

A

INTRODUCTION, PHYSIOLOGIE ET PRONOSTIC À LA PHASE INITIALE

CONSCIENCE ET ÉTATS DE CONSCIENCE ALTÉRÉE

PAR

H. CASSOL*, A. WOLFF*, C. CHATELLE,
O. GOSSERIES, S. LAUREYS, A. THIBAUT

INTRODUCTION

Cela fait plus de deux mille ans qu'une définition universellement admise de la conscience échappe aux scientifiques ainsi qu'aux philosophes. Pourtant, la conscience est essentielle à chaque être humain afin de fonctionner normalement et de pouvoir interagir avec le monde environnant. A l'heure actuelle, de nombreuses théories et définitions de la conscience coexistent dans divers domaines [1-4]. Cependant, afin que la conscience puisse être étudiée, un certain consensus existe dans le monde des neurosciences.

La conscience est généralement caractérisée par deux aspects : l'éveil et la perception consciente. L'éveil est caractérisé par une ouverture des yeux

spontanée ou induite par des stimulations (auditives, tactiles ou nociceptives) [5]. La modulation de l'état d'éveil dépend du tronc cérébral et de ses projections thalamiques et corticales [6]. L'éveil peut apparaître en l'absence de conscience puisque certains patients présentent une ouverture des yeux sans nécessairement être conscients d'eux-mêmes ou de leur environnement. La deuxième composante, la perception consciente (PC) correspond à toute expérience subjective qu'une personne peut avoir. C'est donc la capacité de la personne à interagir avec son environnement mais également la conscience de soi. La conscience de soi est un concept multiple dans lequel Zeman et Coebergh [7] ont différencié six éléments reprenant notamment les capacités de métaconscience et de théorie de l'esprit, de conscience auto-noétique, de conscience de notre corps comme étant le nôtre, de conscience de nos sensations corporelles comme étant les nôtres, de conscience de notre relation avec les autres, enfin de conscience de nous-mêmes comme étant le narrateur de notre vie. La PC correspond en somme aux fonctions qui sont centralisées dans le cortex cérébral, c'est-à-dire toutes les fonctions affectives et cognitives [8]. En général, l'individu doit être éveillé pour présenter une PC.

Même une personne qui ne présentera aucune altération de la conscience en temps normal verra son éveil et sa PC fluctuer dans le courant de la journée. En temps normal, l'éveil et la PC sont corrélés positivement (fig. 1), si une personne est éveillée, elle est consciente d'elle-même et de son environnement.

Dans des états physiologiques non pathologiques tels que l'anesthésie générale et le sommeil profond, le niveau d'éveil et la PC sont très faibles, voire au même niveau que pour le coma. Il existe un état dans lequel ces deux composantes ne sont plus corrélées chez les sujets sains, il s'agit du sommeil paradoxal où les personnes font des rêves vivides. Cependant, dans la majorité des cas, cette dissociation est pathologique et représente l'une des principales caractéristiques des états de conscience altérée.

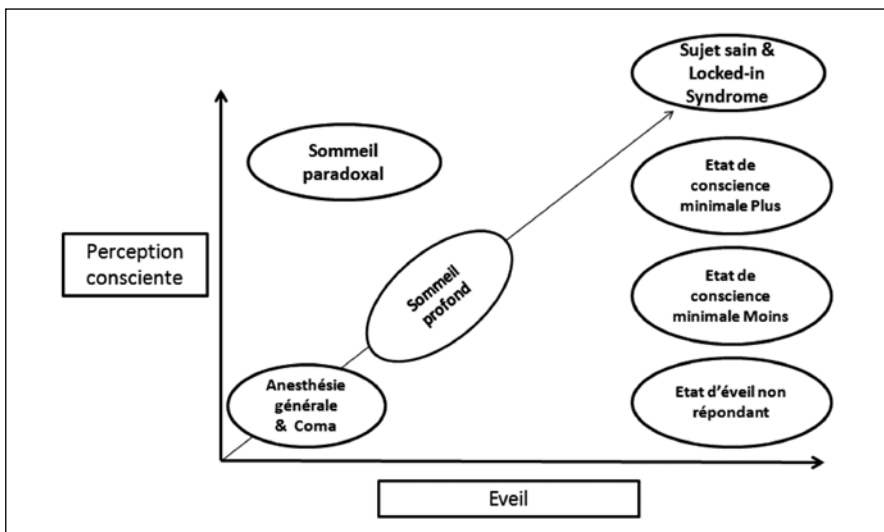


Fig. 1 : Les deux composantes principales de la conscience : l'éveil et la PC.

ETATS DE CONSCIENCE ALTÉRÉE

Les états de conscience altérée correspondent à des états pour lesquels les aspects d'éveil et de PC seront soit absents, soit présents mais à des niveaux variables. Généralement, une personne présentera un coma à la suite d'une lésion cérébrale due à un accident traumatique (ex : accident de voiture) ou non traumatique (ex : anoxie cérébrale sur arrêt cardiaque). Une partie de ces patients ne se réveilleront jamais et décéderont plus ou moins rapidement (de quelques heures jusqu'à quelques semaines) à cause de la gravité des lésions.

Cependant, grâce aux avancées technologiques telles que la création de la ventilation mécanique dans les années 50 mais aussi le développement des unités de soins intensifs dans les années 60, une majorité de personnes ouvriront les yeux et ainsi sortiront du coma [9]. Dans la plupart des cas, malgré une certaine confusion et amnésie antérograde, ces patients reprendront une activité consciente normale après quelques semaines et entameront une rééducation [10]. D'autres patients passeront, voire resteront dans des états intermédiaires que l'on appelle les états de conscience altérée (fig. 2).

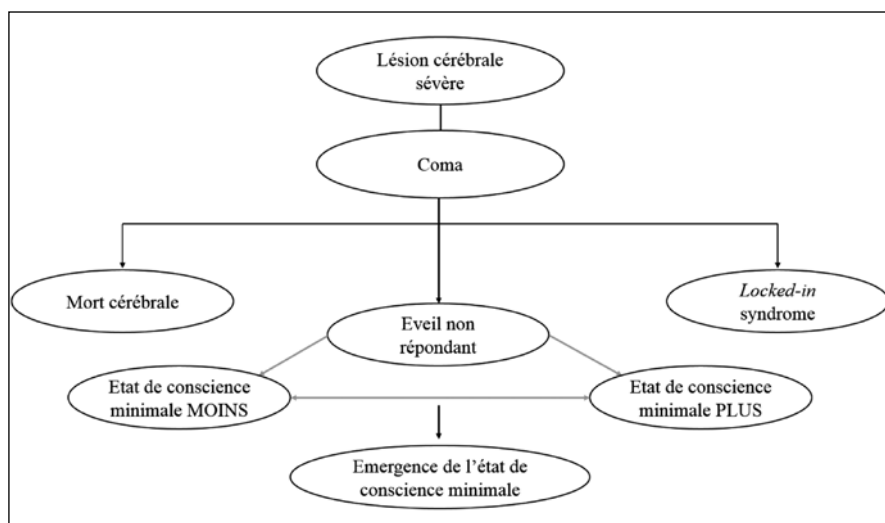


Fig. 2 : Nosologie des entités diagnostiques suivant une lésion cérébrale grave.

Les différents états de conscience altérée (le coma, le syndrome d'éveil non répondant et l'état de conscience minimale) sont définis par des critères diagnostiques bien précis qui ont été définis par des groupes de chercheurs spécialistes. Différents facteurs tels que l'étiologie, l'état de santé du patient, l'âge ou les signes cliniques influent la prise en charge et le pronostic de récupération des patients. Ces différents états ne sont pas à confondre avec le syndrome d'enfermement, appelé aussi locked-in syndrome, qui peut avoir une présentation clinique similaire.

Le coma

Le coma est caractérisé par une absence complète d'éveil ainsi qu'une absence de conscience de soi et de l'environnement [8]. Afin de distinguer le coma d'une syncope, d'une commotion ou d'un autre état de perte de conscience transitoire, le coma doit durer au moins une heure et il peut durer jusqu'à quelques semaines. Selon Howard [11], il est caractérisé par des yeux clos, pas d'ouverture spontanée des yeux et aucune réaction aux stimulations externes (stimulation verbale, douloureuse...). Le coma est généralement la conséquence de lésions bi-hémisphériques diffuses du cortex ou de la substance blanche, ou de lésions structurelles ou métaboliques du tronc cérébral affectant particulièrement le système réticulaire activateur ascendant [11]. Les patients qui ne décèdent pas peuvent évoluer, dans les deux à quatre semaines vers différents stades tels que l'état d'éveil non répondant, l'état de conscience minimale ou le locked-in syndrome.

L'état de mort cérébrale

Cet état correspond d'un point de vue neurologique à la mort de la personne. Il est caractérisé par la présence préalable d'un état de coma, l'absence de réflexes du tronc cérébral et de réponses motrices, la présence d'apnée, en l'absence de facteurs confondants, dont l'hypothermie, les drogues, les troubles endocriniens ou électrolytiques [12]. L'un des principaux outils recommandés afin de confirmer le diagnostic est l'électroencéphalogramme [12, 13] qui doit indiquer un "silence cortical" confirmant l'absence de fonctions neuronales dans tout le cerveau. D'autres tests tels que l'angiographie cérébrale ou le Doppler transcrânien, qui mesurent les flux sanguins, permettent de mettre en avant l'absence de circulation sanguine cérébrale [12, 13]. De plus, diverses études en neuroimagerie fonctionnelle et notamment par tomographie à émission de positons ont mis en avant "des crânes vides" confirmant alors la mort du cerveau [14, 15]. Une réévaluation dans les six à vingt-quatre heures est conseillée afin de confirmer le diagnostic [8, 16].

L'état d'éveil non répondant

L'état d'éveil non répondant (ENR), précédemment appelé l'état végétatif, se caractérise par la présence d'un éveil mais l'absence de PC. La littérature scientifique reprend la définition de *l'American Academy of Neurology Multi-Society Task Force* sur l'ENR persistant [17-19] pour décrire ce syndrome. L'ENR comprend l'ouverture ainsi que la fermeture spontanée des yeux de manière intermittente et l'absence de comportement volontaire reproductible. La préservation des cycles veille/sommeil est également un critère, mais qui est débattu dans la littérature [20, 21].

Le terme d'état végétatif a été défini il y a plus de 45 ans par Jennet et Plum, comme se référant "à la préservation du fonctionnement du système nerveux végétatif" [22]. Depuis les années 80, un malaise certain se ressent dans le nombre grandissant de publications quant à l'utilisation du terme "végétatif", qui se rapproche trop du terme "végétal" [23]. De plus, ce dernier serait connoté de manière négative par les médecins et serait considéré comme une maladie "*longue et irréversible*" et influencerait leur manière de prendre en charge ces patients

[23]. La “*European Task Force on Disorders of Consciousness*” a donc proposé un nouveau terme : le “syndrome d’éveil non répondant” [23]. Ce terme représente une description neutre de l’état de conscience observée au chevet et est depuis lors utilisé par de nombreux chercheurs et spécialistes dans le domaine.

Il est difficile d’indiquer des zones lésionnelles spécifiques pour les ENR car celles-ci sont fortement influencées par l’étiologie [18]. Selon Monti, Laureys & Owen [17], il existe deux sources principales d’information permettant d’avoir un diagnostic précis d’ENR : l’histoire de la maladie et les évaluations comportementales. Le groupe d’Aspen ajoute une troisième composante, la neuro-imagerie. Le passage en ENR peut être transitoire ou considéré comme *permanent* dès lors qu’il dépasse trois mois pour les lésions non traumatiques et un an pour les lésions traumatiques.

L’état de conscience minimale

Le terme “état de conscience minimale” (ECM) a été proposé il y a une quinzaine d’années afin de décrire des patients qui étaient éveillés et qui présentaient des signes plus ou moins complexes de conscience [24]. Cet état est caractérisé par une forte fluctuation des signes de conscience qui peuvent changer d’un moment à l’autre [18]. En fonction de la complexité de ces signes de consciences, ces patients en ECM ont été encore divisés en deux catégories pour lesquels il existe des critères diagnostiques précis, les ECM Moins (ECM-) et les ECM Plus (ECM+). Les patients en ECM- présentent des signes de conscience de bas niveau, donc des comportements non réflexes, dirigés vers un but, contextualisés. Cela inclut entre autres les réactions émotionnelles appropriées, la localisation des stimulations nociceptives et la poursuite visuelle (*voir tableau 1*) [24, 25]. Les patients en ECM+ présentent quant à eux des réponses de plus haut niveau, incluant le mouvement sur demande, les réponses oui/non gestuelles ou verbales, ou la verbalisation intelligible [24, 25]. Dans une publication ultérieure, seul le mouvement sur demande était considéré comme le signe d’un ECM+ [26]. Ceci apporte un certain flou dans la distinction de ces deux diagnostics, et il n’y a, à ce jour et à notre connaissance, aucune publication tranchant définitivement la question.

Tout comme l’état d’éveil non répondant, l’état de conscience minimale peut être transitoire ou chronique. Cependant, il n’existe actuellement aucun critère permettant de parler d’état de conscience minimale permanent. Certains patients peuvent rester dans cet état durant plusieurs années et récupérer peu à peu une conscience normale. Ces derniers sont alors en émergence de l’état de conscience minimale (Exit ECM). Ce diagnostic ne peut être posé que lorsque l’on retrouve l’un des deux critères (c’est-à-dire communication et utilisation fonctionnelle d’objets) et qu’il est observé à deux reprises consécutives lors d’évaluations comportementales [24, 25] (tableau 1).

Le locked-in syndrome

Le terme “Locked-in syndrome” (LIS) a été introduit dans les années 80 par Plum et Posner afin de décrire un déficit neurologique chez des patients qui sont totalement paralysés mais éveillés et qui présentent une conscience similaire à celle observée chez les personnes non déficitaires [27]. Depuis lors, la définition

s'est affinée et il existe à l'heure actuelle trois entités diagnostiques distinctes : le LIS classique, le LIS incomplet et le LIS total qui se distinguent par l'absence (LIS totale) ou la présence de capacités motrices minimales (LIS classique/LIS incomplet) [27]. Les critères principaux pour établir un diagnostic de LIS classique sont en premier la préservation de l'ouverture des yeux avec la présence de communication *via* des mouvements oculaires et/ou de clignement, une quadriplégie ou quadriparésie ainsi qu'une aphonie ou hypophonie sévère avec des fonctions cognitives relativement préservées [27]. Les pathologies vasculaires, le plus souvent une thrombose occlusive de l'artère basilaire, mais également une hémorragie pontique, sont les causes les plus communes du LIS [27, 28]. Le diagnostic est extrêmement compliqué et l'erreur diagnostique est fréquente [28], 38 % selon une enquête de l'Association du Locked-in syndrome en France datant de 2007.

Quel éveil et quels signes de conscience pour quel état ?

Une maîtrise des différents critères de chacune des entités diagnostiques des états de conscience altérée est nécessaire afin de pouvoir réaliser toute évaluation comportementale (tableau 1).

Tableau 1 : *Eveil et signes de conscience dans les états altérés de conscience et le locked-in syndrome*

	Présence d'éveil	Présence d'une PC	Conscience altérée	Signes de conscience observables
Coma & Mort Cérébrale	NON	NON	OUI	Aucun
ENR	OUI	NON	OUI	Aucun
ECM-	OUI	OUI	OUI	<ul style="list-style-type: none"> - Poursuite visuelle - Fixation - Localisation des stimulations nociceptives - Réaction motrice automatique - Localisation d'un objet : atteinte - Manipulation d'objets - Réaction affective appropriée et contextualisée
ECM+	OUI	OUI	OUI	<ul style="list-style-type: none"> - Réponse à la commande - Verbalisation intelligible* - Communication non fonctionnelle : intentionnelle*
Exit ECM	OUI	OUI	NON	<ul style="list-style-type: none"> - Communication fonctionnelle - Utilisation fonctionnelle de deux objets
LIS	OUI	OUI	NON	<ul style="list-style-type: none"> - Communication fonctionnelle <i>via</i> des mouvements oculaires verticaux ou latéraux, ou par clignements des paupières
* Selon la première définition dans la littérature [22]. Les items de verbalisation et de communication intentionnelle n'étaient pas dans les publications subséquentes [24].				

NEURO-IMAGERIE

Les techniques de neuro-imagerie sont utilisées auprès des patients en état de conscience altérée afin de contribuer à l'établissement d'un diagnostic plus précis. Concrètement, ces techniques permettent de comparer des aspects structurels et fonctionnels du cerveau des patients post-coma avec ceux de sujets sains [29,30]. Ainsi par exemple, un patient présentant des lésions motrices sévères pourrait être dans l'incapacité de réaliser des comportements conscients plus ou moins complexes de l'ECM, tels que répondre à une commande motrice formulée par l'examineur, alors qu'il comprend ce qui est attendu de lui. Ce patient pourrait dès lors être erronément diagnostiqué comme étant en ENR. Une façon de contourner les erreurs diagnostiques consécutives à cette "dissociation cognitivomotrice" [31] est d'étudier les réseaux fonctionnels résiduels du cerveau de ce patient lors d'un paradigme actif (i.e., il est demandé au patient de réaliser une tâche cognitive dans le scanner) ou lorsqu'il est au repos. Le paradigme actif n'est toutefois pas sans inconvénient. En effet, il nécessite la préservation des aires cérébrales impliquées dans la compréhension langagière ainsi que la collaboration du patient, or une aphasie de compréhension et/ou un manque de compliance est possible chez les personnes souffrant d'un état de conscience altérée [32]. Les paradigmes passifs, en revanche, présentent l'avantage qu'ils ne requièrent pas une participation active. Ainsi, des chercheurs ont récemment mis en évidence que près de 30 % des patients n'ayant montré aucun signe de conscience au niveau comportemental présentaient en fait une activité cérébrale associée à une conscience résiduelle. *A contrario*, si les examens de neuro-imagerie ne détectent pas de conscience résiduelle, cela corrobore le diagnostic d'ENR ou de coma précédemment établi [33].

Dans la suite de ce chapitre, nous nous intéresserons aux mesures du métabolisme et des activations cérébrales en réponse à des stimuli sensoriels ou au repos à l'aide de différentes techniques de neuro-imagerie, et nous verrons dans quelle mesure ces techniques peuvent fournir des informations sur la présence, le degré et la localisation des fonctions cérébrales résiduelles.

La tomographie par émission de positons (TEP)

En détectant des signes de conscience grâce à la mesure du métabolisme cérébral (*via* un traceur qui marque le glucose) ou du débit sanguin cérébral (*via* un traceur qui marque l'oxygène), la TEP contribue à la différenciation entre divers états de conscience altérée. Concrètement, cette technique permet une mesure du fonctionnement cérébral régional grâce à l'injection de radio-isotopes faisant office de traceurs. Les deux traceurs généralement utilisés dans l'étude des altérations de la conscience sont le fluorodésoxyglucose (^{18}FDG) et l'eau marquée à l'oxygène 15 (H_2O^{15}) [34].

Le ^{18}FDG est utilisé afin d'évaluer le métabolisme cérébral spontané au repos (fig. 3). En ayant eu recours à ce traceur, des chercheurs ont récemment mis en évidence une diminution du métabolisme cérébral au repos chez des patients souffrant d'un état de conscience altérée en comparaison avec un groupe de sujets contrôles sains [35]. Plus précisément, ces chercheurs ont mis en exergue une activité métabolique significativement plus élevée chez des patients en ECM (diminution de 45 % par rapport aux sujets sains) comparativement à des patients en ENR (diminution de 58 % par rapport aux sujets sains). Il semblerait

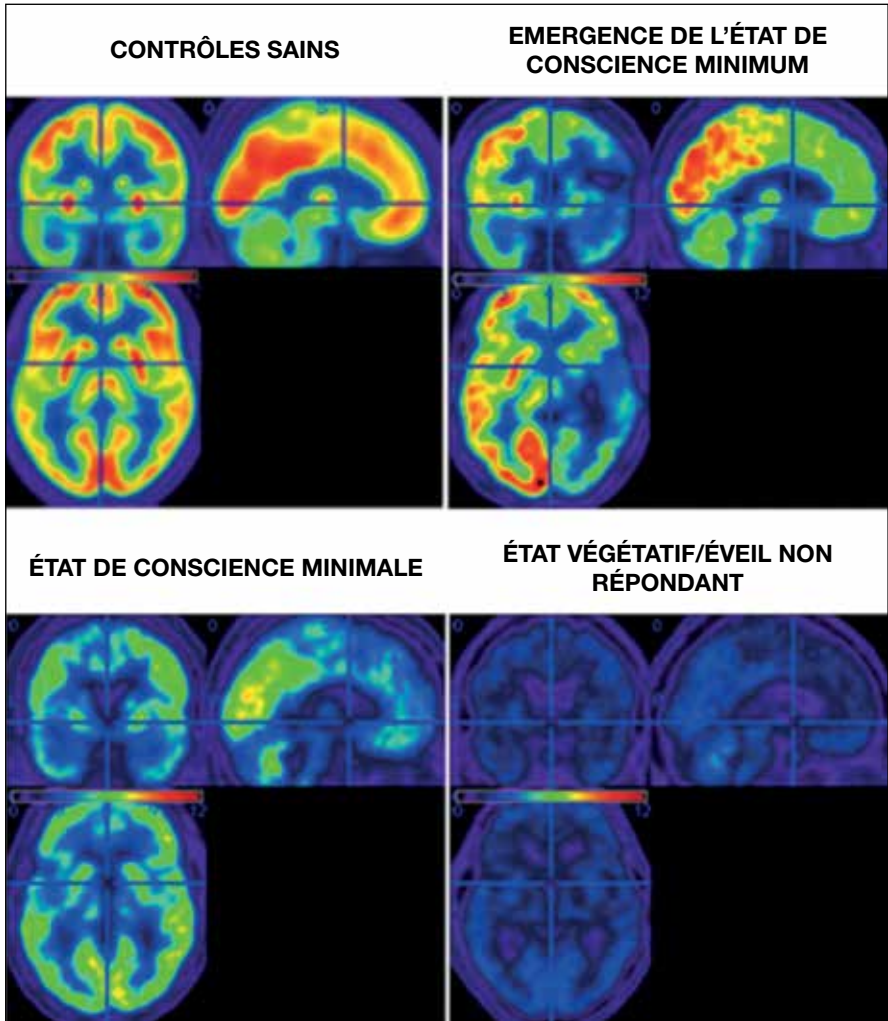


Fig. 3 : Métabolisme cérébral spontané au repos chez des sujets contrôles et chez des patients post-coma mesuré à l'aide du ^{18}F FDG-TEP. Les régions en rouge montrent une consommation plus importante en glucose, les régions en bleu montrent une consommation faible (adapté de [41]).

néanmoins que l'activité métabolique globale ne soit pas nécessairement représentative du niveau de conscience du patient. Par exemple, chez un patient précédemment diagnostiqué en ENR, une évolution clinique positive ne sera pas systématiquement suivie d'un accroissement de son métabolisme cérébral [36].

Par ailleurs, si le métabolisme du tronc cérébral est généralement préservé chez les patients en ENR, ce qui correspond à la préservation des fonctions autonomes et d'éveil, certaines zones bien spécifiques du cerveau sont plus importantes dans les processus de perte de conscience. Effectivement, le réseau frontopariétal, le thalamus et les cortex sensoriels et moteurs, ainsi que la connectivité fonctionnelle à longue distance au sein du réseau frontopariétal et entre certaines aires corticales associatives et le thalamus sont particulièrement

atteints chez les patients en ENR. En revanche, ils le sont dans une moindre mesure chez les patients Exit ECM [35, 37]. Concernant le réseau frontopariétal, il est d'ailleurs intéressant de noter qu'il est lui-même composé de deux réseaux distincts, un réseau interne qui module la conscience de soi et les processus de perception interne et un réseau externe qui sous-tend la conscience que nous avons de notre environnement. Plus précisément, le réseau interne, également appelé le réseau du mode par défaut, est composé du cortex cingulaire postérieur/précunéus, du cortex cingulaire antérieur/mésiofrontal et de certaines zones appartenant à la jonction temporopariétale. Le réseau externe recouvre quant à lui un large réseau frontopariétal latéral [38] (fig. 4).

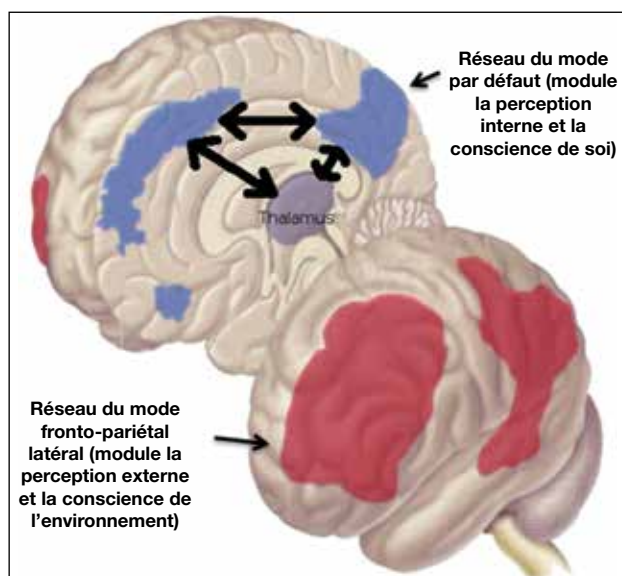


Fig. 4 : En bleu : le réseau interne de la conscience, ou réseau du mode par défaut, impliqué dans la perception interne et la conscience de soi. En rouge : le réseau frontopariétal, ou réseau exécutif ; impliqué dans la perception externe et la conscience de l'environnement (adapté de [15]).

Concernant les patients LIS, la TEP a permis de mettre en évidence une activité métabolique plus importante comparativement aux patients en ENR [39]. Par ailleurs, il a été montré que les patients LIS, en phase aiguë ou chronique, ne présentaient pas une activité métabolique significativement inférieure à celle de sujets sains [40].

Penchons-nous à présent sur l' H_2O^{15} , également utilisée comme traceur dans l'étude des patients en état de conscience altérée. A la différence du ^{18}FDG , l' H_2O^{15} n'est pas utilisée lors de paradigmes au repos mais pour l'enregistrement de réponses à des stimuli spécifiques. Il s'agira ici d'observer les régions (dés) activées en réponse à une stimulation nociceptive, auditive ou visuelle [34]. Certaines études ont par exemple démontré une dissociation fonctionnelle entre des cortex primaires et des cortex associatifs d'ordre supérieur chez des patients

en ENR. Plus précisément, l'activation d'un grand nombre d'aires associatives n'a pas été observée lors de stimulations nociceptives et auditives chez ces patients. Contrairement aux patients en ENR, les personnes en ECM présenteraient une préservation de larges réseaux corticaux fonctionnellement corrélés et généralement associés à la perception de la douleur ainsi qu'au traitement des informations auditives. Ces données semblent donc indiquer une capacité potentielle à ressentir la douleur chez ces patients et encouragent une prise en charge adaptée de la douleur [42, 43] (*cf. chapitre 3*).

L'imagerie par résonance magnétique (IRM)

IRM structurelle

Il existe plusieurs techniques d'IRM permettant d'évaluer l'atteinte cérébrale structurelle de la matière blanche et de la matière grise chez les patients post-coma. L'imagerie par tenseur de diffusion est par exemple utilisée afin d'identifier l'atteinte des connections relatives à la matière blanche. En utilisant cette technique, Zheng et collaborateurs [44] ont récemment souligné l'importance des connections du thalamus avec certaines régions frontales, pariétales et sensorimotrices dans le diagnostic différentiel des états de conscience altérée. Une étude s'intéressant aux lésions de la matière grise a quant à elle utilisé la morphométrie basée sur les voxels dans le but de mesurer l'intégrité structurelle de chaque voxel chez des patients en état de conscience altérée de différentes étiologies [45]. Cette technique a permis de mettre en évidence des atteintes cérébrales étendues chez ces patients à la suite de lésions traumatiques et non-traumatiques. De surcroît, les auteurs ont mis en exergue une atteinte structurelle différente en fonction du diagnostic. Ainsi, les patients en ECM présenteraient des lésions moins importantes au niveau du cortex préfrontal ventromédial et du précuneus/cortex cingulaire postérieur. Globalement, ces auteurs ont donc montré une corrélation entre l'importance des dommages structurels et de l'altération de la conscience. Chez les patients LIS, Leon-Carrion et collaborateurs [46] ont montré, grâce à l'IRM structurelle, des lésions isolées du mésencéphale ou de la portion ventrale de la protubérance inférieure.

IRM fonctionnelle (IRMf)

Les paradigmes au repos ont largement été utilisés dans l'étude des patients post-coma avec l'IRMf. Ces paradigmes reposent sur l'observation des variations spontanées des différences de concentration d'oxygène dans le sang, et plus précisément des quantités d'oxy- et désoxyhémoglobine. Globalement, la connectivité fonctionnelle du réseau du mode par défaut (i.e., réseau interne composé du cortex cingulaire postérieur/précunéus, du cortex cingulaire antérieur/mésiofrontal et de certaines zones de la jonction temporo-pariétale) est positivement corrélée au niveau de conscience : plus la connectivité est préservée et plus le patient est conscient (e.g., [47, 48]). Par ailleurs, une corrélation négative entre le réseau du mode par défaut et le réseau externe de la conscience (i.e., large réseau frontopariétal latéral) indique que le patient est capable d'alterner entre les deux modes attentionnels, interne et externe.

Des paradigmes actifs ont également été développés pour l'IRMf. Comme susmentionné, lorsque le patient ne montre pas de signes comportementaux conscients plus ou moins complexes, cela ne signifie pas nécessairement qu'il

présente une absence de conscience résiduelle. Il est en effet possible qu'il souffre de lésions motrices qui l'empêchent de répondre à une commande et de produire certains mouvements (e.g., bouger un membre). Afin de contourner ce problème, Owen [49] a utilisé l'IRMf pour mesurer les réponses neuronales consécutives à des commandes orales. Concrètement, il a été demandé aux patients de réaliser deux tâches d'imagerie mentale connues pour activer des régions cérébrales distinctes : **1)** s'imaginer en train de jouer au tennis, ce qui active l'aire motrice supplémentaire, et **2)** s'imaginer en train de circuler dans sa maison, ce qui active le cortex prémoteur latéral, le lobe pariétal et le gyrus parahippocampique. Lorsqu'un patient présentant une altération de la conscience présente une activation de ces régions cérébrales suite à la commande typiquement associée, cela suggère qu'il a effectivement compris et exécuté cette tâche (fig. 5).

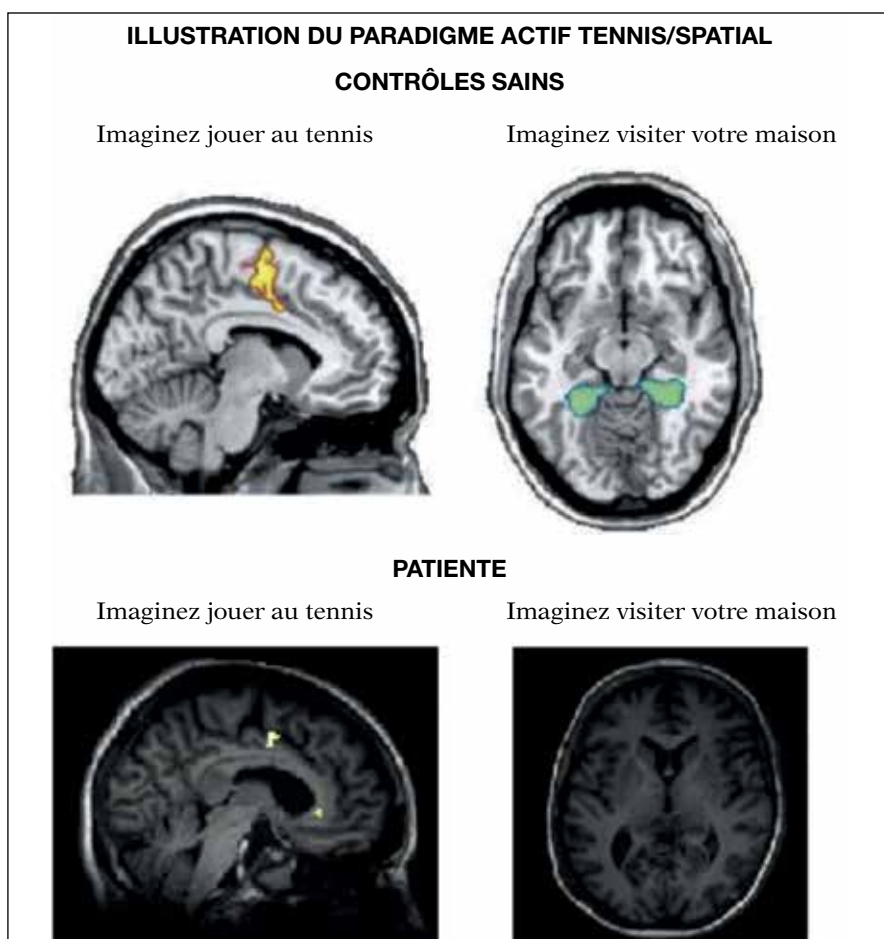


Fig. 5 : En haut : Région cérébrale activée (i.e., aire motrice supplémentaire) – en jaune – au cours de la tâche “Imaginez jouer au tennis” et – en vert – au cours de la tâche “Imaginez visiter votre maison” (i.e., gyrus parahippocampique) chez un sujet sain. En bas : patient ne présentant pas de signes de perception conscience au niveau comportemental mais montrant une activation cérébrale semblable à celle de sujets sains lors de la tâche “Imaginez jouer au tennis” (adapté de [41]).

Schiff et collaborateurs [50] se sont quant à eux intéressés aux réponses corticales de patients souffrant d'un ECM au cours de paradigmes actifs événementiels comportant des stimulations langagières et tactiles. Les conclusions de l'étude ont souligné, malgré une absence de réponse à la commande et de communication fonctionnelle, une activation de systèmes corticaux diffus susceptibles de soutenir des fonctions sensorielles et cognitives chez ces patients. Plus récemment, une connectivité fonctionnelle accrue a été mise en exergue dans le réseau cérébral auditif de patients post-coma lors de l'écoute de leurs morceaux de musique préférés en comparaison avec une condition contrôle durant laquelle les patients étaient simplement soumis au bruit de l'IRM [51].

Electroencéphalographie (EEG)

Les techniques de neuro-imagerie telles que la TEP et l'IRM sont précieuses dans la détection de réseaux cérébraux sous-tendant des capacités de conscience résiduelle. Toutefois, une technique telle que l'électroencéphalogramme (EEG) présente d'autres avantages particulièrement utiles dans l'étude des états de conscience altérée et de l'activité neuronale associée. Il présente une résolution temporelle plus importante (de l'ordre de la milliseconde), il peut être utilisé au chevet du patient, il est moins lourd à déployer et, en général, le temps d'acquisition est plus court que pour une IRM ou une TEP.

Les études EEG ont notamment démontré que l'électrogenèse des patients en état de conscience altérée s'accompagne d'un ralentissement global caractérisé par une augmentation d'ondes lentes de type delta [52, 53]. Lehembre *et coll.* [53] ont mis en évidence une puissance spectrale delta plus élevée chez les patients ENR par comparaison avec les patients ECM. Ces mêmes auteurs ont également constaté une connectivité cérébrale moins importante entre les différents électrodes (i.e., différentes régions sur le scalp) chez les patients ENR par rapport aux patients ECM. Plus récemment, Bagnato *et coll.* [54] ont montré qu'une réduction des amplitudes EEG et des fréquences delta sont associées à une absence (ENR) ou à un nombre moins important de signes comportementaux de conscience à 3 mois post-étiologie, tandis que les fréquences alpha et la réactivité corrélaient avec la présence d'un nombre plus important de signes comportementaux de conscience.

Les études EEG effectuées auprès des patients LIS, montrent quant à elles des résultats plus hétérogènes. Ainsi par exemple, Gutling *et al.* [55] ont étudié et publié les données cliniques, neurophysiologiques, électrophysiologiques, neuroradiologiques, et les résultats neuropathologiques de cinq patients atteints d'un LIS. Ils ont trouvé que la réactivité de l'EEG était présente chez deux de ces patients mais absente chez les trois autres.

STIMULATION MAGNÉTIQUE TRANSCRÂNIENNE COUPLÉE À L'EEG (SMT-EEG)

La stimulation magnétique transcrânienne (SMT) est une technique non-invasive permettant, en appliquant une impulsion magnétique brève sur le scalp qui va induire un courant électrique, de stimuler des régions cérébrales spécifiques dans le but de moduler leur fonctionnement ou d'évaluer leur intégrité. Ce courant électrique conduit plus précisément à une dépolarisation des neurones se situant sous la région stimulée. En modulant différents paramètres tels que la

durée, l'intensité ou encore la fréquence de la stimulation, cet outil peut activer, inhiber ou produire une modification de l'activité à plus ou moins long terme dans une région corticale spécifique [56]. En couplant la SMT à l'EEG, il est possible d'observer la réponse corticale consécutive aux stimulations déclenchées par la SMT.

De nombreuses études ont utilisé la SMT couplée à l'EEG dans le but de mieux comprendre les mécanismes neurophysiologiques du cerveau humain sain ou lésé. L'avantage de cette technique est qu'elle permet de poser un diagnostic précis sans que le patient suive ou comprenne des instructions. Par ailleurs, des chercheurs ont récemment mis au point un indice de complexité perturbative (*"Perturbational Complexity Index"* en anglais ou PCI ; pouvant varier de 0 à 1) dans le but de quantifier le niveau de conscience et de différencier les patients en ENR et en ECM de façon fiable [57]. Plus précisément, le PCI est élevé chez les patients en ECM (ainsi que chez les sujets sains éveillés et chez les patients LIS) et faible chez les patients en ENR (ainsi que chez les patients sous anesthésie générale), le seuil de conscience étant égal à 0,31 (fig. 6). D'autres recherches sont encore nécessaires afin d'approfondir et de confirmer ces observations, cependant, il semblerait que la SMT-EEG est une technique prometteuse qui permettrait de différencier des patients en ENR et en ECM à un niveau individuel.

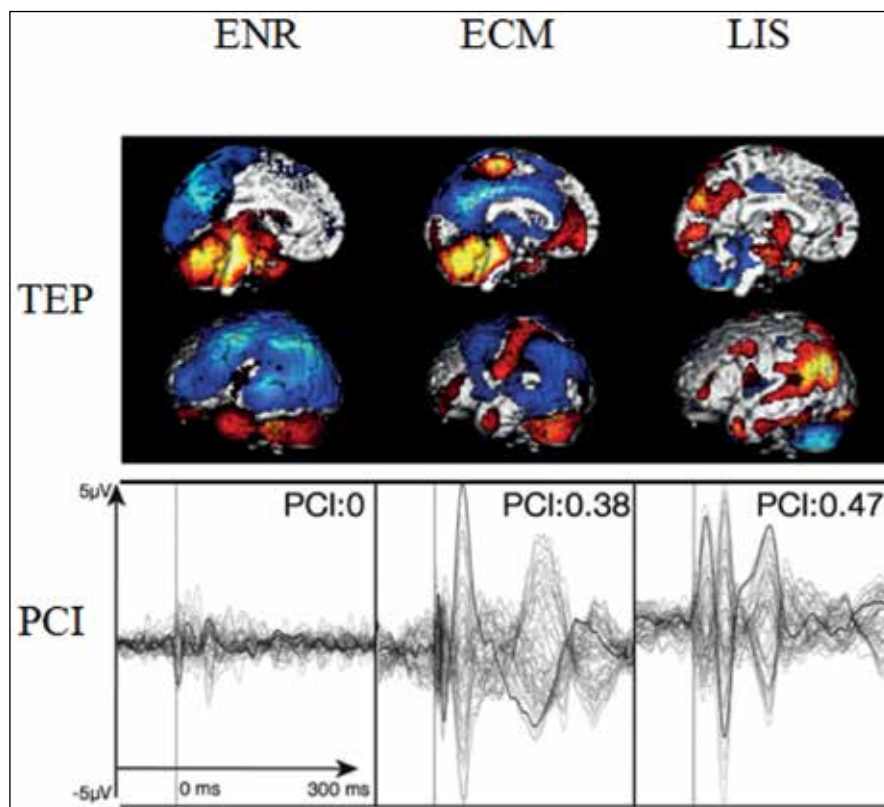


Fig. 6 : Résultats de la 18FDG-TEP et PCI associés typiques chez les patients en ENR, en ECM et en LIS (adapté de [58]).

* *

*

Après une grave lésion cérébrale et une période de coma, il est généralement complexe de déterminer le niveau de conscience résiduelle que présente un patient. Pourtant, un diagnostic fiable est nécessaire à la mise en place d'un programme de rééducation adéquat ou encore à une prise en charge adaptée de la douleur. Dans cette perspective, il est donc essentiel d'utiliser les techniques de neuro-imagerie telles que l'IRMf, la TEP, l'EEG ou encore la SMT-EEG en complément des évaluations paracliniques. Nous l'avons vu, ces techniques permettent effectivement d'améliorer le diagnostic clinique en comparant l'aspect structurel et fonctionnel du cerveau de patients post-coma avec celui de sujets sains.

Au-delà du diagnostic clinique et par neuro-imagerie, les patients en état de conscience altérée représentent une population parfois difficile à prendre en charge. En effet, puisqu'ils ne peuvent communiquer, il est difficile d'évaluer leur niveau de douleur ou de déterminer ce dont ils ont besoin. Un autre défi est le manque de participation active lors des programmes de rééducation puisqu'ils ne peuvent bénéficier que de traitements passifs. Enfin, le manque de mobilisations et l'alitement presque complet peuvent favoriser l'apparition d'escarres, de spasticité et de déformations articulaires, de troubles respiratoires et digestifs. L'ensemble de ces conséquences liées à la lésion cérébrale sévère constitue un cercle vicieux qu'il est souvent difficile de briser et rend la prise en charge des patients en état de conscience altérée difficile, tant en rééducation aiguë qu'au stade chronique.

RÉSUMÉ

Grâce aux soins qui leurs sont prodigués et notamment à l'invention du respirateur artificiel dans les années 50, les patients présentant une altération de la conscience à la suite d'une lésion cérébrale sévère peuvent soit récupérer, soit rester dans cet état de conscience altérée pendant de nombreuses années. Depuis une vingtaine d'années, un nombre grandissant d'études a été réalisé afin de mieux comprendre ce qu'est la conscience et comment la quantifier, le tout afin d'améliorer le diagnostic, le pronostic et la prise en charge de ces patients qui présentent une altération de conscience.

Dans ce chapitre, nous exposerons d'abord comment la conscience est définie dans le domaine des neurosciences ainsi que les différentes entités diagnostiques des états de conscience altérée. Ensuite, nous poursuivrons avec une description des différentes techniques de neuro-imagerie et de leur utilité dans le diagnostic et la compréhension des états de conscience altérée.

Remerciements : *Nous remercions le Fonds National de la Recherche Scientifique (FNRS), la Commission Européenne, Human Brain Project (EU — H2020 — FETFLAGSHIP — HBP — SGA1 — GA720270), Luminous (EU — H2020 — fetopen — ga686764), Center-TBI, la Fondazione Europea di Ricerca Biomedica, la Fondation James McDonnell, la Fondation BIAL, la European Space Agency, Belspo, le programme Actions de Recherche Concertées (ARC-06/11-340) de la Fédération Wallonie-Bruxelles, la Mind Science Foundation, ainsi que l'Université et l'Hôpital Universitaire de Liège. CC est post-doctorante financée par un Marie Skłodowska-Curie Individual Fellowship. OG et AT sont des post-doctorantes financées au sein du FNRS et SL un directeur de recherche au sein du Fonds de Recherche Scientifique - FNRS.*

BIBLIOGRAPHIE

- [1] DENNETT DC. Consciousness Explained. *J Philos* 1993; 90(4): 181-93. — [2] GRAZIANO MSA. Consciousness and the Social Brain. *OUP USA*; 2013. 281 p. — [3] GIACINO JT, KALMAR K, WHYTE J. The JFK Coma Recovery Scale-Revised: Measurement characteristics and diagnostic utility. *Arch Phys Med Rehabil* 2004; 85(12): 2020-9. — [4] OWEN AM. Detecting Consciousness: A Unique Role for Neuroimaging. *Annu Rev Psychol* 2013; 64(1): 109-33. — [5] DAMASIO A, MEYER K. CHAPTER 1 - Consciousness: An Overview of the Phenomenon and of Its Possible Neural Basis 1. In: *The Neurology of Consciousness*. San Diego: Academic Press 2009. p. 3-14. — [6] VOGT BA, LAUREYS S. Posterior cingulate, precuneal and retrosplenial cortices: cytology and components of the neural network correlates of consciousness. In: Laureys S, editor. *Progress in Brain Research*. Elsevier 2005. p. 205-17. — [7] ZEMAN A, COEBERGH JA. Chapter 31 - The nature of consciousness. In: Bernat JL, Beresford HR, editors. *Handbook of Clinical Neurology*. Elsevier 2013. p. 373-407. — [8] POSNER JB, PLUM F. Plum and Posner's Diagnosis of Stupor and Coma. *Oxford University Press, USA*; 2007. 416 p. — [9] DEMERTZI A, LAUREYS S, BRUNO MA. The ethics in disorders of consciousness. *Springer* 2011. — [10] GOSSERIES O, LAUREYS S, VANHAUDENHUYSE A. Comment évaluer la conscience chez des patients sévèrement cérébro-lésés? *L'évaluation du traumatisme crânien* 2011; 13-51.
- [11] HOWARD RS. Coma and brainstem death. *Médecine (Baltimore)* 2016; 44(8): 495-8. — [12] LAUREYS S. Death, unconsciousness and the brain. *Nat Rev Neurosci* 2005; 6(11): 899-909. — [13] WESTPHAL GA, GARCIA VD, DE SOUZA RL, FRANKE CA, VIEIRA KD, BIRCKHOLZ VRZ, et al. Guidelines for the assessment and acceptance of potential brain-dead organ donors. *Rev Bras Ter Intensiva* 2016; 28(3): 220-55. — [14] SINHA P, CONRAD GR. Scintigraphic Confirmation of Brain Death. *Semin Nucl Med* 2012 Jan; 42(1): 27-32. — [15] LAUREYS S, OWEN AM, SCHIFF ND. Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. *Lancet Neurol* 2004; 3(9): 537-46. — [16] WIJDICKS EFM. Brain death worldwide: accepted fact but no global consensus in diagnostic criteria. *Neurology* 2002; 58(1): 20-5. — [17] MONTI MM, LAUREYS S, OWEN AM. The vegetative state. *BMJ* 2010; 41:c3765-c3765. — [18] GIACINO JT. The vegetative and minimally conscious states: consensus-based criteria for establishing diagnosis and prognosis. *NeuroRehabilitation* 2004; 19(4): 293-8. — [19] BENDER A, JOX RJ, GRILL E, STRAUBE A, LULE D. Persistent vegetative state and minimally conscious state: a systematic review and meta-analysis of diagnostic procedures. *Dtsch Arztebl Int* 2015; 112(14): 235-42. — [20] 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* 2011; 134(8): 2222-32.
- [21] PAVLOV YG, GAIS S, MÜLLER F, SCHÖNAUER M, SCHÄPERS B, BORN J, et al. Night sleep in patients with vegetative state. *J Sleep Res* 2017; 26(5): 629-40. — [22] JENNETT B, PLUM F. Persistent vegetative state after brain damage: A syndrome in search of a name. *Lancet* 1972; 299(7753): 734-7. — [23] LAUREYS S, CELESIA GG, COHADON F, LAVRIJSEN J, LEON-CARRION J, SANNITA WG, et al. Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome. *BMC Med* 2010 Nov; 8: 68. — [24] GIACINO JT, ASHWAL S, CHILDS N, CRANFORD R, JENNETT B, KATZ DI, et al. The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology* 2002 Feb; 58(3): 349-53. — [25] BRUNO MA, VANHAUDENHUYSE A, THIBAUT A, MOONEN G, LAUREYS S. From unresponsive wakefulness to minimally conscious PLUS and functional locked-in syndromes: recent advances in our understanding of disorders of consciousness. *J Neurol* 2011 Jul; 258(7): 1373-84. — [26] BRUNO MA, MAJERUS S, BOLY M, VANHAUDENHUYSE A, SCHNAKERS C, GOSSERIES O, et al. Functional neuroanatomy underlying the clinical subcategorization of minimally conscious state patients. *J Neurol* 2012 Jun; 259(6): 1087-98. — [27] LULE D, ZICKLER C, HÄCKER S, BRUNO MA, DEMERTZI A, PELLAS F, et al. Life can be worth living in locked-in syndrome. *Prog Brain Res* 2009; 177: 339-51. — [28] BRUNO MA, PELLAS F, BERNHEIM J, LEDOUX D, GOLDMAN S, DEMERTZI A, et al. Quelle vie après le Locked-In Syndrome ? *Rev Med Liege* 2008; 63: 445-51. — [29] GIACINO JT, HIRSCH J, SCHIFF N, LAUREYS S. Functional Neuroimaging Applications for Assessment and Rehabilitation Planning in Patients With Disorders of Consciousness. *Arch Phys Med Rehabil* 2006; 87: 67-76. — [30] MONTI MM, VANHAUDENHUYSE A, COLEMAN MR, MELANIE B, PICKARD JD, TSHIBANDA L, et al. Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness. *New Engl J Med* 2010; 362(7): 579-89.
- [31] SCHIFF ND. Cognitive motor dissociation following severe brain injuries. *JAMA Neurol* 2015; 72(12): 1413-5. — [32] MAJERUS S, BRUNO MA, SCHNAKERS C, GIACINO JT, LAUREYS S. The problem of aphasia in the assessment of consciousness in brain-damaged patients. *Prog Brain Res* 2009; 177: 49-61. — [33] STENDER J, GOSSERIES O, BRUNO MA, CHARLAND-VERVILLE V, VANHAUDENHUYSE A, DEMERTZI A, et al. Diagnostic precision of PET imaging and functional MRI in disorders of consciousness: A clinical validation study. *Lancet* 2014; 384(9942): 514-22. — [34] KIRSCH M, WANNEZ S, THIBAUT A, LAUREYS S, BRICHARD JF, BONHOMME V. Positron Emission Tomography: Basic Principles, New Applications, and Studies Under Anesthesia. *Handb Clin Neurol [Internet]* 2016; 54(1): 109-28. — [35] STENDER J, KUPERS R, RODELL A, THIBAUT A, CHATELLE

C, BRUNO MA, *et al.* Quantitative rates of brain glucose metabolism distinguish minimally conscious from vegetative state patients. *J Cereb Blood Flow Metab* 2015; 35(1): 58-65. — [36] LAUREYS S. The neural correlate of (un)awareness: Lessons from the vegetative state. *Trends Cogn Sci* 2005; 9(12): 556-9. — [37] LAUREYS S, OWEN AM, SCHIFF ND. Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. *Lancet Neurol* 2004; 3(9): 537-46. — [38] VANHAUDENHUYSE A, DEMERTZI A, SCHABUS M, NOIRHOMME Q, BREDART S, BOLY M, *et al.* Two Distinct Neuronal Networks Mediate the Awareness of Environment and of Self. *J Cogn Neurosci* 2011; 23(3): 570-8. — [39] LEVY DE, SIDTIS JJ, ROTTENBERG DA, JARDEN JO, STROTHER SC, DHAWAN V, *et al.* Differences in cerebral blood flow and glucose utilization in vegetative versus locked-in patients. *Ann Neurol* 1987 Dec; 22(6): 673-82. — [40] LAUREYS S, PELLAS F, VAN EECKHOUT P, GHORBEL S, SCHNAKERS C, PERRIN F, *et al.* The locked-in syndrome : what is it like to be conscious but paralyzed and voiceless? *In: Progress in brain research* 2005. p. 495-611.

[41] CASSOL H, AUBINET C, THIBAUT A, WANNEZ S, MARTIAL C, MARTENS G, *et al.* Diagnostic, pronostic et traitements des troubles de la conscience. NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie [Internet]. Elsevier Masson 2017. — [42] BOLY M, FAYMONVILLE ME, SCHNAKERS C, PEIGNEUX P, LAMBERMONT B, PHILLIPS C, *et al.* Perception of pain in the minimally conscious state with PET activation: an observational study. *Lancet Neurol* 2008/10/07. 2008; 7(11): 1013-20. — [43] BOLY M, FAYMONVILLE ME, PEIGNEUX P, LAMBERMONT B, DAMAS P, DEL FIORE G, *et al.* Auditory Processing in Severely Brain Injured Patients. *Arch Neurol* 2004 Feb; 61(2): 233. — [44] ZHENG ZS, REGGENTE N, LUTKENHOFF E, OWEN AM, MONTI MM. Disentangling Disorders of Consciousness : Insights From Diffusion Tensor Imaging and Machine Learning. *Hum Brain Mapp* 2016; 38(1): 431-43. — [45] GULDENMUND P, SODDU A, BAQUERO K, VANHAUDENHUYSE A, BRUNO MA, GOSSERIES O, *et al.* Structural brain injury in patients with disorders of consciousness: A voxel-based morphology study. *Brain Inj Informa Healthcare* 2016; 30(3): 343-52. — [46] LEON-CARRION J, EECKHOUT P VAN, DOMINGUEZ-MORALES M DEL R. Review of subject: The locked-in syndrome: a syndrome looking for a therapy. *Brain Inj* 2002; 16(7): 555-69. — [47] DEMERTZI A, ANTONOPOULOS G, HEINE L, VOSS HU, CRONE JS, DE LOS ANGELES C, *et al.* Intrinsic functional connectivity differentiates minimally conscious from unresponsive patients. *Brain* 2015; 138(9): 2619-31. — [48] 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. *Lancet Neurol. Elsevier Ltd* 2016; 15(8): 830-42. — [49] OWEN AM. Detecting Awareness in the Vegetative State. *Science* 2006; 313(5792): 1402. — [50] SCHIFF ND, RODRIGUEZ-MORENO D, KAMAL A, KIM KHS, GIACINO JT, PLUM F, *et al.* fMRI reveals large-scale network activation in minimally conscious patients. *Neurology* 2005 Feb; 64(3): 514-23.

[51] HEINE L, CASTRO M, MARTIAL C, TILLMANN B, LAUREYS S, PERRIN F. Exploration of functional connectivity during preferred music stimulation in patients with disorders of consciousness. *Front Psychol* 2015; 6: 1-11. — [52] 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* 2008; 119(7): 1506-14. — [53] LEHEMBRE R, GOSSERIES O, LUGO Z, JEDIDI Z, CHATELLE C, SADZOT B, *et al.* Electrophysiological investigations of brain function in coma, vegetative and minimally conscious patients. *Arch Ital Biol* 2012; 150(2-3): 122-39. — [54] BAGNATO S, BOCCAGNI C, SANT'ANGELO A, PRESTANDREA C, MAZZILLI R, GALARDI G. EEG predictors of outcome in patients with disorders of consciousness admitted for intensive rehabilitation. *Clin Neurophysiol. International Federation of Clinical Neurophysiology* 2015; 126(5): 959-66. — [55] GUTLING E, ISENMANN SWW. Electrophysiology in the locked-in-syndrome. *Neurology* 1996; 46: 1092-101. — [56] WASSERMANN EM, LISANBY SH. Therapeutic application of repetitive transcranial magnetic stimulation: a review. *Clin Neurophysiol* 2001; 112: 1367-77. — [57] CASALI AG, GOSSERIES O, ROSANOVA M, BOLY M, SARASSO S, CASALI KR, *et al.* A Theoretically Based Index of Consciousness Independent of Sensory Processing and Behavior. *Sci Transl Med* 2013; 5(198): 198ra105. — [58] BODART O, GOSSERIES O, WANNEZ S, THIBAUT A, ANNEN J, BOLY M, *et al.* Measures of metabolism and complexity in the brain of patients with disorders of consciousness. *NeuroImage Clin* 2017; 14: 354-62.