

# Soutenance de thèse / PhD Defense – Florent Gobert

Date : 16 décembre 2019, 14h

Lieu Amphithéâtre du Neurocampus Michel Jovet, Bat 462, Centre Hospitalier Le Vinatier, Bron

Jury : Gosselin, Nadia, Professeure Agrégée, Université de Montréal  
Naccache, Lionel, PU-PH, Sorbonne Université  
Julliard, Karyn, Professeure des Universités, Université Lyon 1  
Sergent, Claire, Maître de Conférences, Université Paris Descartes  
Silva, Stein, PU-PH, Université Toulouse III  
Luauté, Jacques, PU-PH, Université Lyon 1 (Co-directeur de thèse)  
Perrin, Fabien, Maître de Conférences, Université Lyon 1 (Co-directeur de thèse)

## 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*

## 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

**Multimodal exploration of consciousness during coma and awakening: *from the polysomnographic features of fluctuations to the analysis of behavioural, biological or neurophysiological synergy or dissociation and their evolution***

## 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 anatomico-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