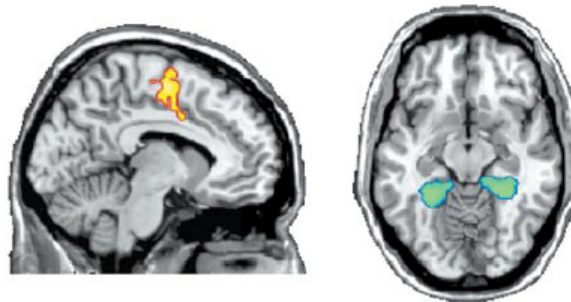
-Imaginer une promenade dans un lieu connu

5 alternances de 30 secondes 'on' (annoncées par le mot 'tennis' ou 'navigation') et de 30 secondes 'off' annoncées par le mot 'relax'

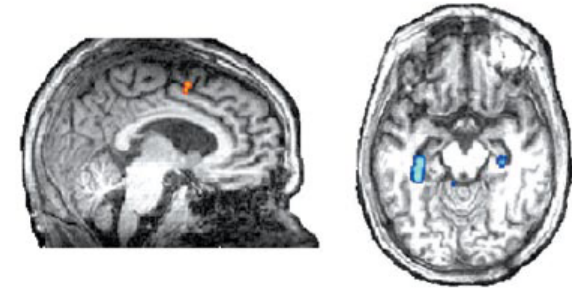
Sur 54 patients (23 végétatifs, 31 minimalement conscients), 5 montrent des signes de contrôle volontaire

4 étaient classifiés comme végétatifs et, même après l'IRM, un test intensif ne montre de signes de conscience que chez 2 d'entre eux.

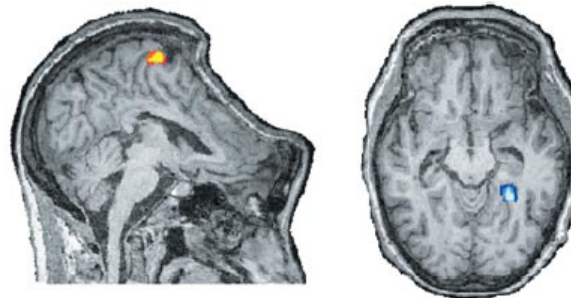
A Healthy Controls



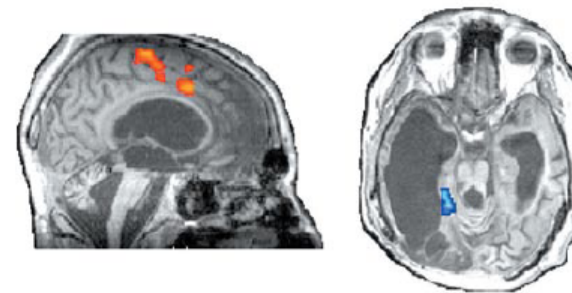
B Patient 54



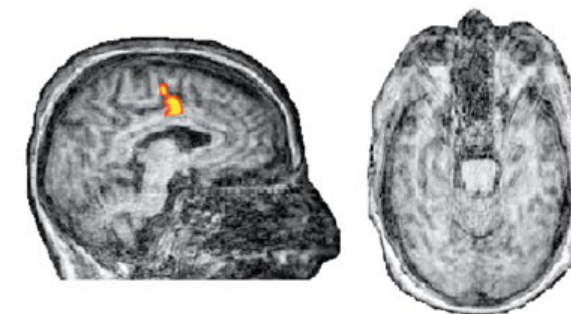
C Patient 4



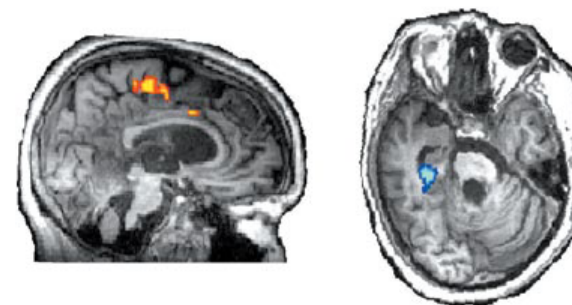
D Patient 23



E Patient 6



F Patient 22



Martin M. Monti, Ph.D., Audrey Vanhaudenhuyse, M.Sc., Martin R. Coleman, Ph.D., Melanie Boly, M.D.,
John D. Pickard, F.R.C.S., F.Med.Sci., Luaba Tshibanda, M.D., Adrian M. Owen, Ph.D., and Steven Laureys, M.D., Ph.D.

Réponse à des questions
par imagerie cérébrale

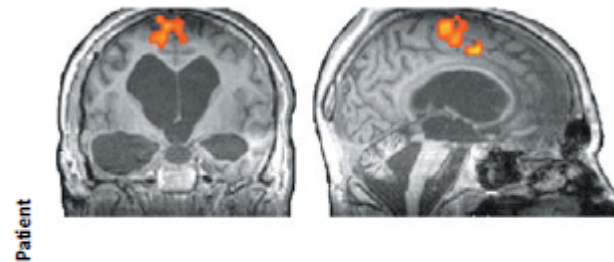
« Si vous souhaitez
répondre oui, simuler le
tennis, sinon naviguez
mentalement »

5 alternances de 30
secondes 'on' (annoncées
par le mot 'answer') et de
30 secondes 'off'
annoncées par le mot
'relax'

Test réalisé chez 16
témoins (48 questions,
100% de classifications
correctes), et un seul
patient (5 réponses
correctes, une absence de
réponse)

Patient 23

A "Is your father's name Alexander?" "Yes" response with the use of motor imagery

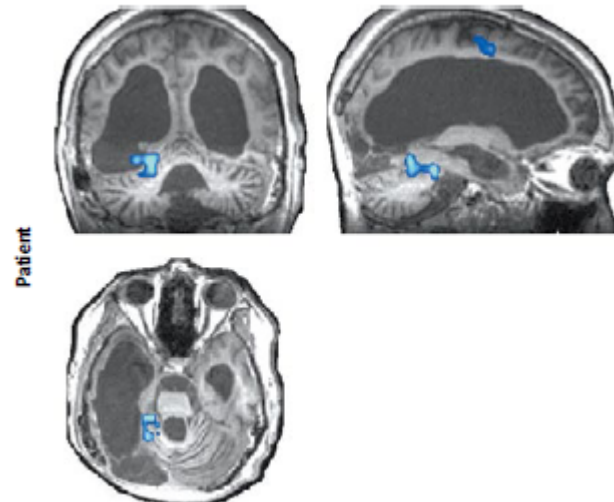


Sujet témoin

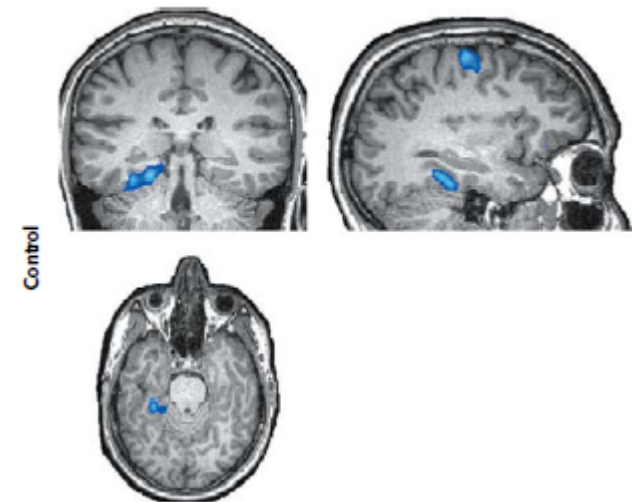
B "Do you have any brothers?" "Yes" response with the use of motor imagery



C "Is your father's name Thomas?" "No" response with the use of spatial imagery



D "Do you have any sisters?" "No" response with the use of spatial imagery



L'intérêt des potentiels évoqués cognitifs

Kane NM, Curry SH, Butler SR, Cummins BH. Electrophysiological indicator of awakening from coma. Lancet 1993;341:688.

Predictive value of sensory and cognitive evoked potentials for awakening from coma

Catherine Fischer, MD; Jacques Luauté, MD; Patrice Adeleine, PhD; and Dominique Morlet, PhD

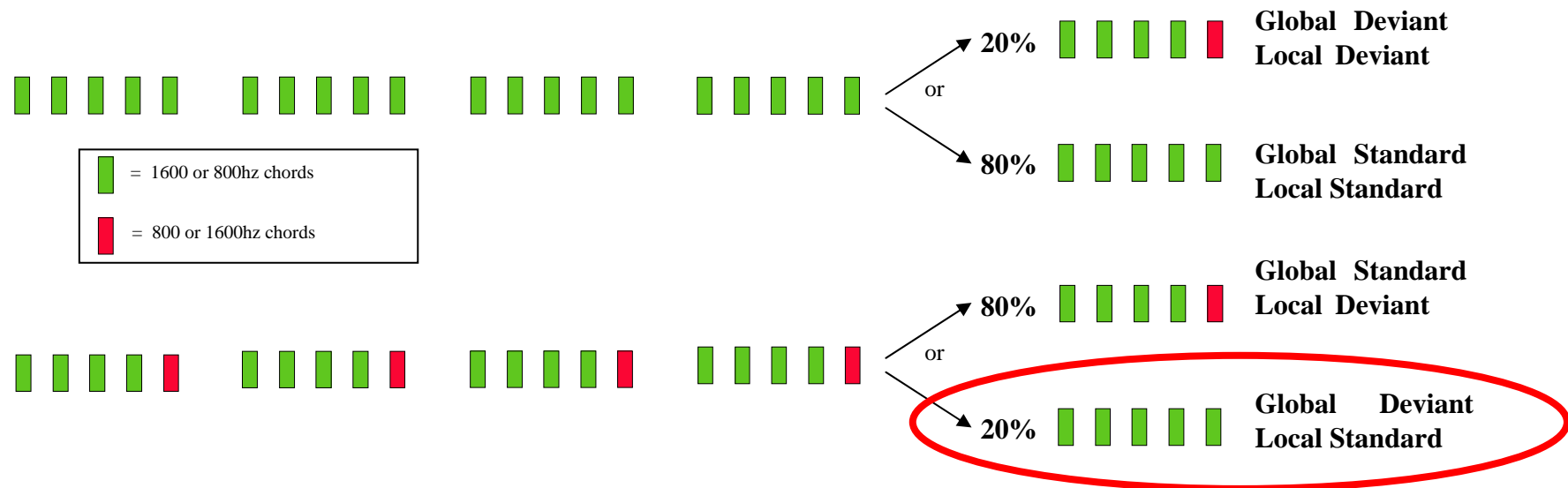
NEUROLOGY 2004;63:669-673

- Enregistrement des potentiels évoqués du tronc cérébral et des potentiels « cognitifs »
 - N100 : traitement auditif cortical
 - MMN : « mismatch negativity », réponse à la nouveauté auditive
- La présence de PE du tronc cérébral ne joue aucun rôle dans le pronostic de l'éveil, mais seulement dans celui de la survie
- La présence d'une MMN est un bon pronostic de l'éveil:
MMN présente, 78 éveils/88 patients; MMN absente, 161 éveils/258 patients
(travaux répliqués notamment par L. Naccache et coll. à la Salpêtrière)
- Des indicateurs plus avancés (fonction de seuil dans le masquage, traitement sémantique, IRM anatomique et fonctionnelle) pourraient-ils être de meilleur pronostic, voire prédire l'état cognitif des patients après l'éveil?

Le paradigme d'extraction de règles locales et globales

Bekinstein, Dehaene, Rohaut, Tadel, Cohen & Naccache, PNAS 2009

- La *mismatch negativity* (MMN) est un marqueur de traitement non-conscient
- L'onde P3 qui la suit pourrait être un marqueur de traitement conscient
- Serait-il possible d'isoler l'onde P3 chez les patients?
- Nouvelle idée: séparer les deux mesures en opposant les régularités **locales** et **globales**



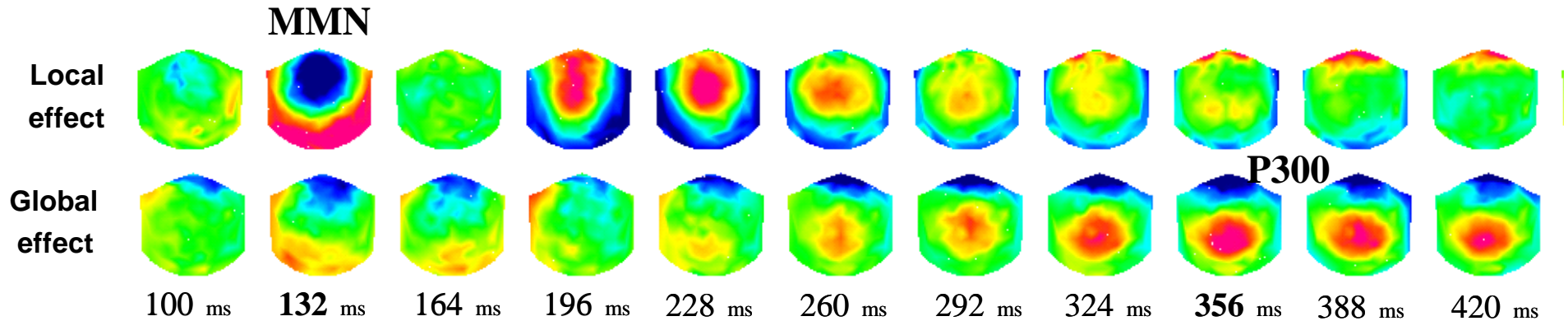
Prédiction: Seul un cerveau conscient est capable

- (1) d'extraire une règle complexe à partir de stimuli multiples et répartis dans le temps
- (2) de détecter que 5 stimuli identiques constituent un stimulus déviant.

Le paradigme d'extraction de règles locales et globales

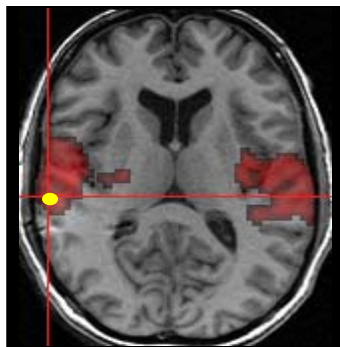
Bekinstein, Dehaene, Rohaut, Tadel, Cohen & Naccache, PNAS 2009

Les déviants locaux et globaux affectent des fenêtres temporelles et des réseaux distincts

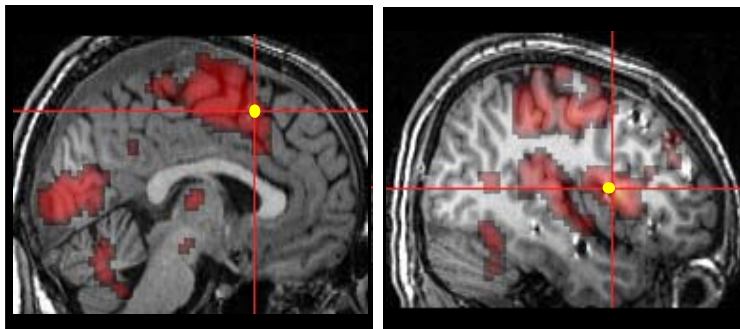


fMRI

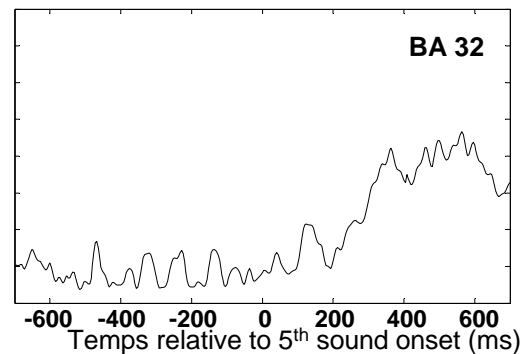
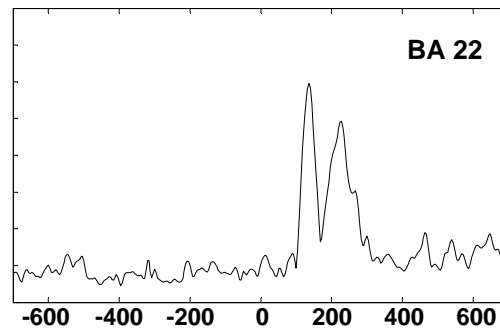
Local



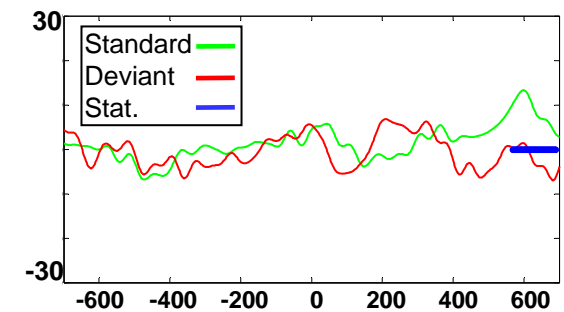
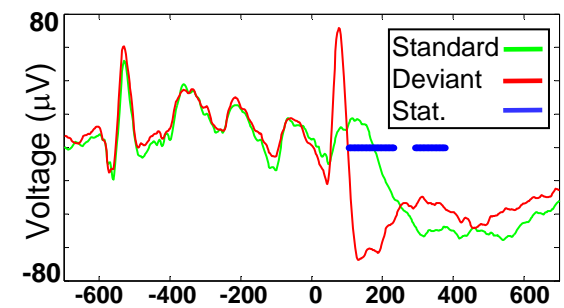
Global



Sources of ERPs



Intracranial recordings



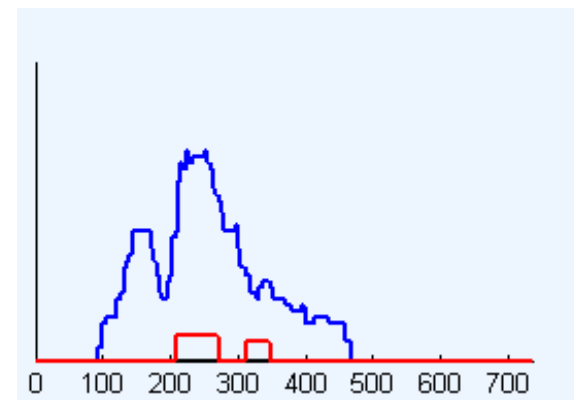
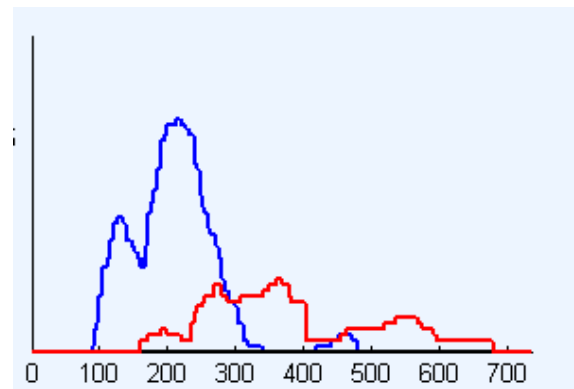
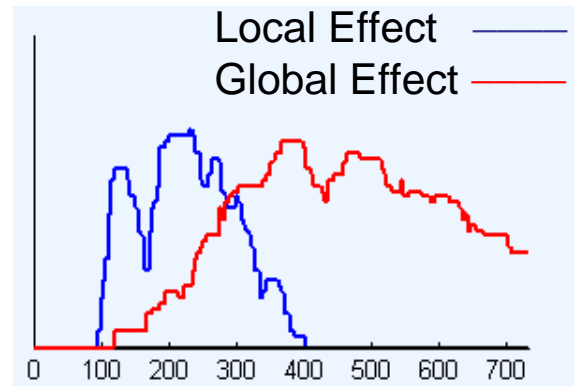
La réponse aux déviants globaux semble indexer la conscience

Bekinstein, Dehaene, Rohaut, Tadel, Cohen & Naccache, PNAS 2009

Chez les volontaires sains, la réponse aux déviants globaux est:

- Présente chez *tous* les sujets lorsqu'ils font attention aux stimuli
- Réduite lorsqu'on ne leur demande pas de prêter attention (seuls les sujets qui rapportent avoir pris conscience de la règle présentent l'onde P3)
- Disparue lorsqu'on impose une tâche visuelle distractive

L'effet local n'est que peu ou pas affecté.



Chez les patients:

L'effet global est

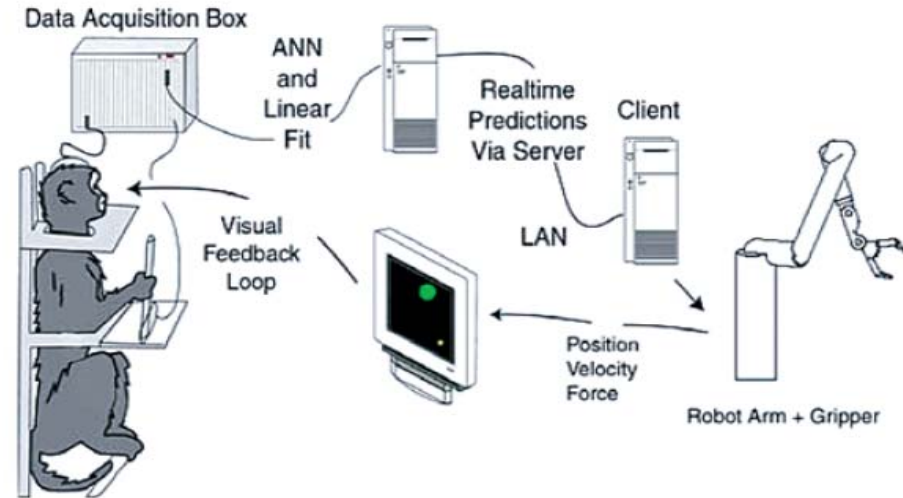
- Présent chez les quelques patients « locked-in » testés
- Présent chez la majorité des patients minimalement conscients
- Absent chez la grande majorité des patients en état végétatif
- Absent dans le coma

L'effet local est généralement préservé.

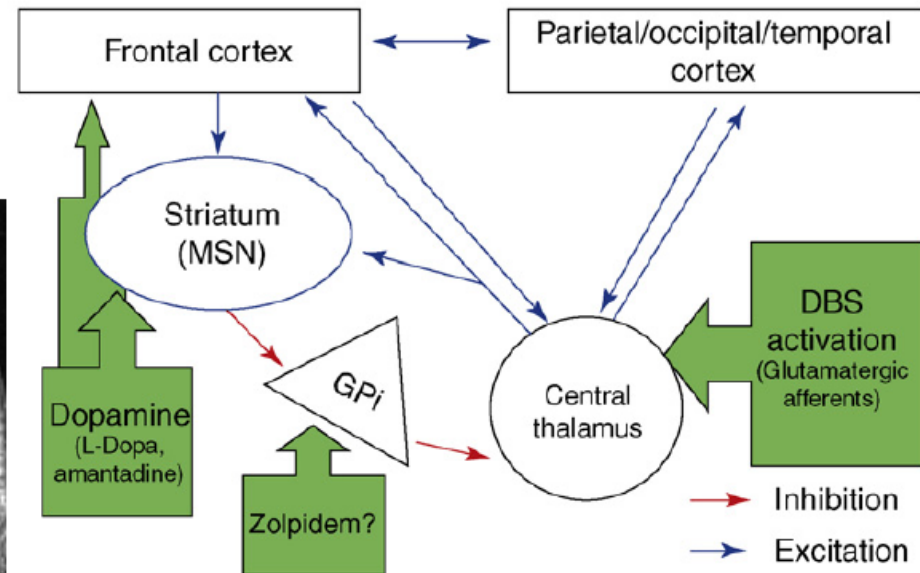
Vers de nouvelles applications médicales?

Quelques possibilités futures, voire « futuristes »:

- Mieux détecter les fluctuations de conscience et le « locked-in »
- Rétablir la communication et l'exécution des intentions motrices
 - chez les patients tétraplégiques
 - dans le « locked-in syndrome »
- Faciliter la sortie de coma et la récupération des patients en état végétatif:
 - par la pharmacologie?
 - par la stimulation intra-cérébrale?



Proposed “mesocircuit” model underlying forebrain dysfunction and interventions in severe brain injuries



Schiff et al. *Nature* 2007

Schiff, *TINS* 2010

