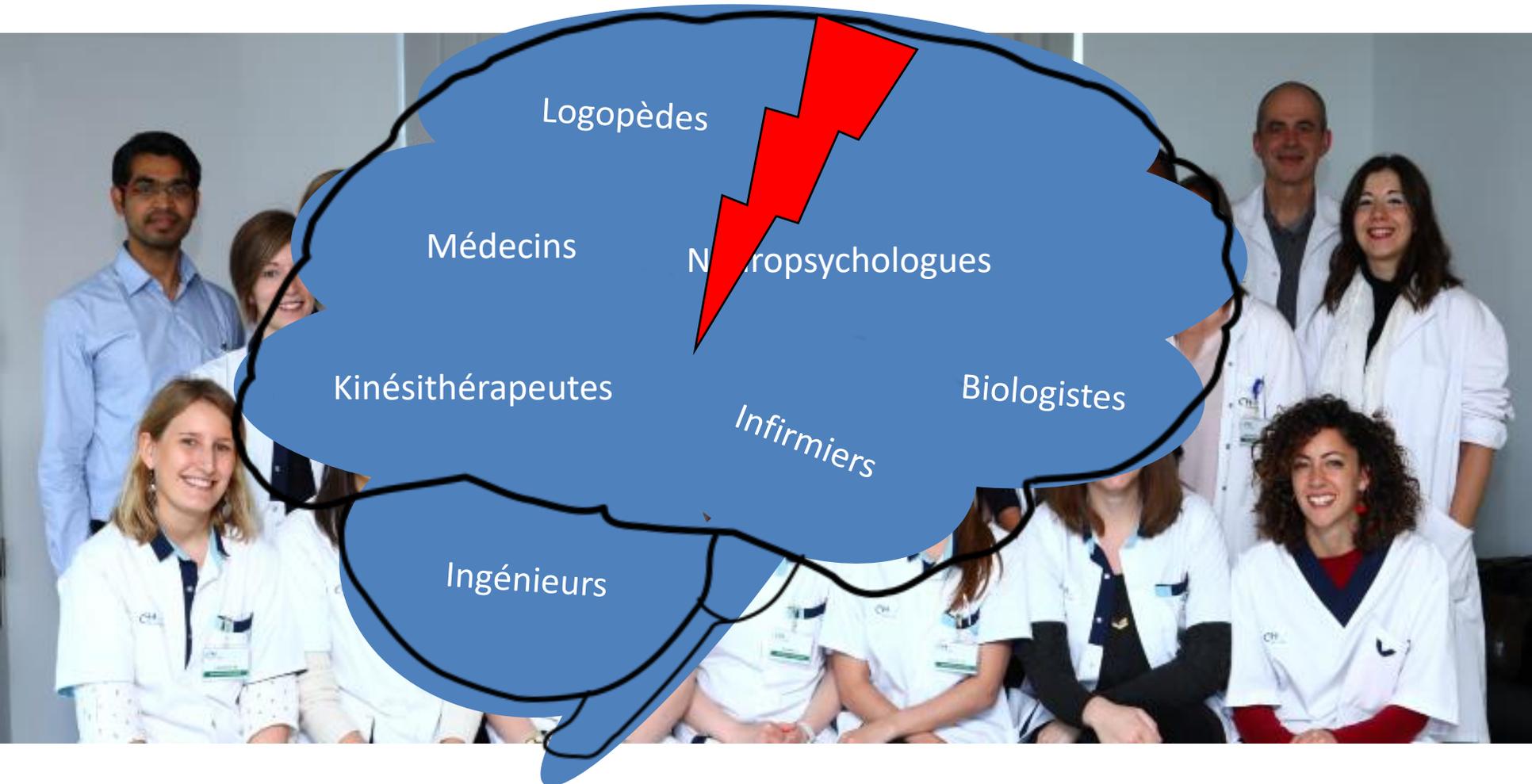


Conscience, coma & neuroimagerie



Charlotte Martial, PhD
Coma Science Group
GIGA Consciousness
Université de Liège

GIGA-Consciousness Coma Science Group



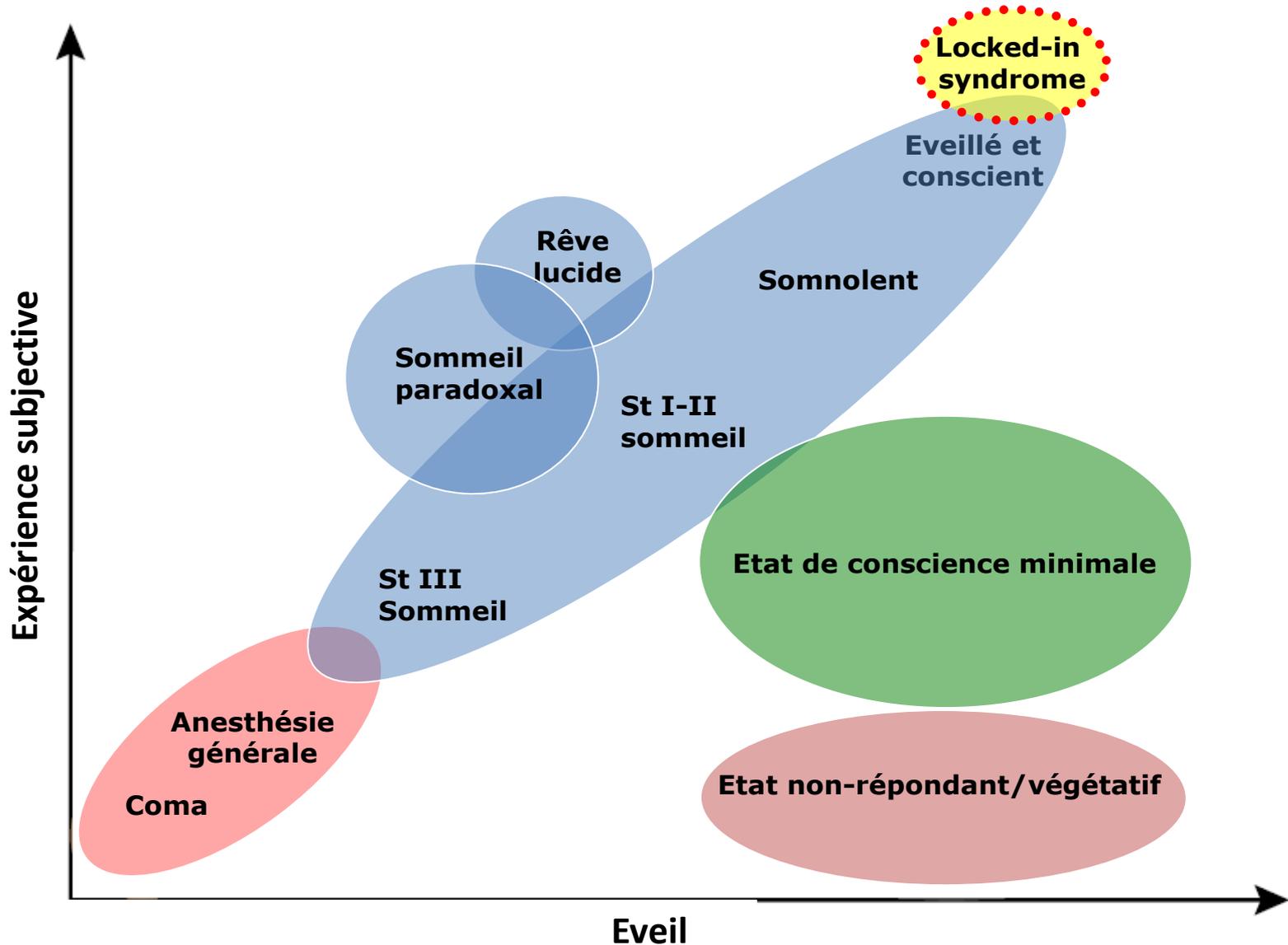
Plan du cours

- **Conscience**
- **Troubles de la conscience après un coma**
 - Evaluation clinique
 - Neuroimagerie
 - Stimulation cérébrale
 - Traitements
- **Autres états de conscience altérée**
 - Hypnose
 - Transe
 - Expérience de mort imminente

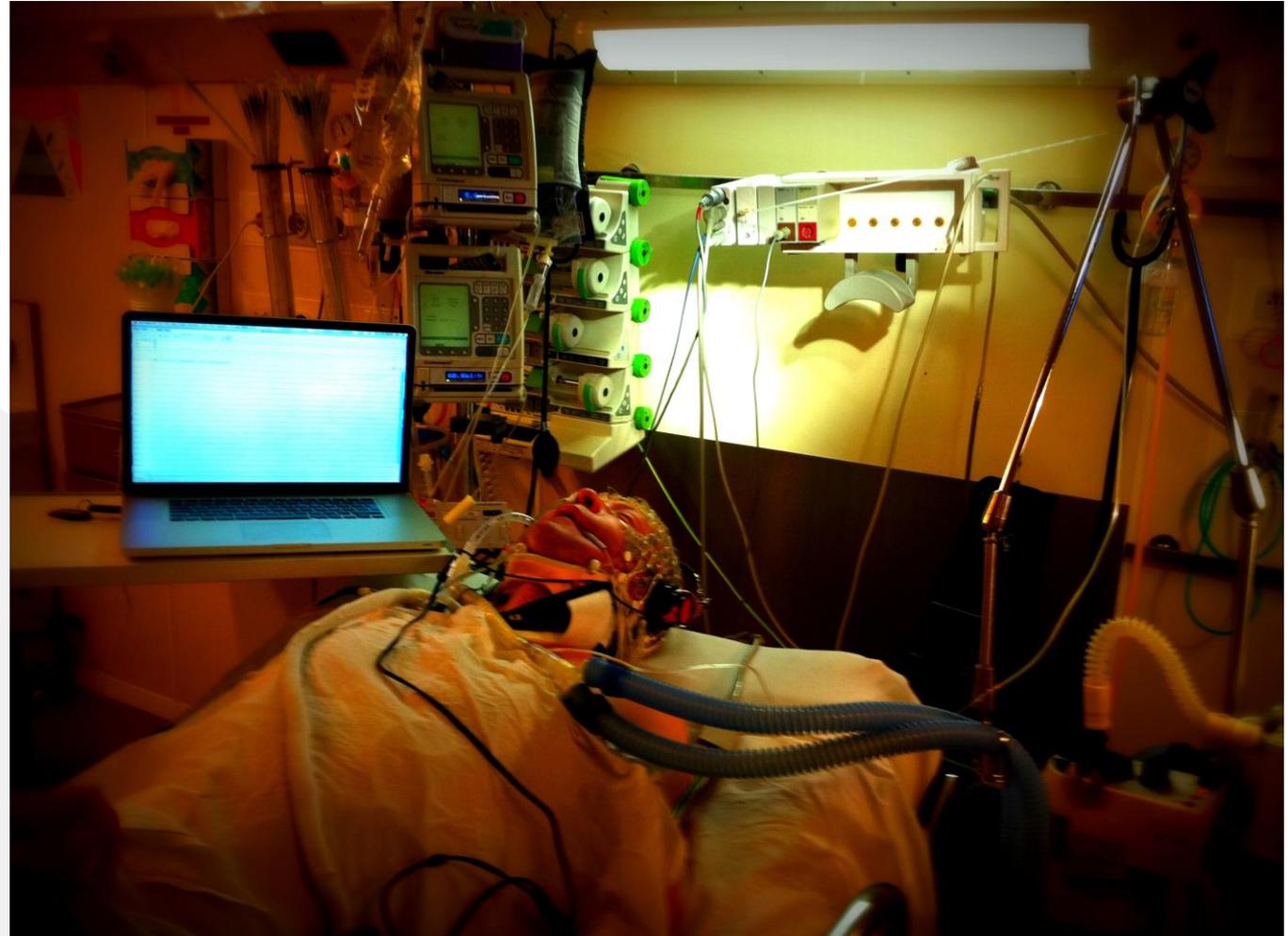
Conscience



Mesurer la conscience



TROUBLES DE LA CONSCIENCE



Différentes entités

Evaluation clinique

Coma →

Yeux fermés

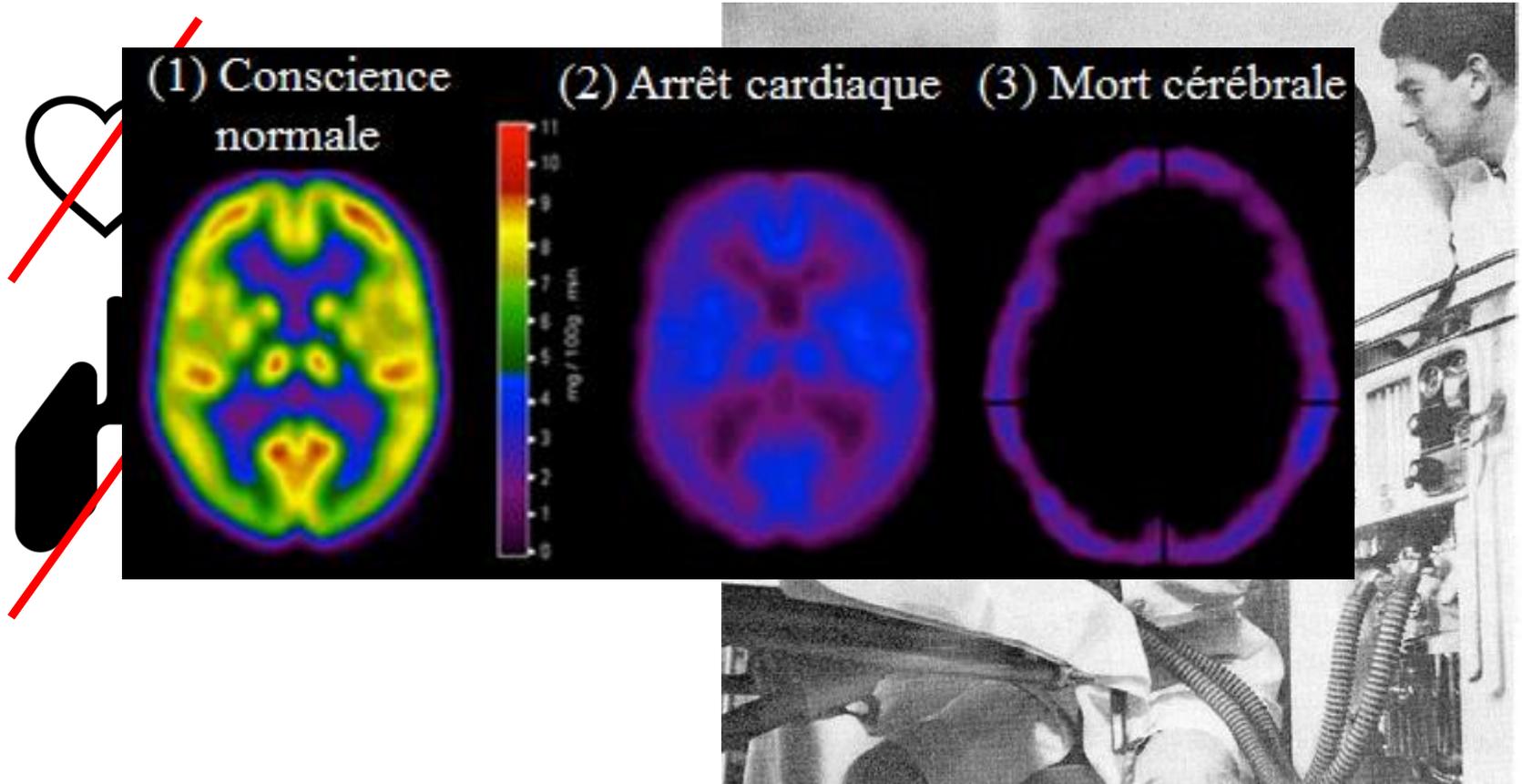
Réflexes

Redéfinition de la mort

Mort clinique

≠

Mort cérébrale



Bjørn Ibsen – Copenhagen 1952

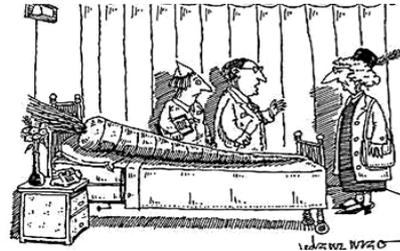
Différentes entités

Evaluation clinique

Coma	→	Eveil non répondant
Yeux fermés		Yeux ouverts
Réflexes		Réflexes

Unresponsive Wakefulness Syndrome

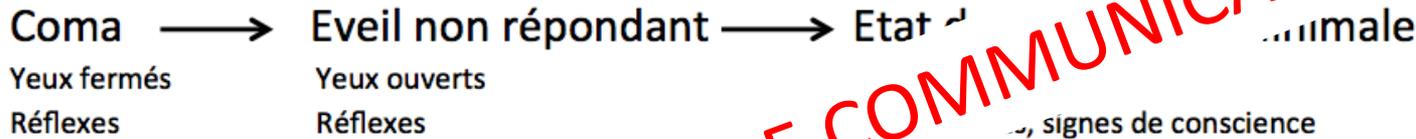
Laureys et al., 2010



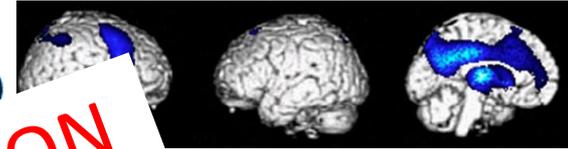
"There's nothing we can do... he'll always be a **vegetable**."

Différentes entités

Evaluation clinique

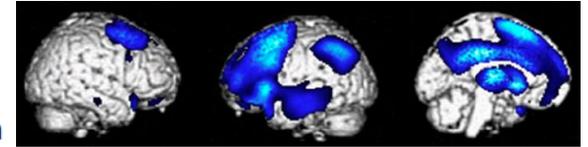


+
 Compréhension langagière
 (ex. réponse à la commande)



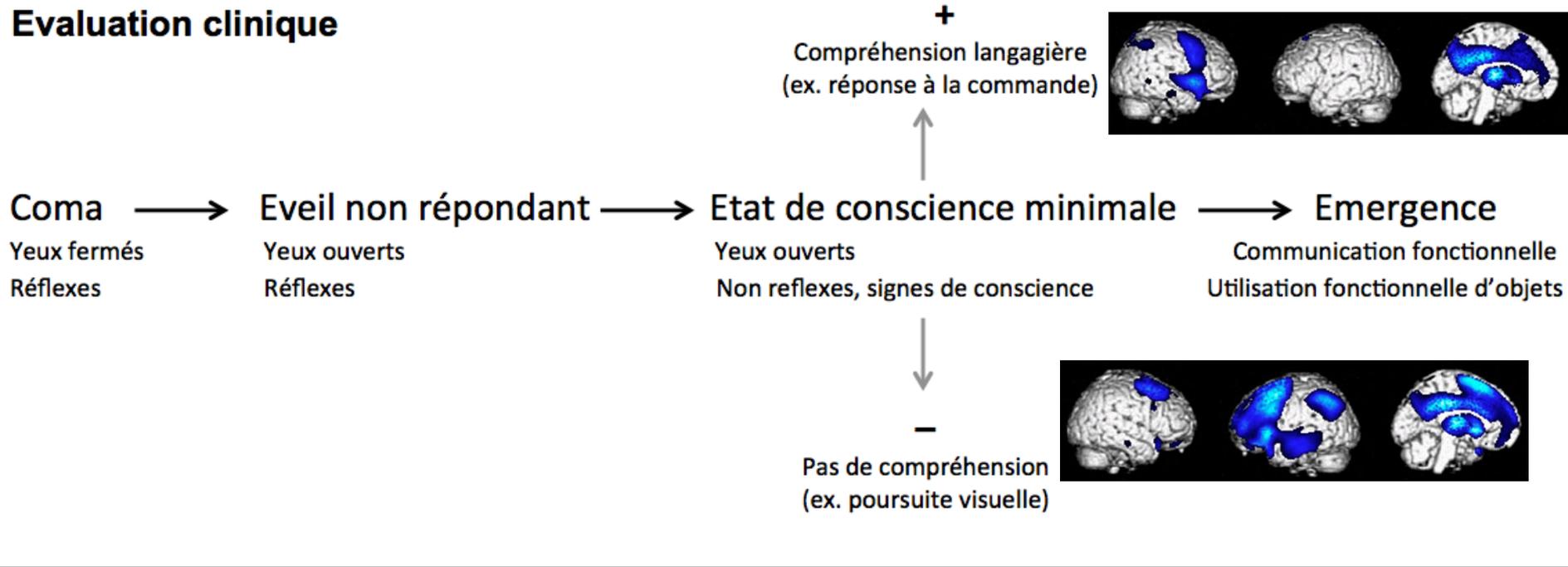
PAS DE COMMUNICATION

-
 Pas de compréhension
 (ex. poursuite visuelle)



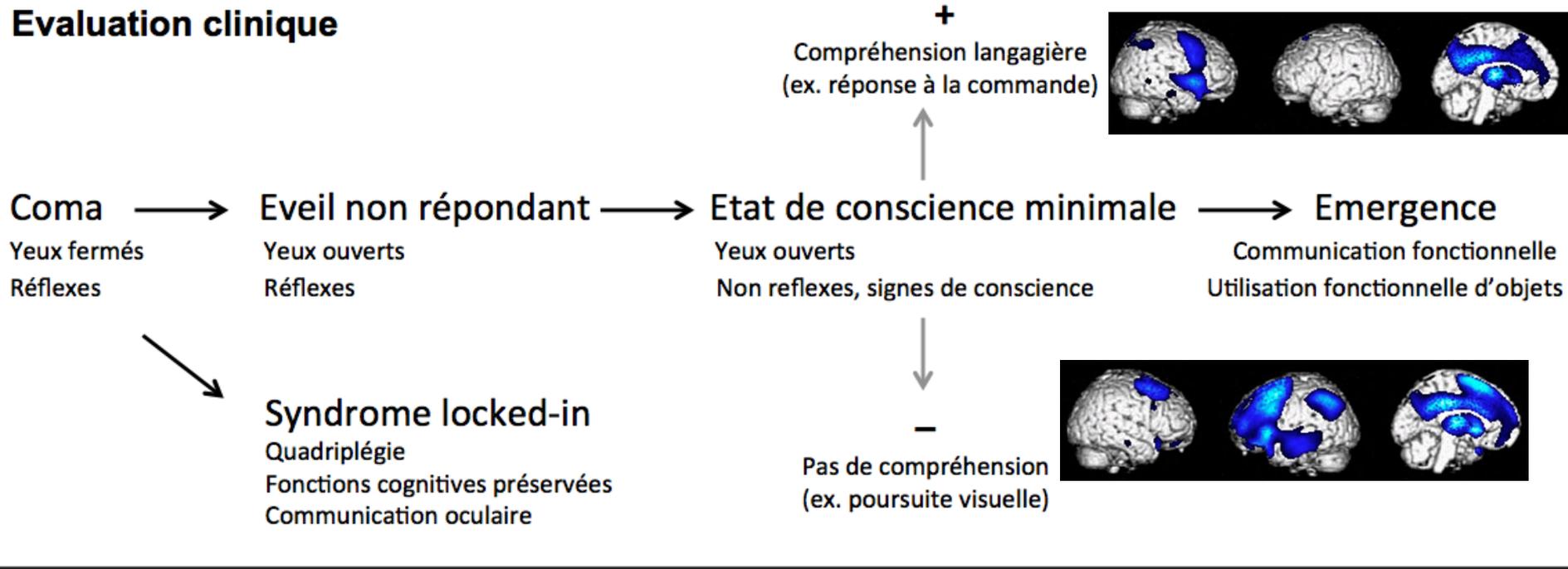
Différentes entités

Evaluation clinique



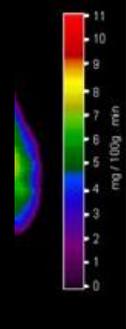
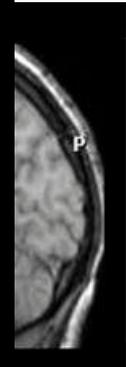
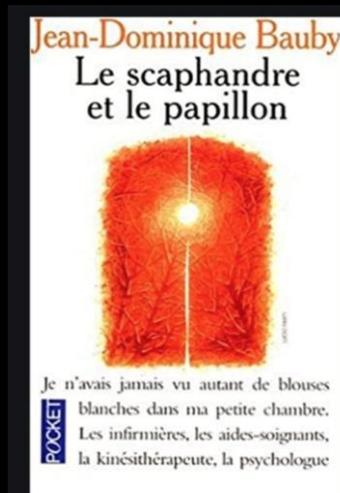
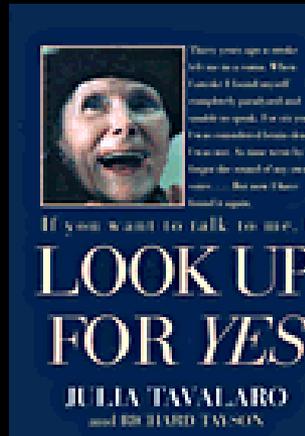
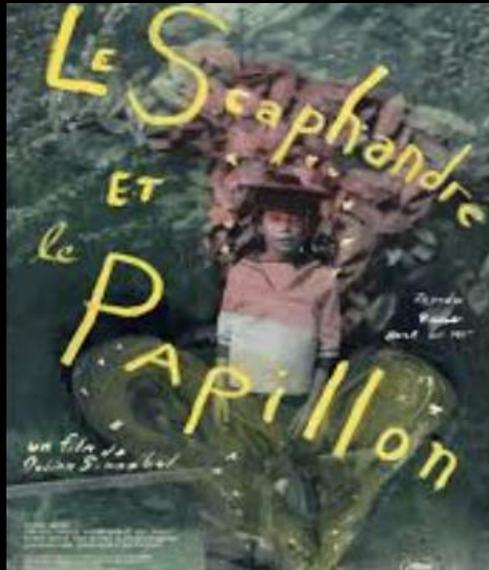
Différentes entités

Evaluation clinique



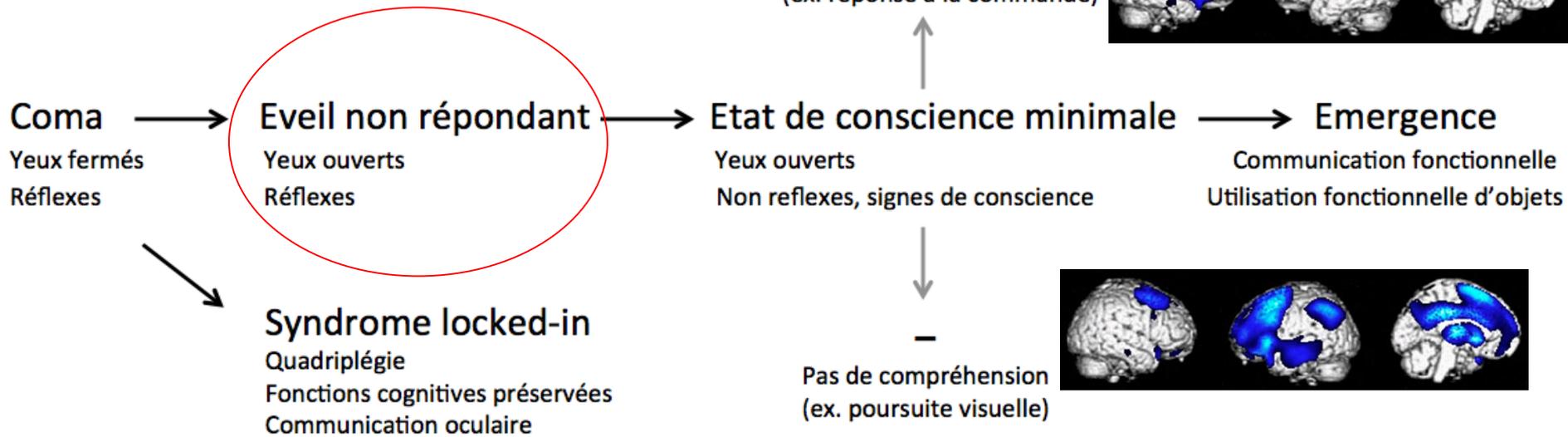


Le locked-in syndrome



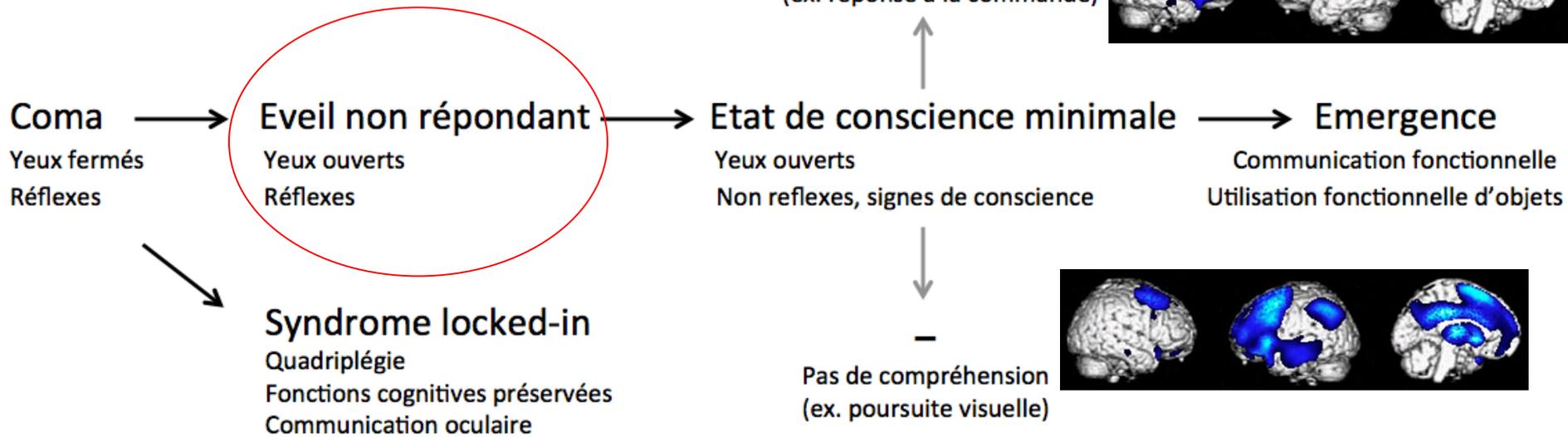
Différentes entités

Evaluation clinique



Différentes entités

Evaluation clinique



Evaluation par neuroimagerie

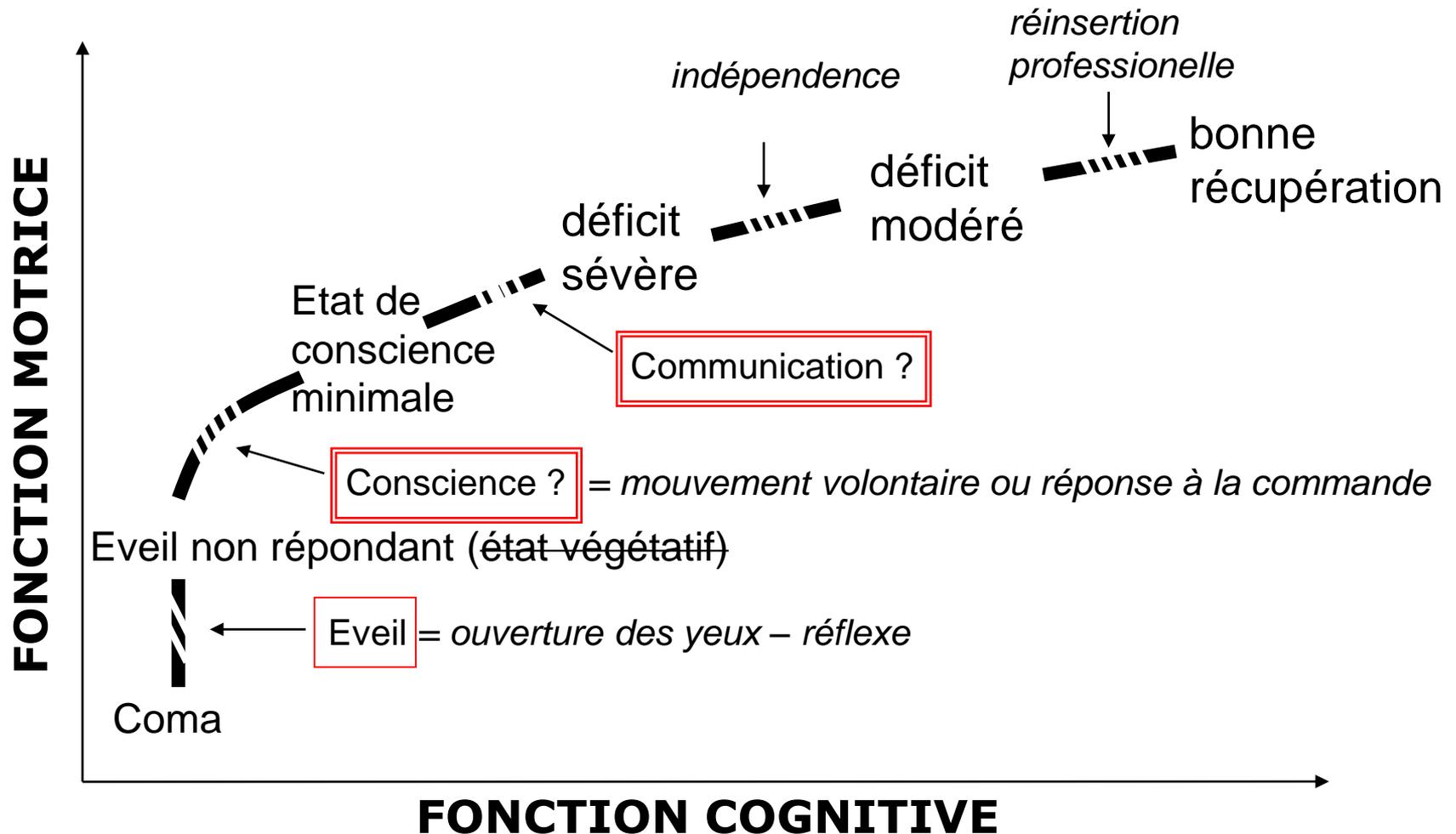
Etat de conscience minimale *

Dissociation entre l'évaluation clinique et les résultats de neuroimagerie qui montrent des fonctions cérébrales préservées

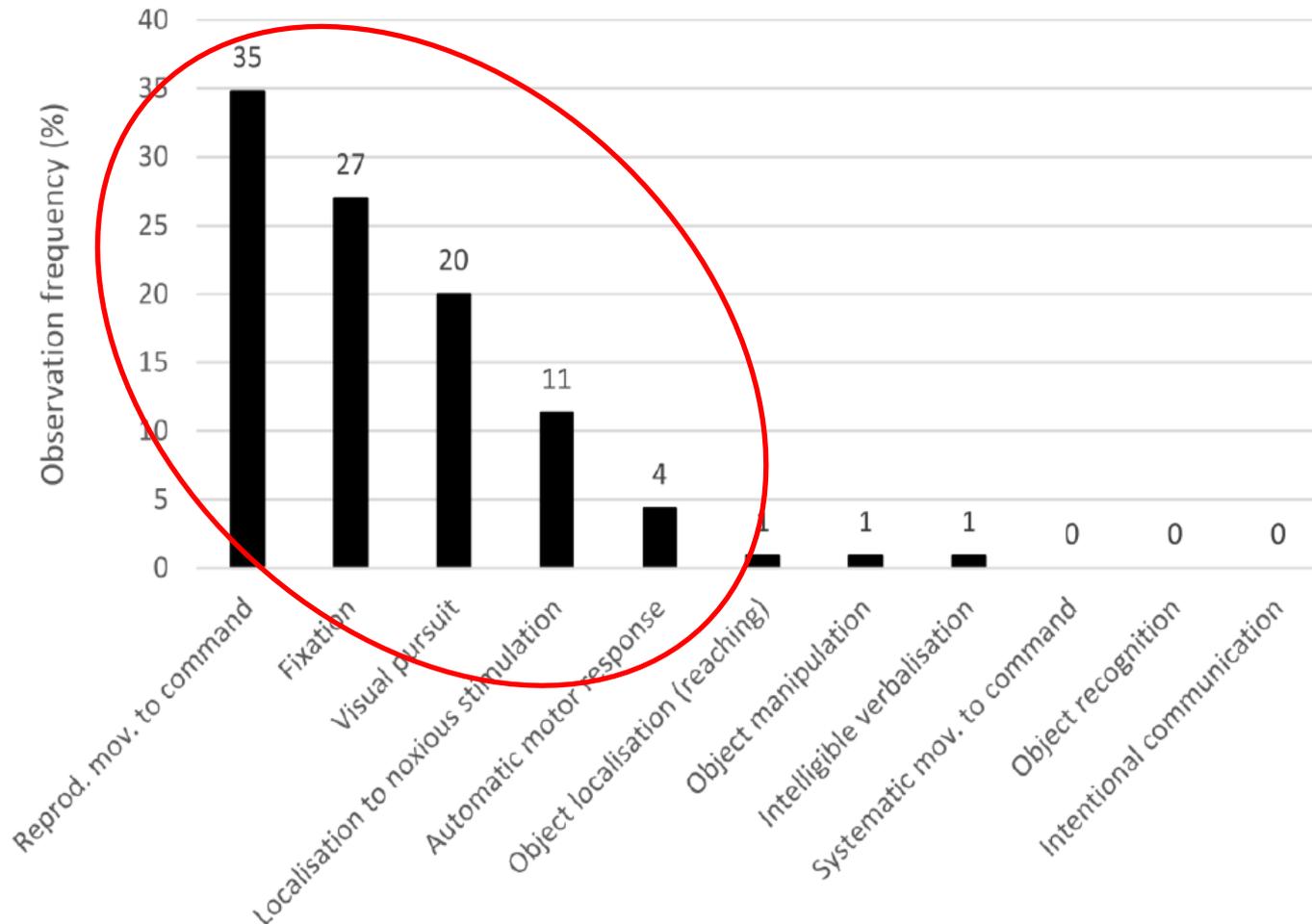
Evaluation clinique



Que mesure-t-on au lit du patient?



Les signes de conscience



JFK COMA RECOVERY SCALE - REVISED (2004)																	
Record Form																	
This form should only be used in association with the "CRS-R ADMINISTRATION AND SCORING GUIDELINES" which provide instructions for standardized administration of the scale.																	
Patient:		Diagnosis:				Etiology:											
Date of Onset:		Date of Admission:															
Date:																	
Week:		Ass:	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16
AUDITORY FUNCTION SCALE																	
4 - Consistent Movement to Command *																	
3 - Reproducible Movement to Command *																	
2 - Localization to Sound																	
1 - Auditory Startle																	
0 - None																	
VISUAL FUNCTION SCALE																	
5 - Object Recognition *																	
4 - Object Localization: Reaching *																	
3 - Visual Pursuit *																	
2 - Fixation *																	
1 - Visual Startle																	
0 - None																	
MOTOR FUNCTION SCALE																	
6 - Functional Object Use *																	
5 - Automatic Motor Response *																	
4 - Object Manipulation *																	
3 - Localization to Noxious Stimulation *																	
2 - Flexion Withdrawal																	
1 - Abnormal Posturing																	
0 - None/Flaccid																	
OROMOTOR/VERBAL FUNCTION SCALE																	
3 - Intelligible Verbalization																	
2 - Vocalization/Oral Movement																	
1 - Oral Reflexive Movement																	
0 - None																	
COMMUNICATION SCALE																	
2 - Functional: Accurate *																	
1 - Non-Functional: Intentional *																	
0 - None																	
AROUSAL SCALE																	
3 - Attention																	
2 - Eye Opening w/o Stimulation																	
1 - Eye Opening with Stimulation																	
0 - Unarousable																	
TOTAL SCORE																	
Denotes emergence from MCS? 1																	
Denotes MCS? *																	

Coma Recovery Scale – Revised (CRS-R)

Giacino et al, *APMR*, 2004

Autres signes de conscience?

Résistance ouverture
des yeux



van Ommen et al,
J Neurology, 2018

Habituation réflexe
auditif



Hermann et al, *Brain*, 2020

Croiser jambes?



Rémi et al, *Neurology*, 2011

Alimentation orale



Melotte et al, *J Neurology*, 2018
Melotte et al, *APRM*, 2020

Olfaction



Arzi et al, *Nature*, 2020

Grimaces?



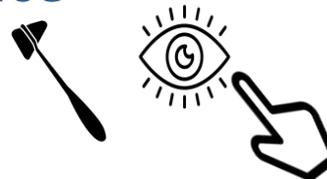
Chatelle et al, *APMR*, 2018

Localisation auditive



Carrière et al, *Brain Comm*, 2020

Réflexe clignement
menace



Vanhaudenhuyse et al, *Neurology*, 2008



Erreur de diagnostic après un coma

N=126 patients post-coma

- 51 éveil non répondant par consensus clinique
- 18 montrent des signes de conscience (échelle de récupération du coma – révisée)


30-40% erreur de diagnostic

ÉCHELLE DE RÉCUPÉRATION DU COMA VERSION REVUE FRANÇAISE ©2008 Formulaire de rapport										
Patient :					Date atteinte cérébrale :					
Etiologie :					Date admission :					
Diagnostic initial :					Date :					
					Examineur:					
FONCTION AUDITIVE										
4 – Mouvement systématique sur demande*										
3 – Mouvement reproductible sur demande*										
2 – Localisation de sons										
1 – Réflexe de sursaut au bruit										
0 – Néant										
FONCTION VISUELLE										
5 – Reconnaissance des objets*										
4 – Localisation des objets : atteinte*										
3 – Poursuite visuelle*										
2 – Fixation*										
1 – Réflexe de clignement à la menace										
0 – Néant										
FONCTION MOTRICE										
6 – Utilisation fonctionnelle des objets*										
5 – Réaction motrice automatique*										
4 – Manipulation d'objets*										
3 – Localisation des stimulations nociceptives*										
2 – Flexion en retrait										
1 – Posture anormale stéréotypée										
0 – Néant / Flaccidité										
FONCTION OROMOTRICE/VERBALE										
3 – Production verbale intelligible*										
2 – Production vocale / Mouvements oraux										
1 – Réflexes oraux										
0 – Néant										
COMMUNICATION										
2 – Fonctionnelle : exacte*										
1 – Non fonctionnelle : intentionnelle*										
0 – Néant										
ÉVEIL										
3 – Attention										
2 – Ouverture des yeux sans stimulation										
1 – Ouverture des yeux avec stimulation										
0 – Aucun éveil										
SCORE TOTAL										

Indique l'émergence de l'état de conscience minimale *

Indique un état de conscience minimale *

Pourquoi ces erreurs?

Côté clinicien

ÉCHELLE DE RÉCUPÉRATION DU COMA VERSION REVUE FRANÇAISE (2004) Formulaire de rapport	
Patient :	Date atteinte cérébrale :
Etiologie :	Date admission :
Diagnostic initial :	Date :
Examineur :	
FONCTION AUDITIVE	
4 – Mouvement systématique sur demande*	
3 – Mouvement reproductible sur demande*	
2 – Localisation de sons	
1 – Réflexe de sursaut au bruit	
0 – Néant	
FONCTION VISUELLE	
5 – Reconnaissance des objets*	
4 – Localisation des objets : atteinte*	
3 – Poursuite visuelle*	
2 – Fixation*	
1 – Réflexe de clignement à la menace	
0 – Néant	
FONCTION MOTRICE	
6 – Utilisation fonctionnelle des objets*	
5 – Réaction motrice automatique*	
4 – Manipulation d'objets*	
3 – Localisation des stimulations nociceptives*	
2 – Flexion en retrait	
1 – Posture anormale stéréotypée	
0 – Néant / Flaccidité	
FONCTION OROMOTRICE/VERBALE	
3 – Production verbale intelligible*	
2 – Production vocale / Mouvements oraux	
1 – Réflexes oraux	
0 – Néant	
COMMUNICATION	
2 – Fonctionnelle : exacte*	
1 – Non fonctionnelle : intentionnelle*	
0 – Néant	
ÉVEIL	
3 – Attention	
2 – Ouverture des yeux sans stimulation	
1 – Ouverture des yeux avec stimulation	
0 – Aucun éveil	
SCORE TOTAL	

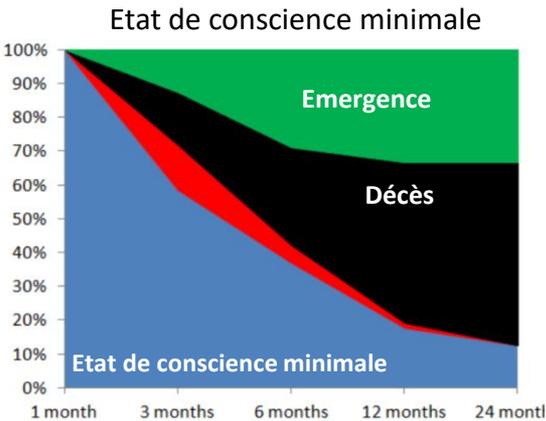
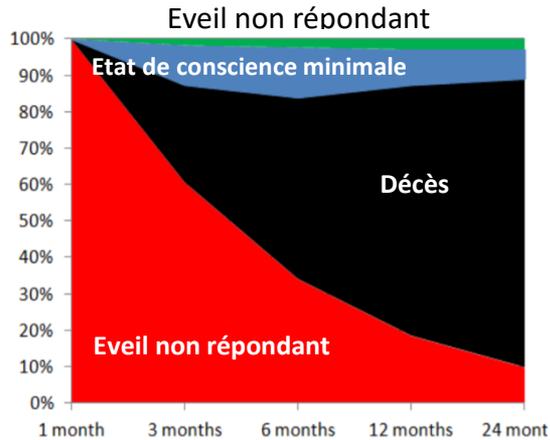


Alison!
 Philippe!
 Margot!
 Géraldine!

Pourquoi évaluer correctement l'état de conscience?

Pronostic

(non traumatique)

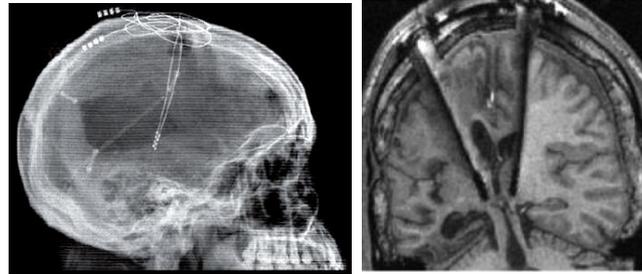


Pourquoi évaluer correctement l'état de conscience?

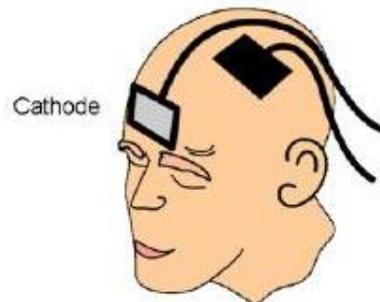
Pronostic

(non traumatique)

Traitement



Schiff et al, *Nature*, 2007



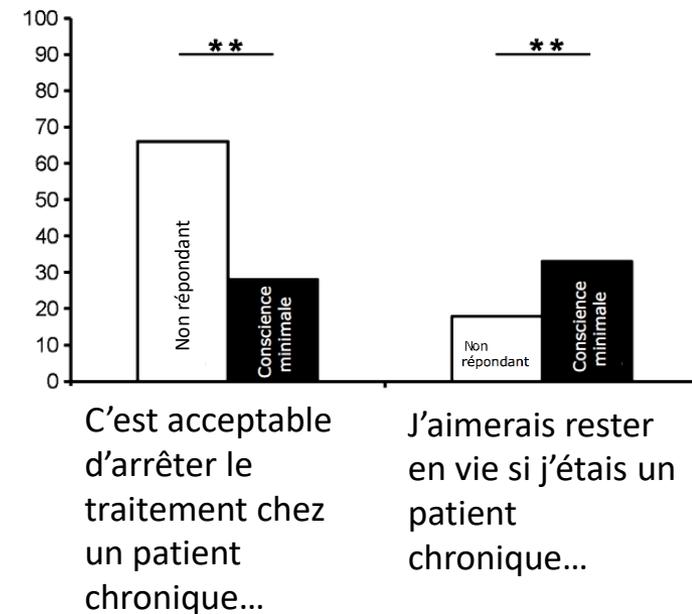
Thibaut et al, *J Neurology* 2014

Pourquoi évaluer correctement l'état de conscience?

Pronostic
(non traumatique)

Traitement

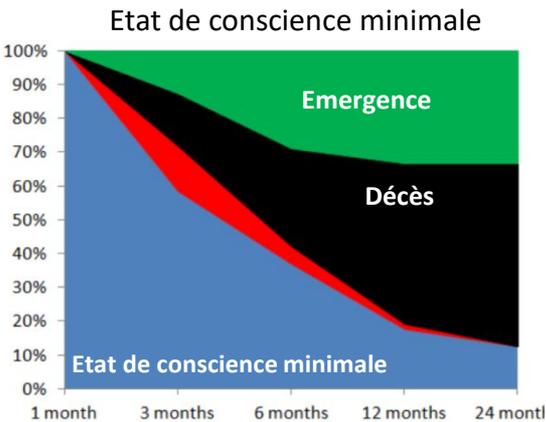
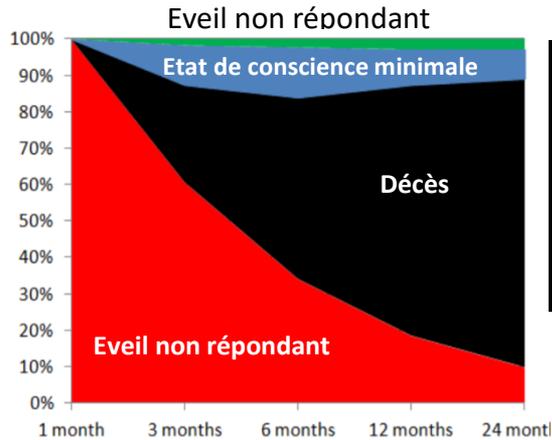
Aspect éthique



Demertzi et al, *J Neurology* 2011

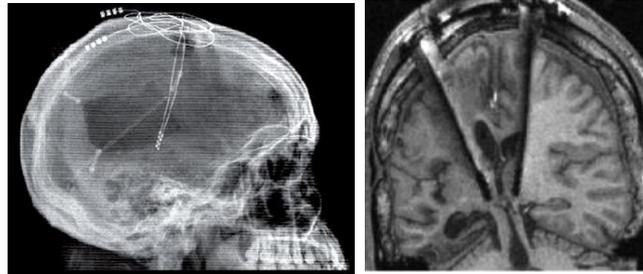
Pourquoi évaluer correctement l'état de conscience?

Pronostic (non traumatique)

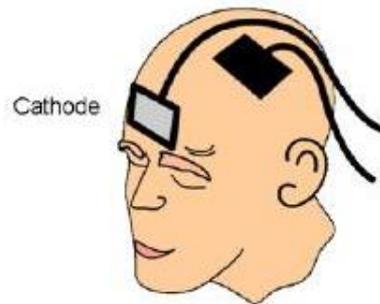


Cassol et al, *en préparation*

Traitement

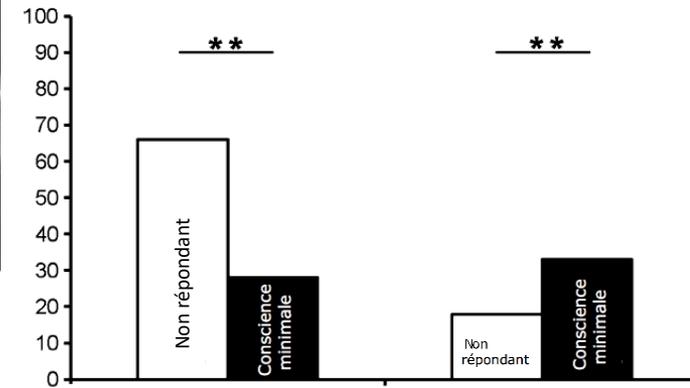


Schiff et al, *Nature*, 2007



Thibaut et al, *J Neurology* 2014

Aspect éthique



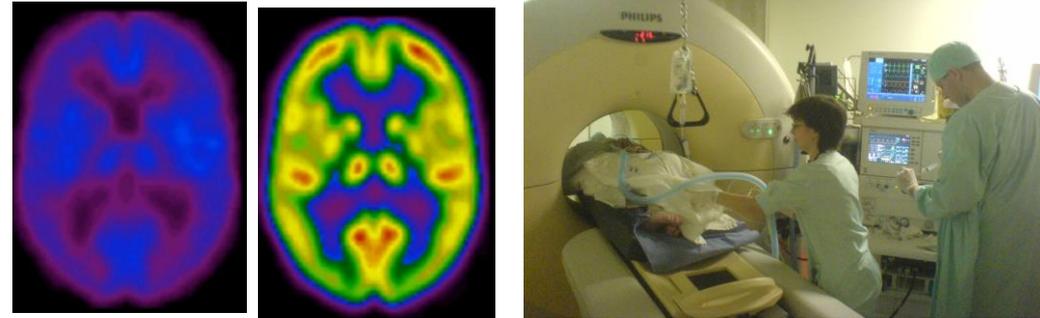
C'est acceptable d'arrêter le traitement chez un patient chronique...

J'aimerais rester en vie si j'étais un patient chronique...

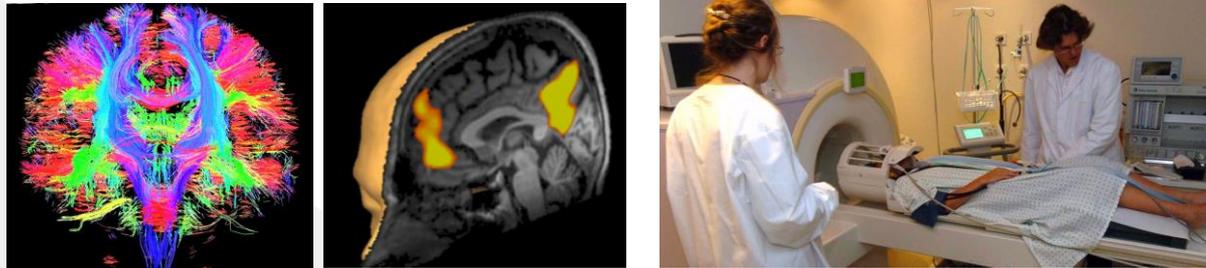
Demertzi et al, *J Neurology* 2011

Neuroimagerie & Conscience

Tomographie par émission de positons (TEP)



Imagerie par résonance magnétique (IRM)



Stimulation magnétique transcrânienne et EEG

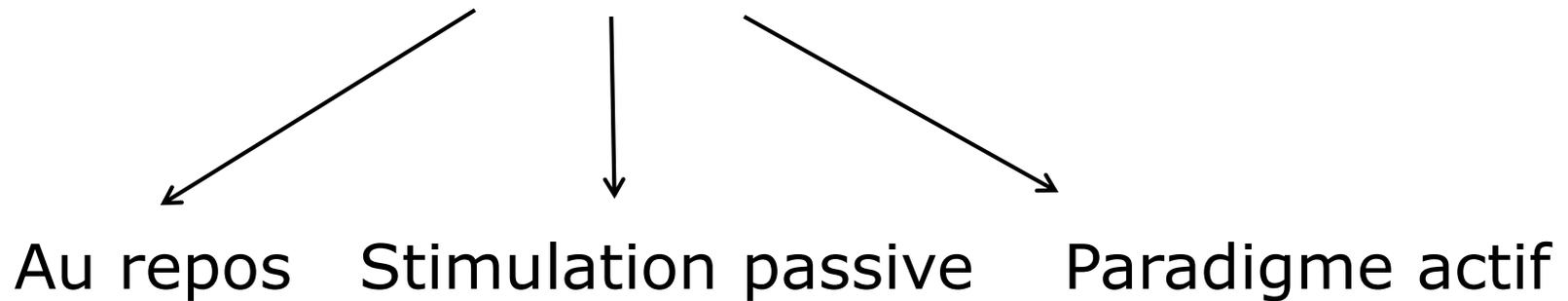


Electroencéphalographie (EEG)



Que mesure-t-on?

Structure et fonction

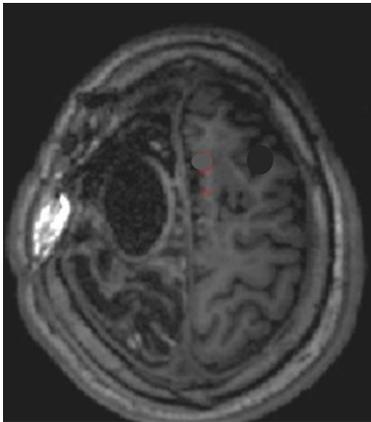
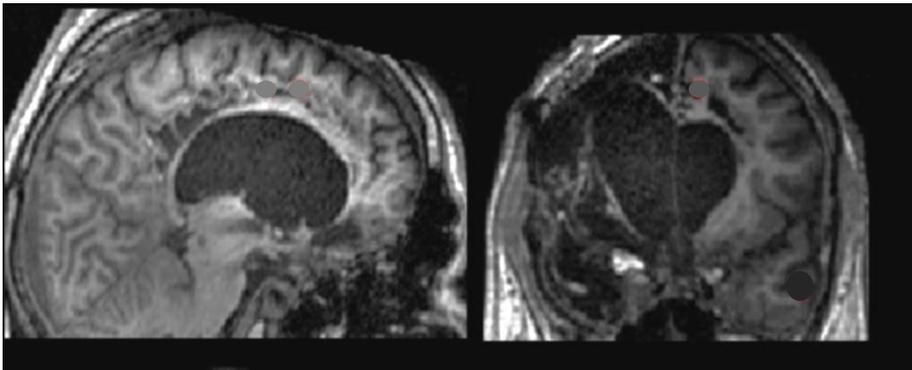


- Fonctions cérébrales liées à la conscience
- Détection de la conscience
- Communication
- Traitement

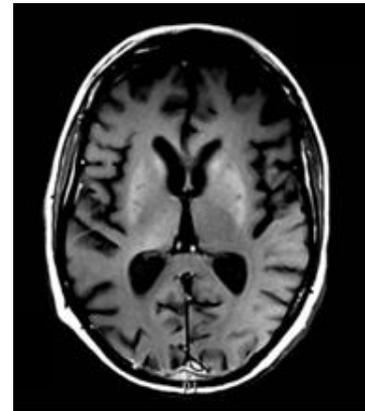
Conscience ≠ structure

IRM structurelle T1

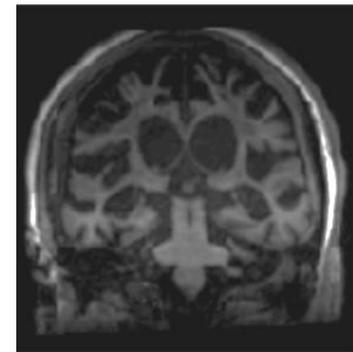
Trauma



Anoxie



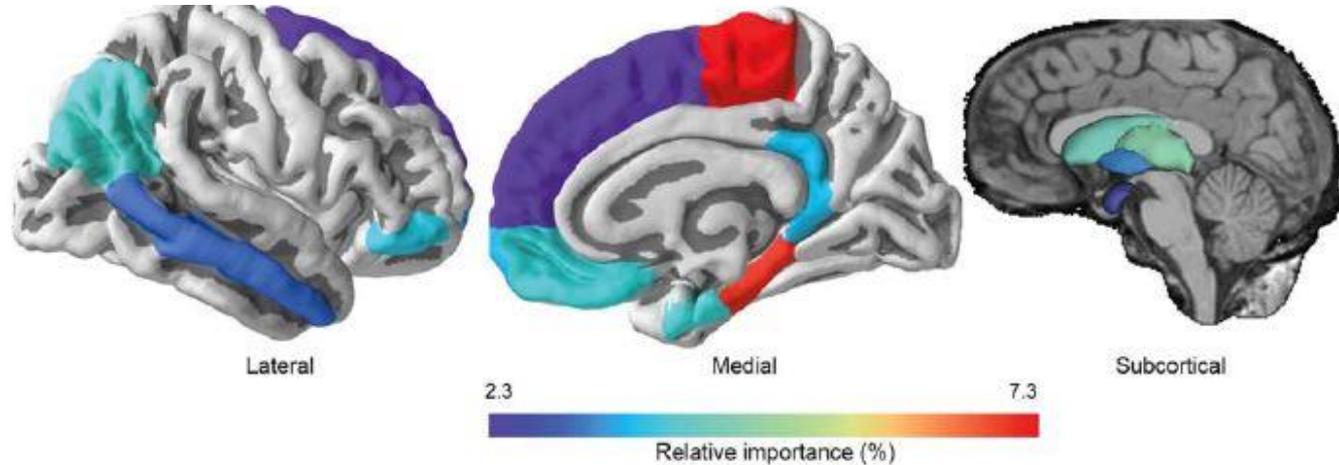
Aigu



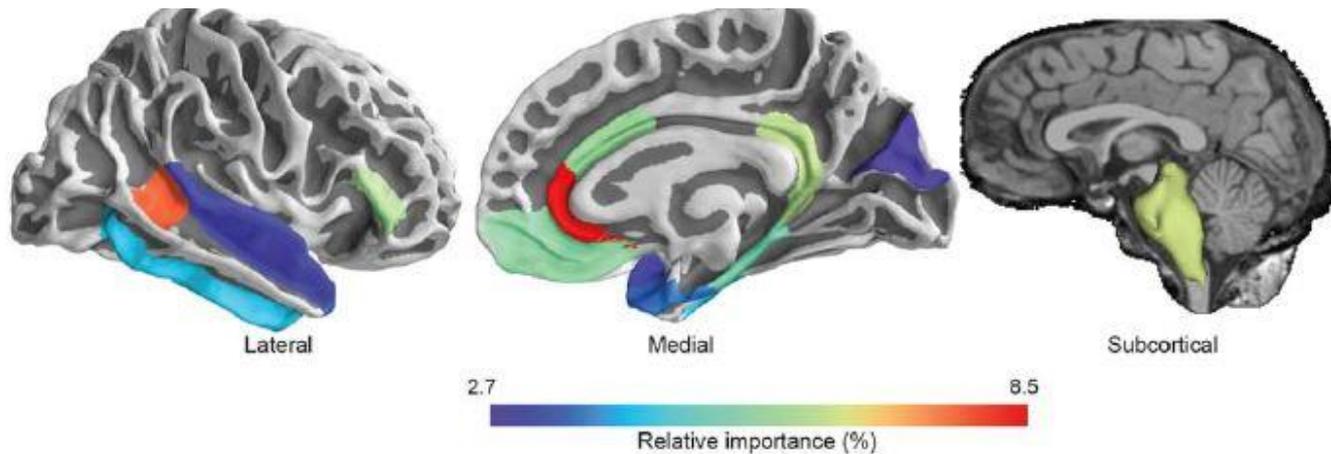
Chronique

Conscience \approx structure

A) Matière grise importante pour la classification des patients en ECM et en ENR



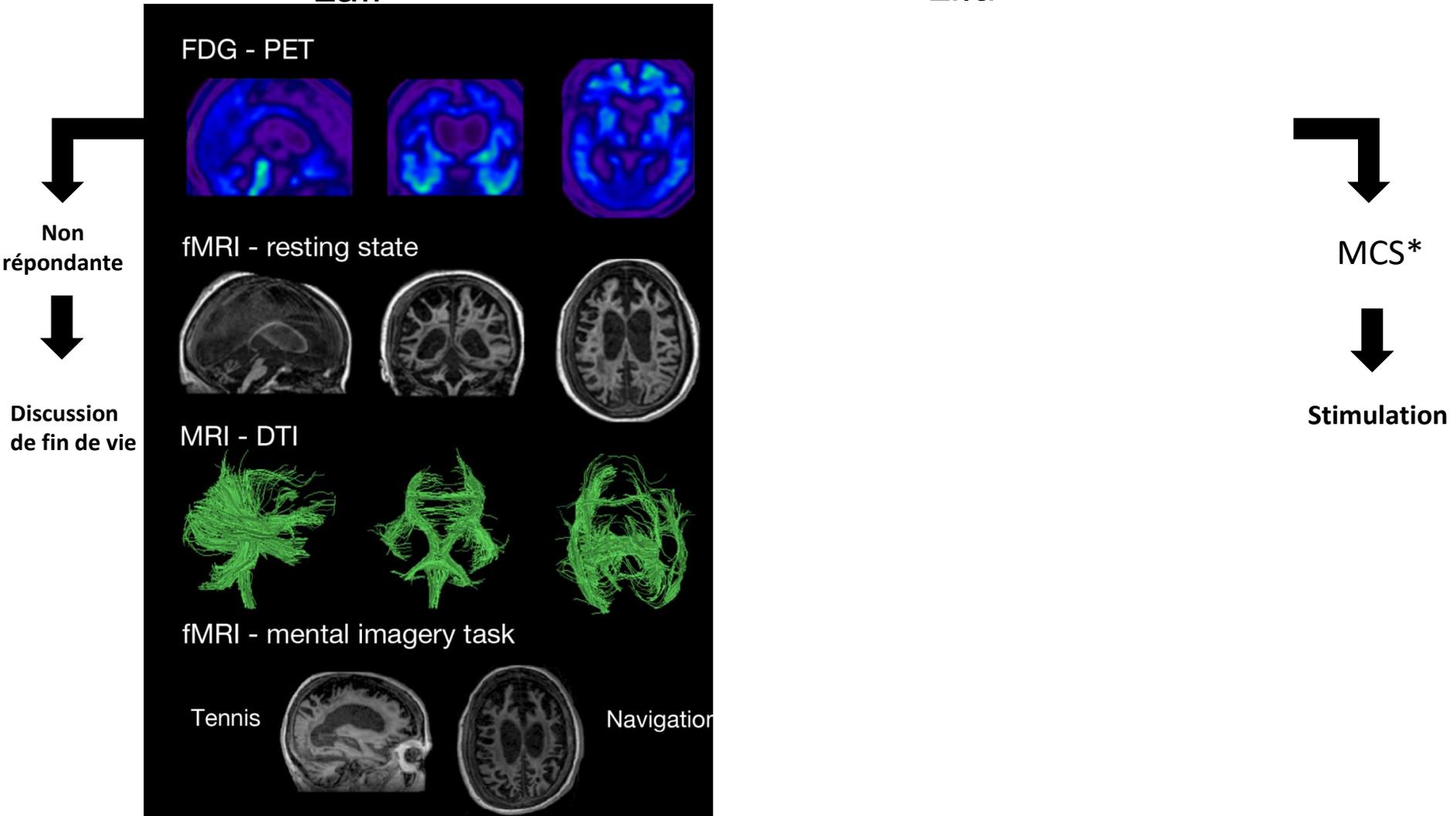
B) Matière blanche importante pour la classification des patients en ECM et en ENR



Conscience ≠ comportement

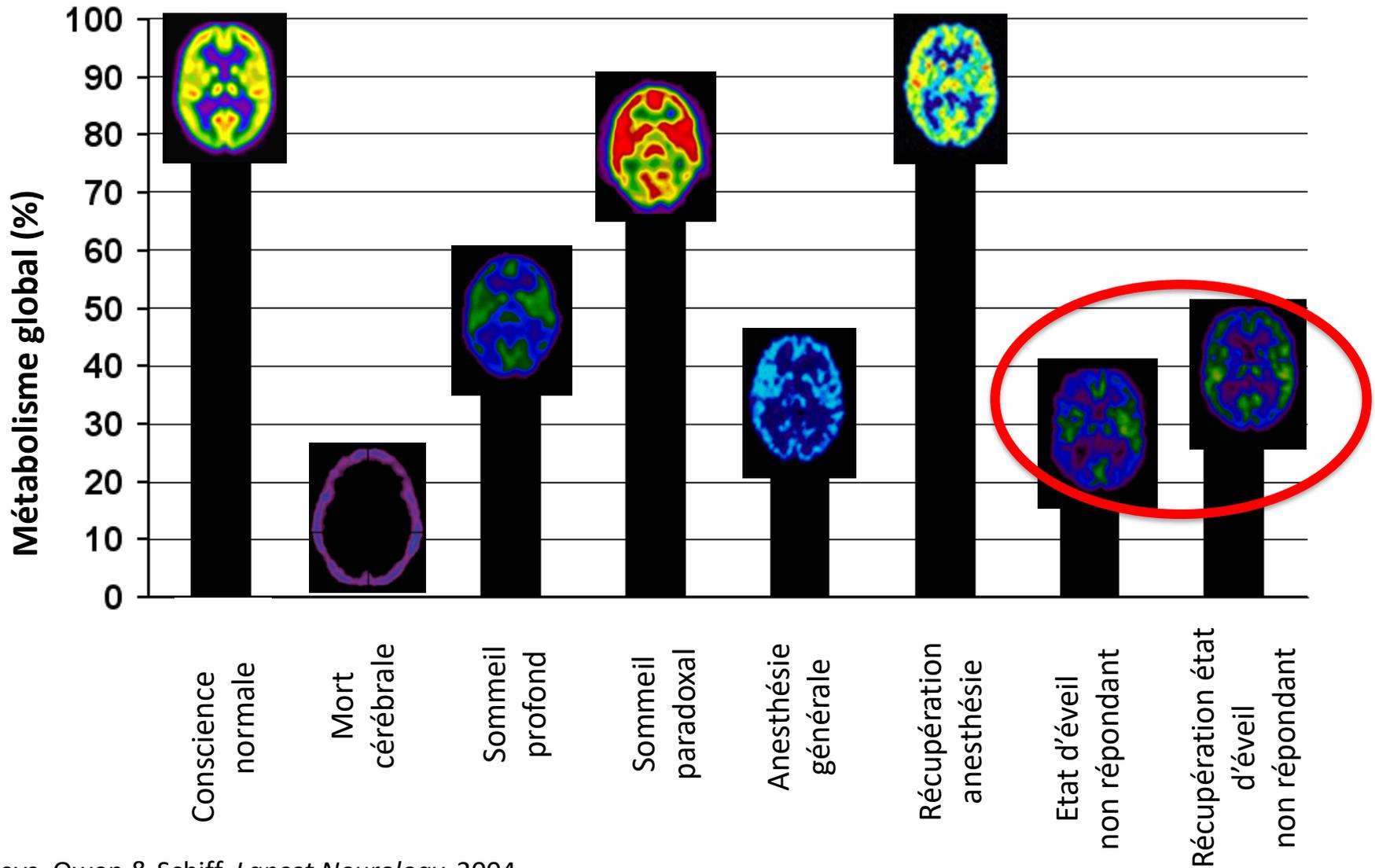
Lali

Lila



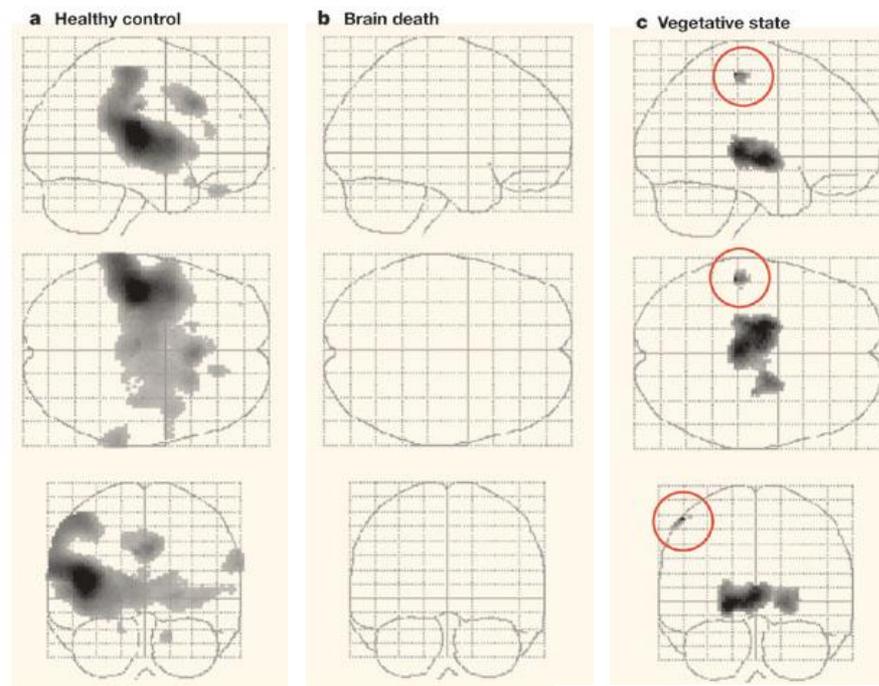
MCS* = non-behavioral minimally conscious state

Conscience ≠ tout le cerveau

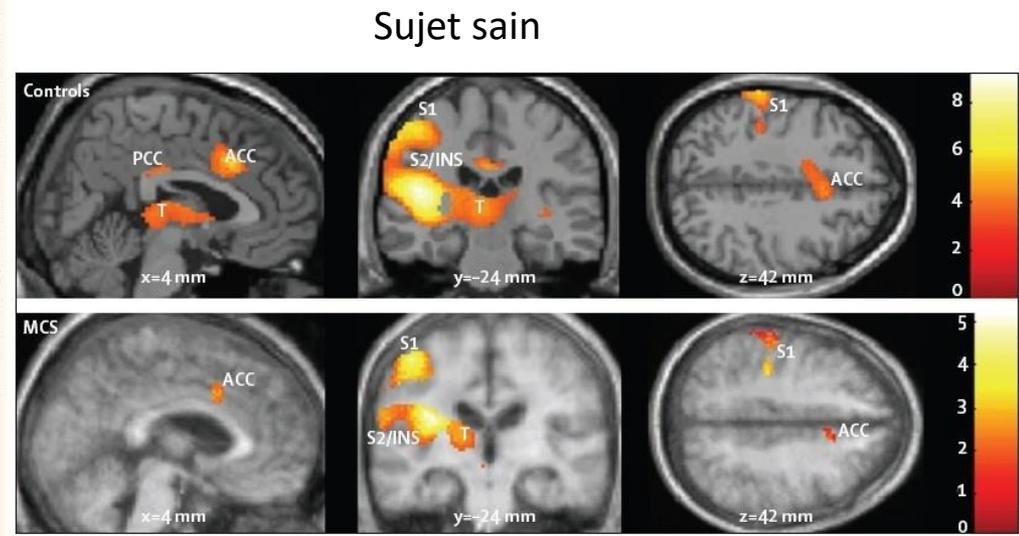


Conscience \neq cortex primaire

Stimulation électrique douloureuse



Sujet sain Mort cérébrale Eveil non répondant

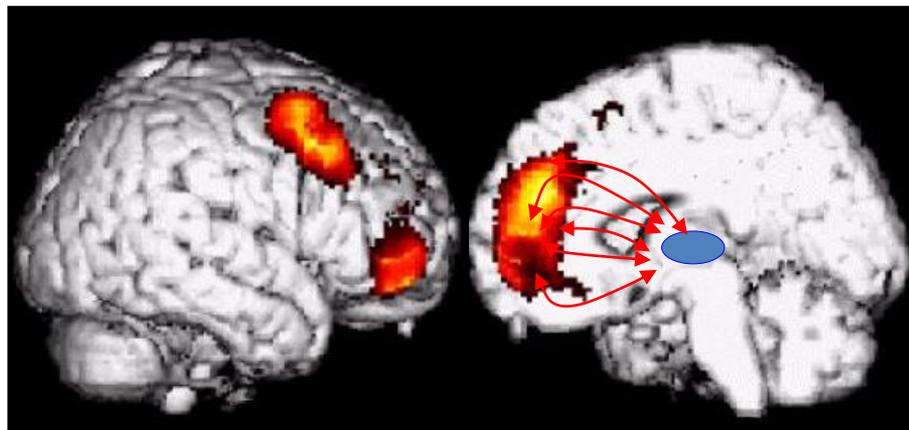


Etat de conscience minimale

Laureys et al, *Neuroimage*, 2002
 Laureys, *Nature Reviews Neuroscience*, 2005
 Boly et al, *Lancet Neurology*, 2008

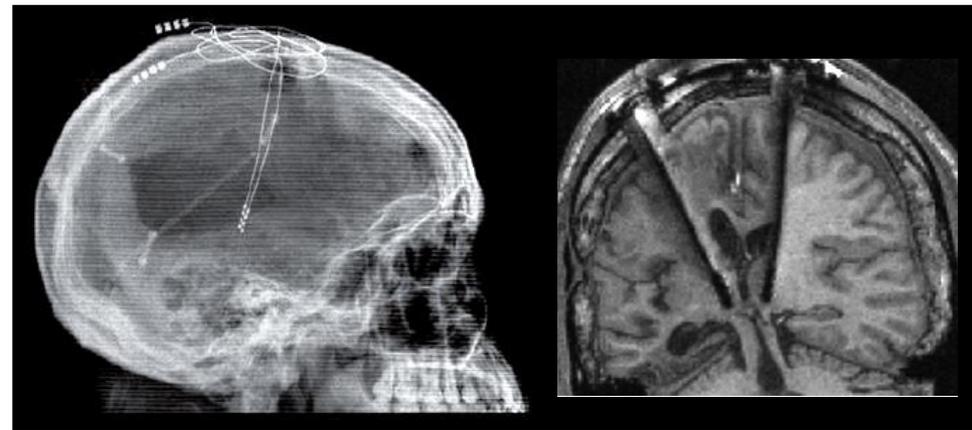
Conscience \approx connexion thalamo-corticale

Reconnexion thalamique chez un patient qui récupère spontanément de l'éveil non répondant



Laureys et al, *Lancet*, 2000

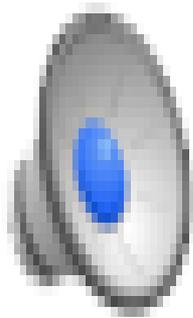
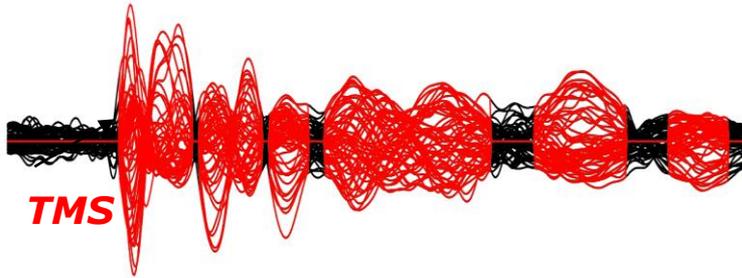
Stimulation thalamique induit une émergence de l'état de conscience minimale



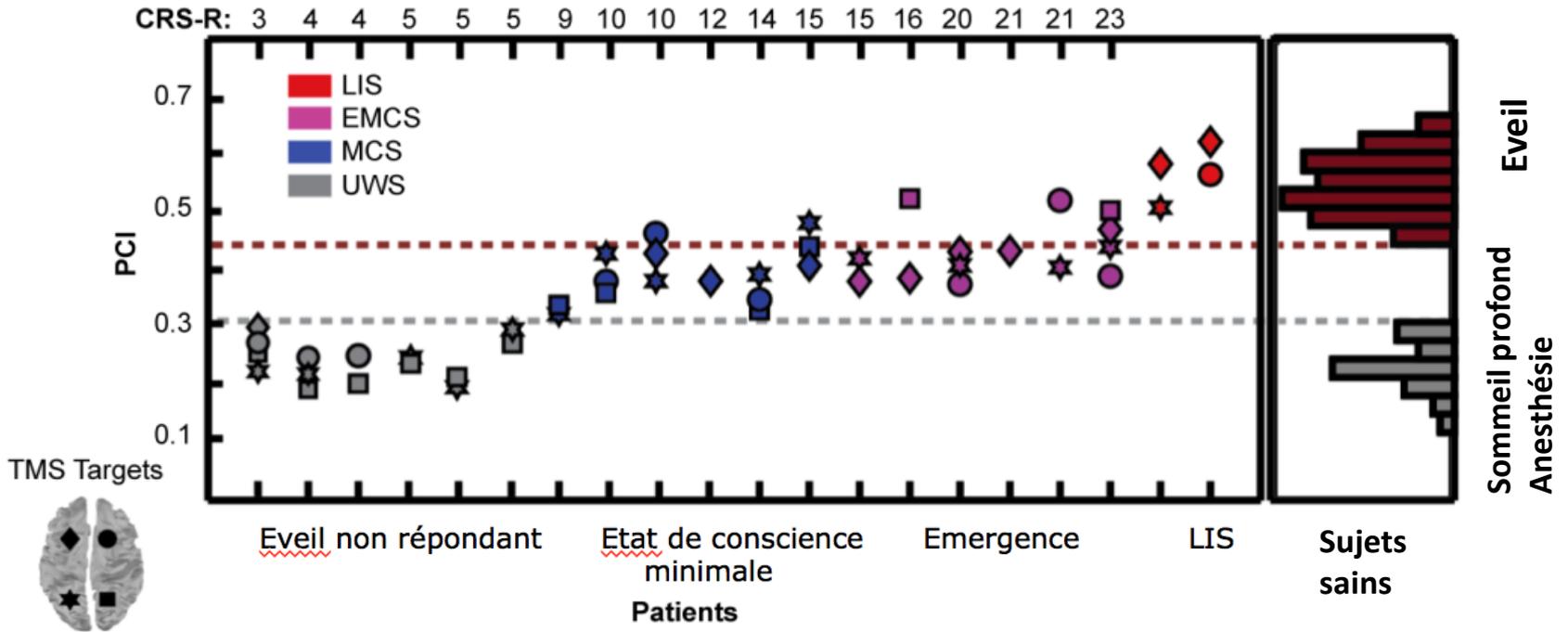
Schiff et al, *Nature*, 2007

Conscience \approx complexité

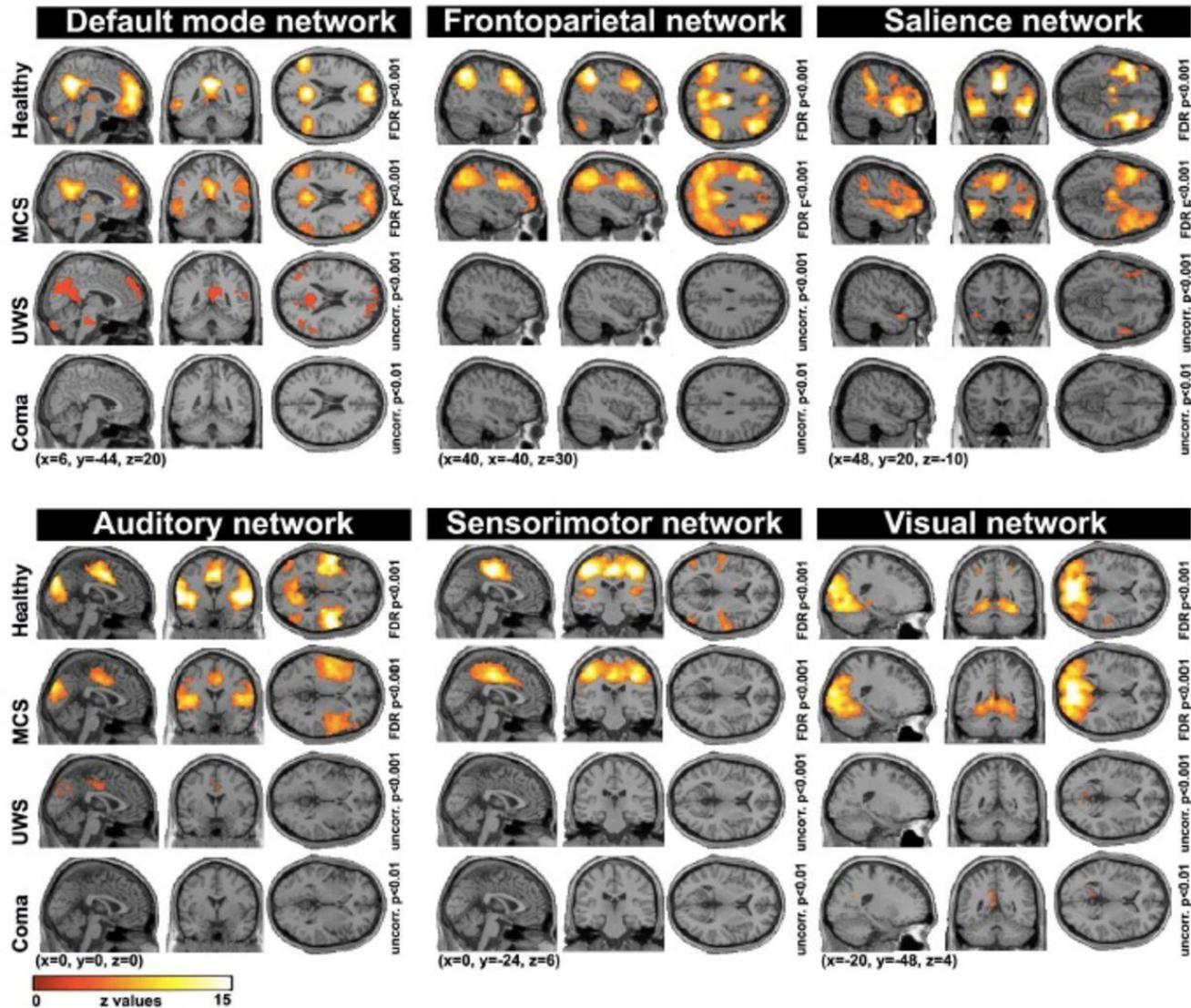
Conscience



Indice de complexité perturbatoire (PCI)



Conscience \approx réseaux neuronaux au repos?

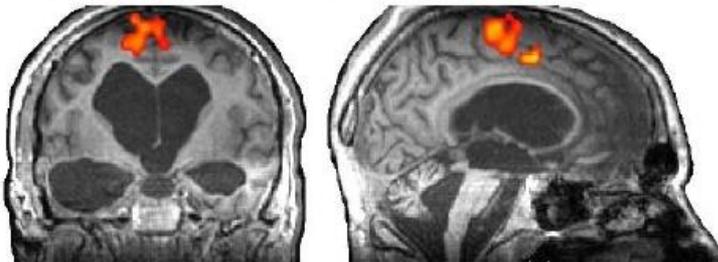


Paradigme actif en IRM ≈ réponse à la commande

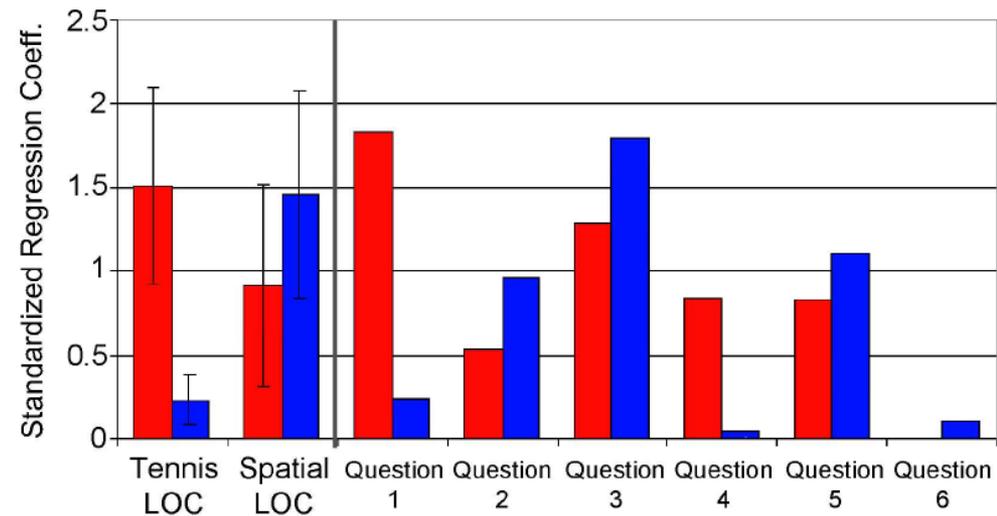
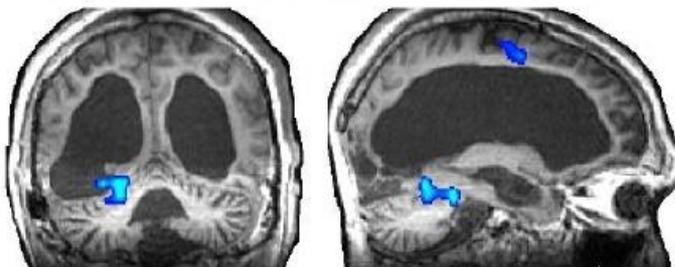
Imagine **Tennis** to answer 'YES'

Imagine **Navigating** to answer 'NO'

Is your father's name Alexander ?



Is your father's name Thomas ?



Paradigme actif en EEG \approx réponse à la commande

IMAGINE BOUGER LE PIED...



BOUGER LA MAIN



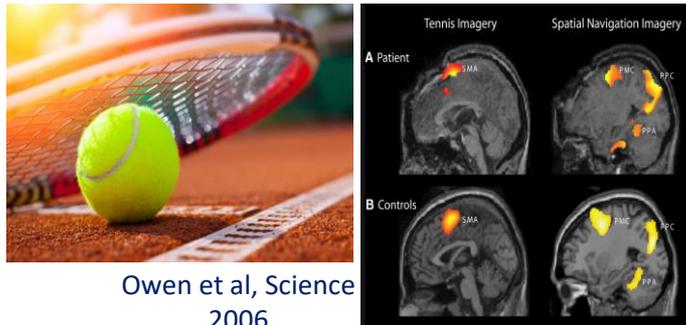
Sujet sain
**CONTROL
SUBJECT**

Eveil non
répondant
(MCS*)



Recommandations Académie Européenne de Neurologie

Tâches actives IRMf



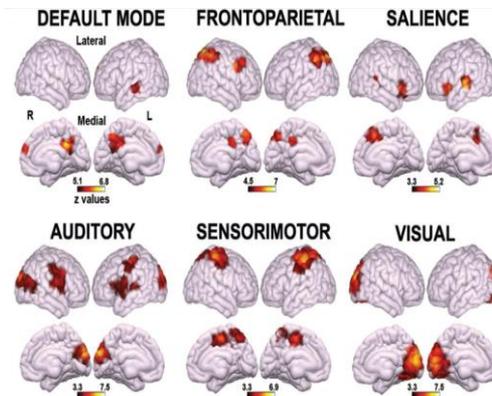
Recommandation: Envisager paradigmes actifs IRMf chez les patients qui ne répondent pas à la commande

Preuves modérées, recommandation faible

20 publications

Kondziella et al, Eur J Neurol, 2020

Etat de repos IRMf



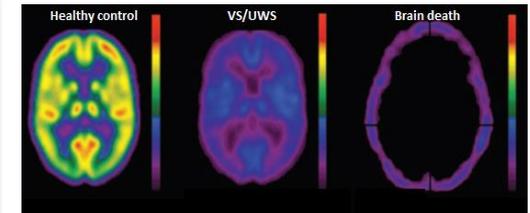
Demertzi et al, Brain 2015

Recommandation: Si une IRM clinique (structurale) est indiquée, ajouter séquence d'IRMf au repos

Preuves faibles, recommandation faible

6 publications

Métabolisme cérébral – TEP



Laureys et al, Lancet Neurol, 2004

Recommandation: Envisager TEP au repos chez les patients en état d'éveil non répondant

Preuves faibles, recommandation faible

5 publications

Recommandations Académie Européenne de Neurologie



Recommandation: Analyse visuelle EEG clinique standard peut détecter les patients dont la conscience est préservée

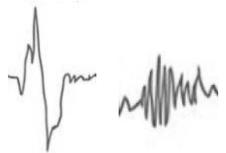
Preuves faibles, recommandation forte

2 publications



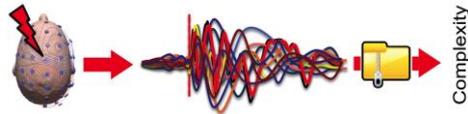
Recommandation:

Utiliser EEG du sommeil pour différencier ENR et ECM



Preuves faibles, recommandation faible

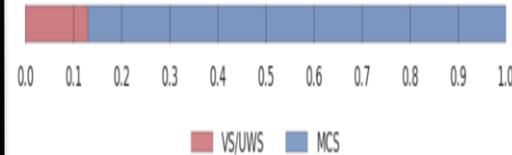
6 publications



Recommandation: Envisager TMS-EEG pour différencier ENR et ECM

Preuves faibles, recommandation faible

6 publications



Recommandation:

Envisager analyse quantitative EEG haute densité pour différencier ENR et ECM

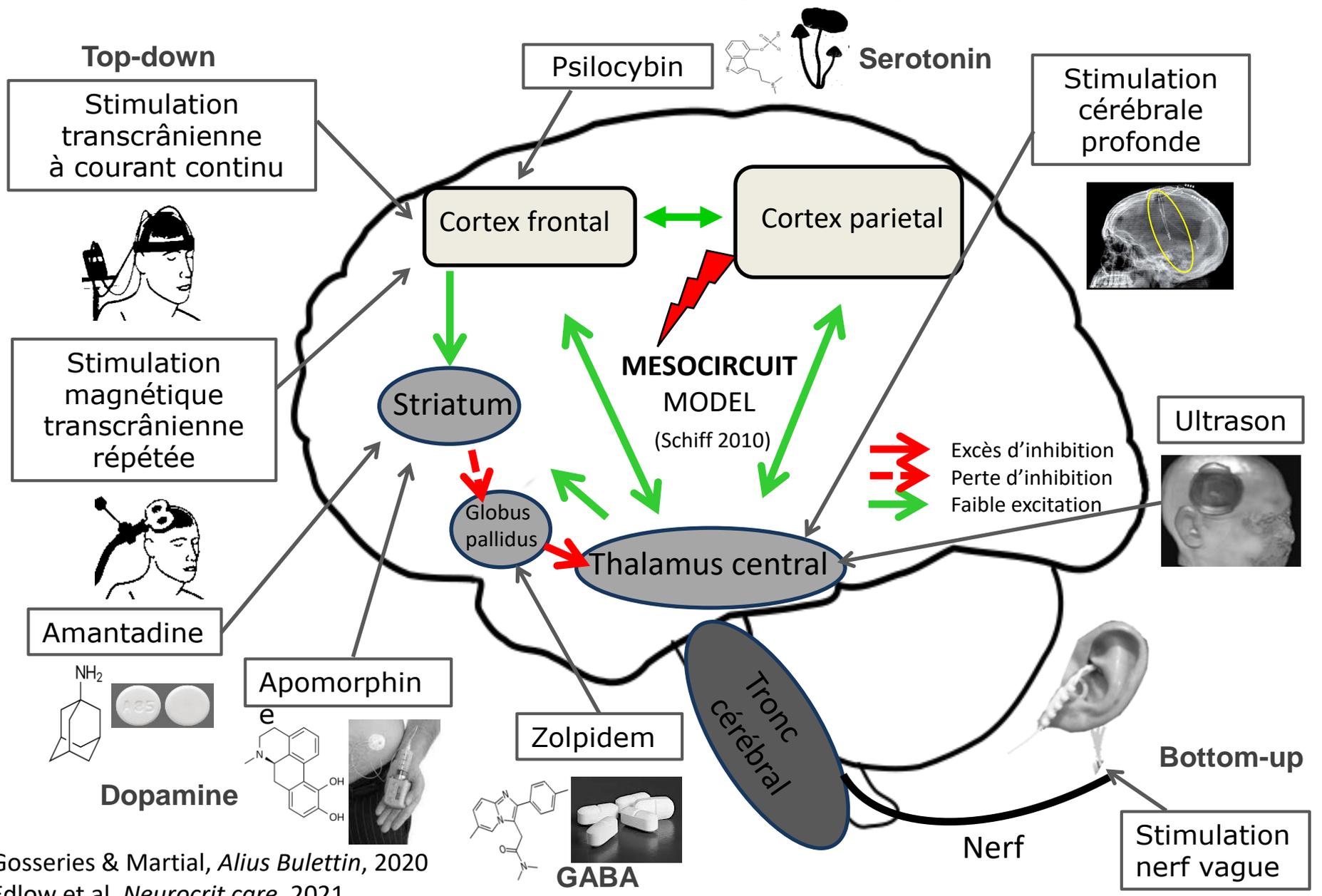
Preuves modérées, recommandation faible

6 publications

Traitements



Essais thérapeutiques



Gosseries & Martial, *Aluis Buletin*, 2020
Edlow et al, *Neurocrit care*, 2021

Essais randomisés contrôlés

Apomorphine

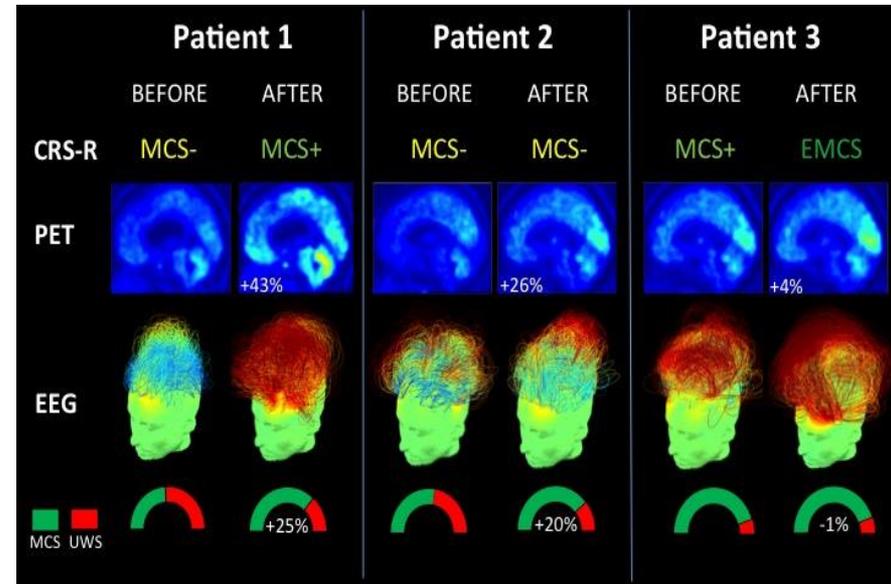
CLINICAL STUDY PROTOCOL ARTICLE

Front. Neurol., 19 March 2019 | <https://doi.org/10.3389/fneur.2019.00248>

Treating Disorders of Consciousness With Apomorphine: Protocol for a Double-Blind Randomized Controlled Trial Using Multimodal Assessments



Résultats pilotes



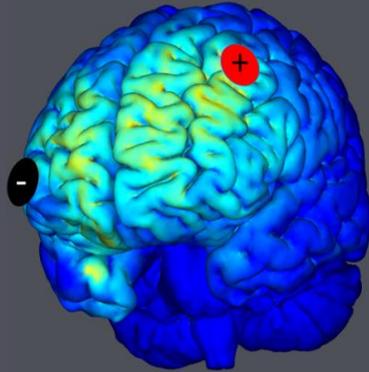
Essais randomisés contrôlés

Stimulation transcrânienne à courant continu

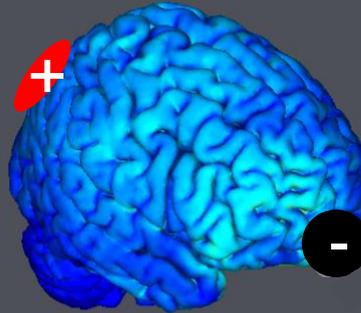
6 RCTs – 5 préfrontal & 1 moteur - 1 to 20 sessions – Effet: 0.38 – 2.22 (Thibaut et al, 2019)



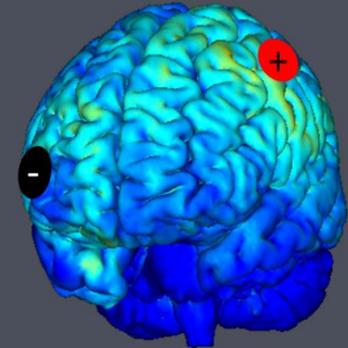
Prefrontal ↗



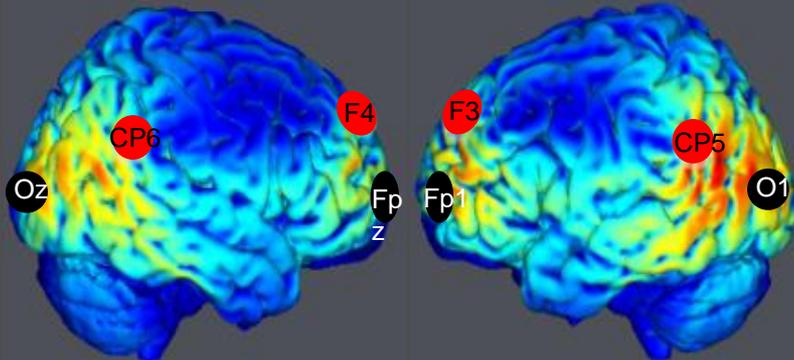
Precuneus →



Moteur ≡



Multichannel frontoparietal ≡



Groupe:

- Amélioration chez ECM, pas ENR
- Prefrontal dorsolatéral 'best target'

Autres états de conscience modifiée

Expérience de mort imminente



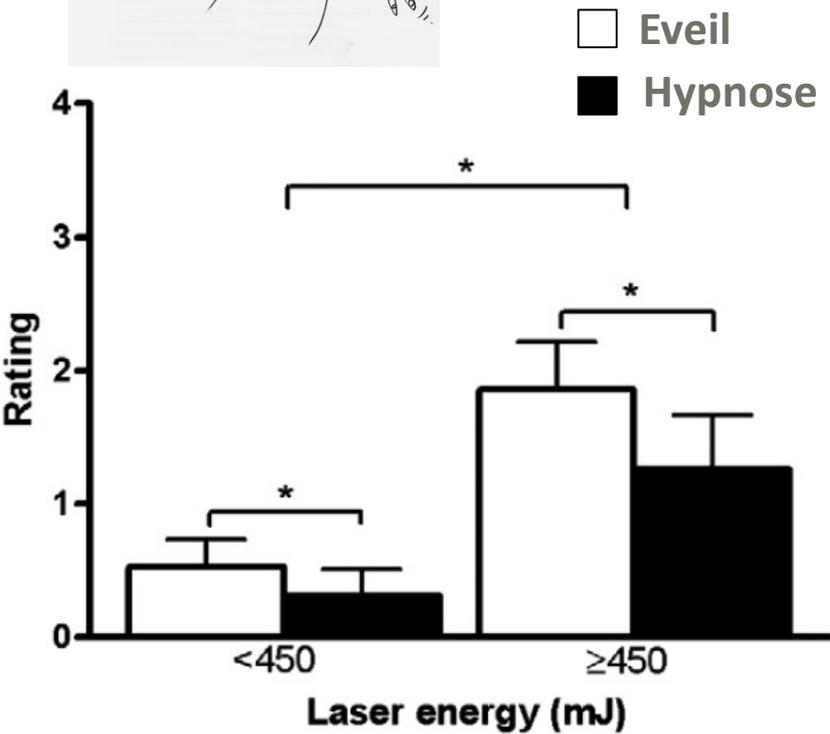
Hypnose



Transe



Hypnose et douleur



Hypnosédation

LUMPECTOMY

under

HYPNOSEDATION

in a 12 year old boy

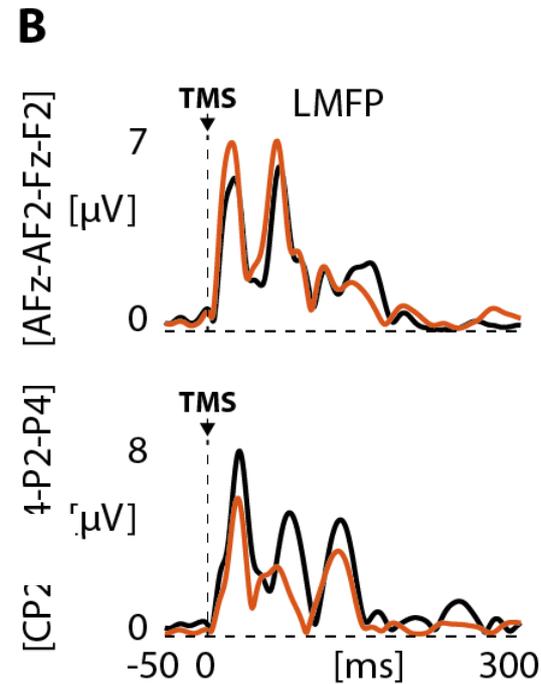
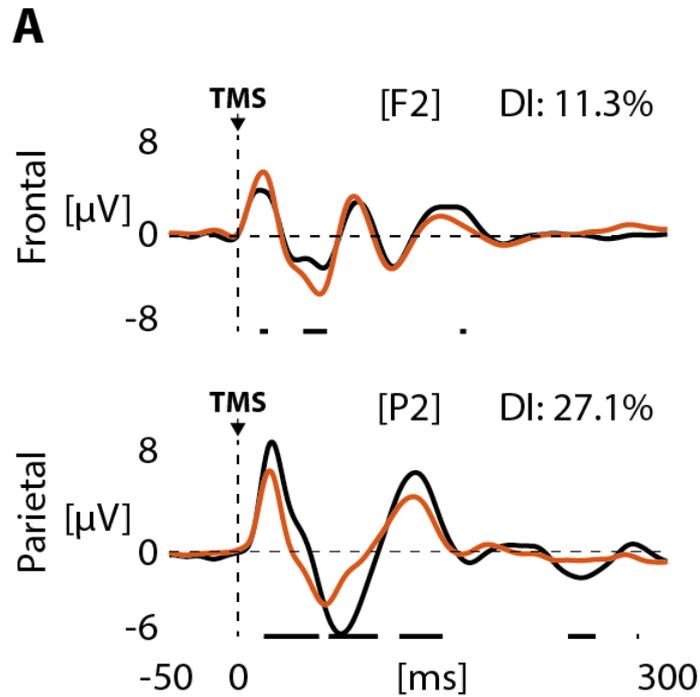
« Transe cognitive » de Corine Sombrun



Extrait de la bande annonce du film “Un monde plus grand” de F. Berthaud.

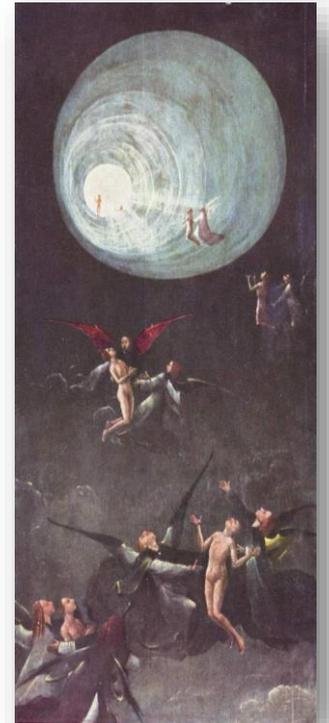
Transe cognitive

Transe & TMS-EEG



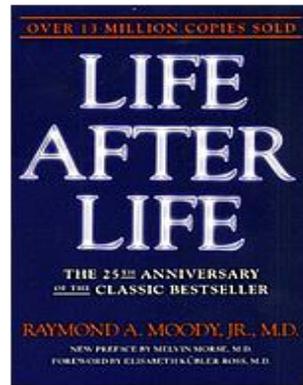
Expérience de mort imminente

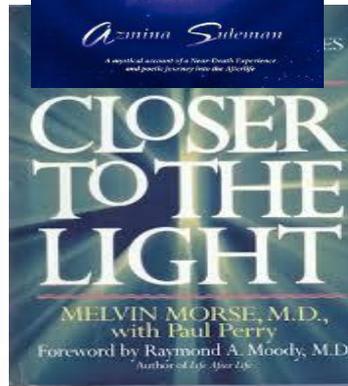
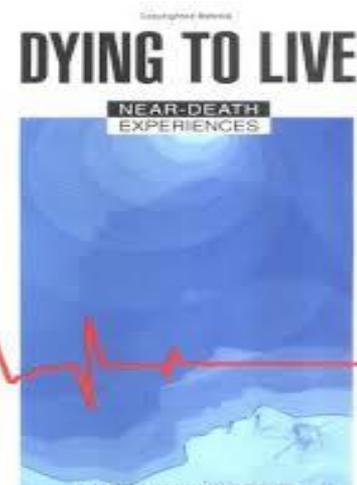
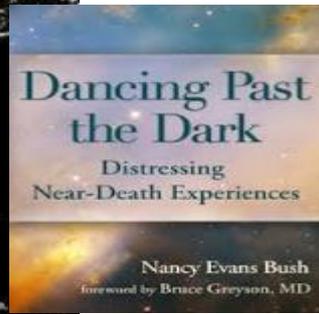
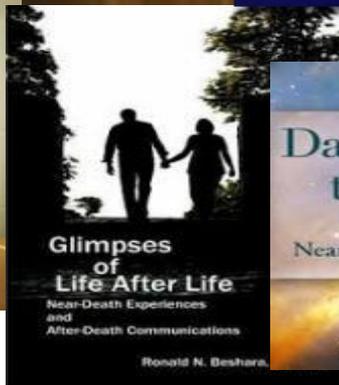
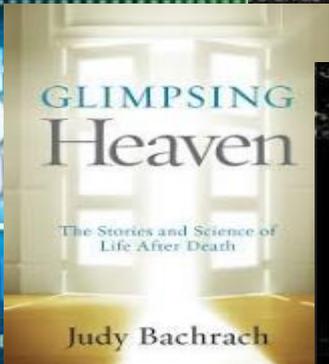
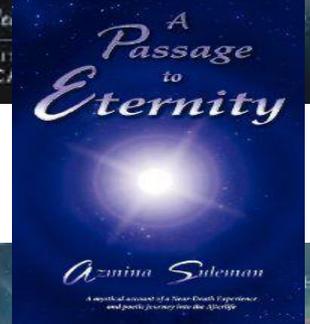
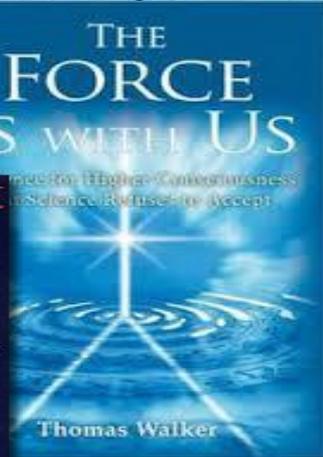
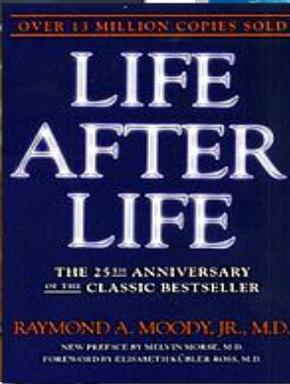
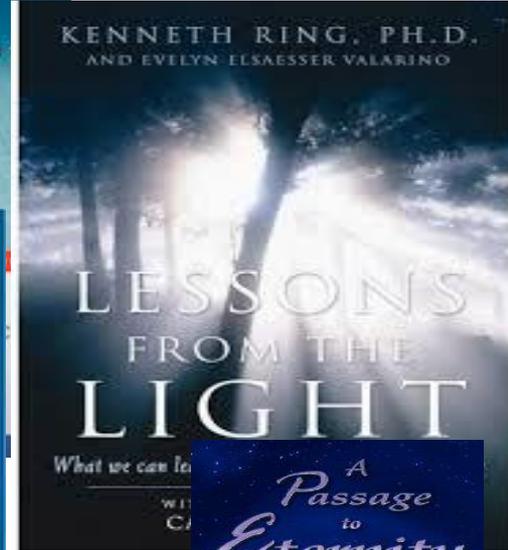
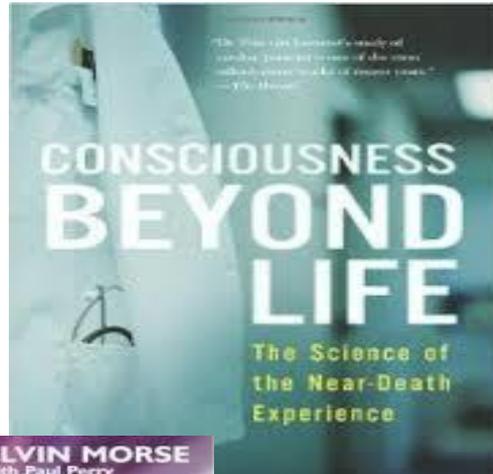
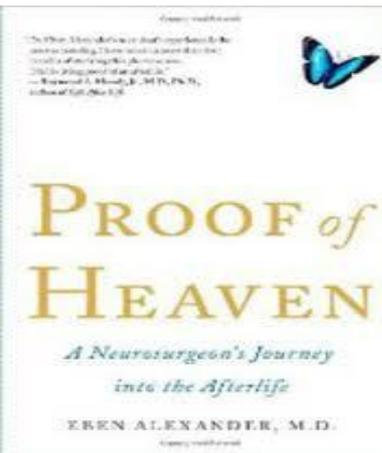
- À l'heure actuelle, pas de définition communément acceptée...
- Peuvent être définies comme *“des événements psychologiques profonds incluant des éléments transcendants et mystiques, survenant typiquement chez des individus proches de la mort ou dans des situations de dangers physiques ou émotionnels intenses”*
- **2 modèles principaux**
 - *Théories spirituelles* → approche “dualistique” par rapport à la relation esprit-cerveau
 - *Théories neurobiologiques* → mécanismes cérébraux devraient sous-tendre les EMI



Representation of “Ascent of the Blessed” from Hieronymus Bosch (1505)

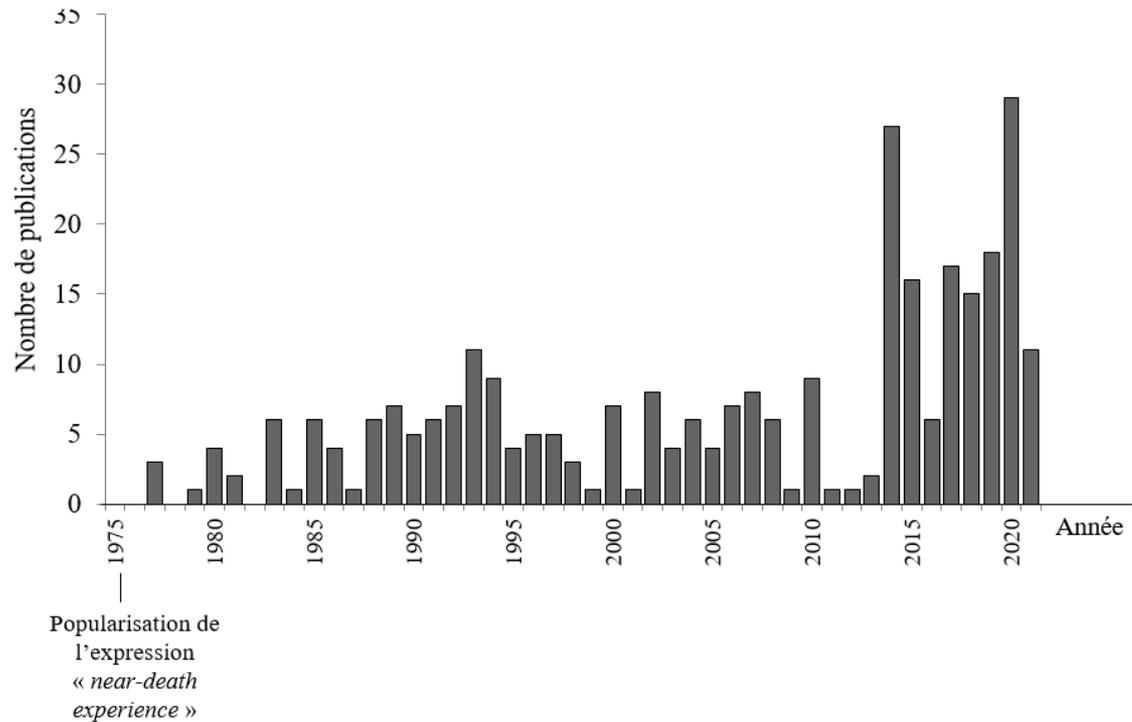
Témoignages





La recherche sur les EMI

Nombre de publications par an (pour un total de 352 publications):
Recherche Medline avec le mot clé '*near-death experiences*'



« Near-death-like » experience

- Contenu phénoménologique similaire
- Mais dans des situations dans lesquelles il n’y a aucune menace réelle de la vie de l’individu
- Proximité par rapport à la mort?



anxiété



fièvre

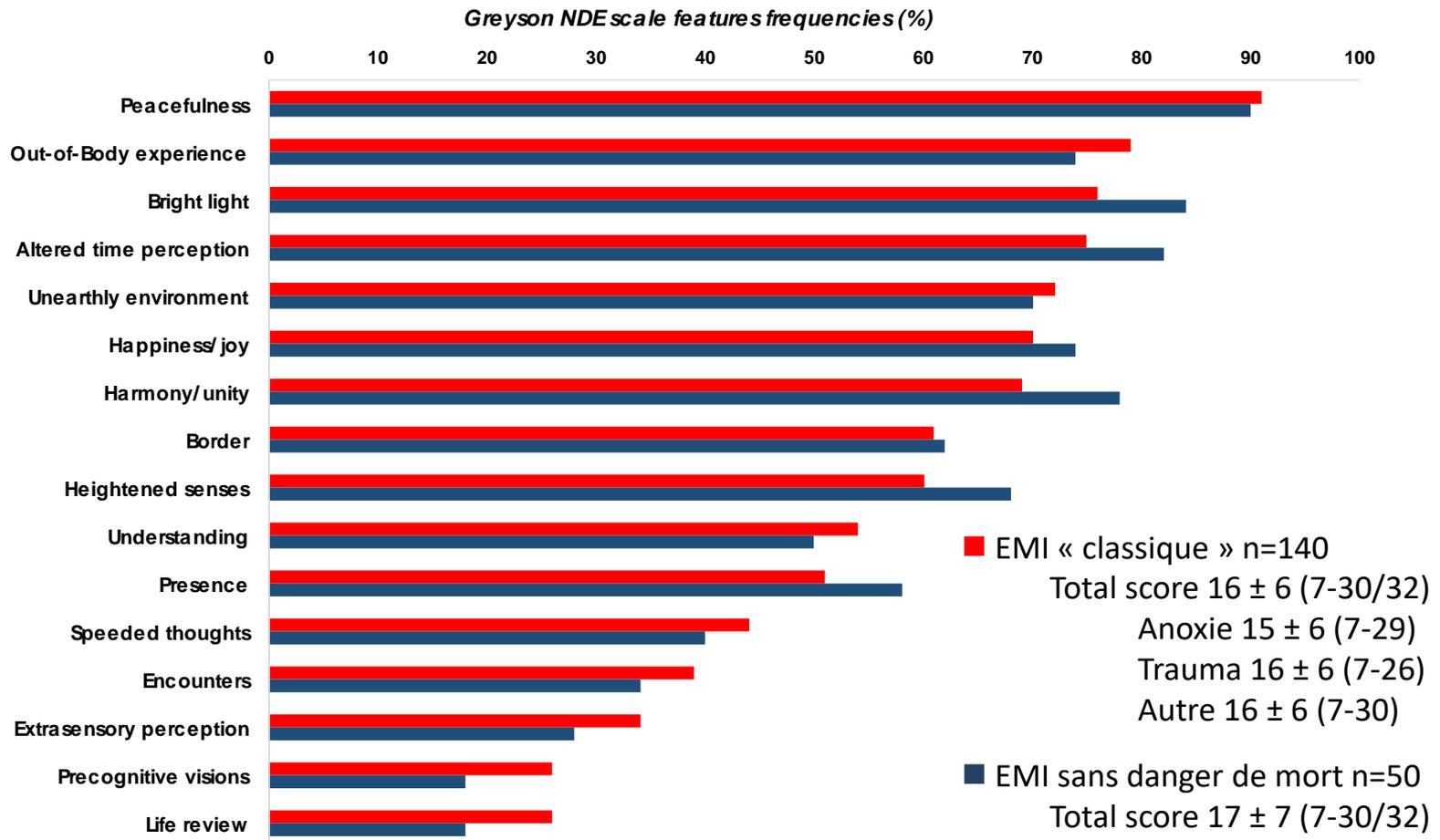


syncope

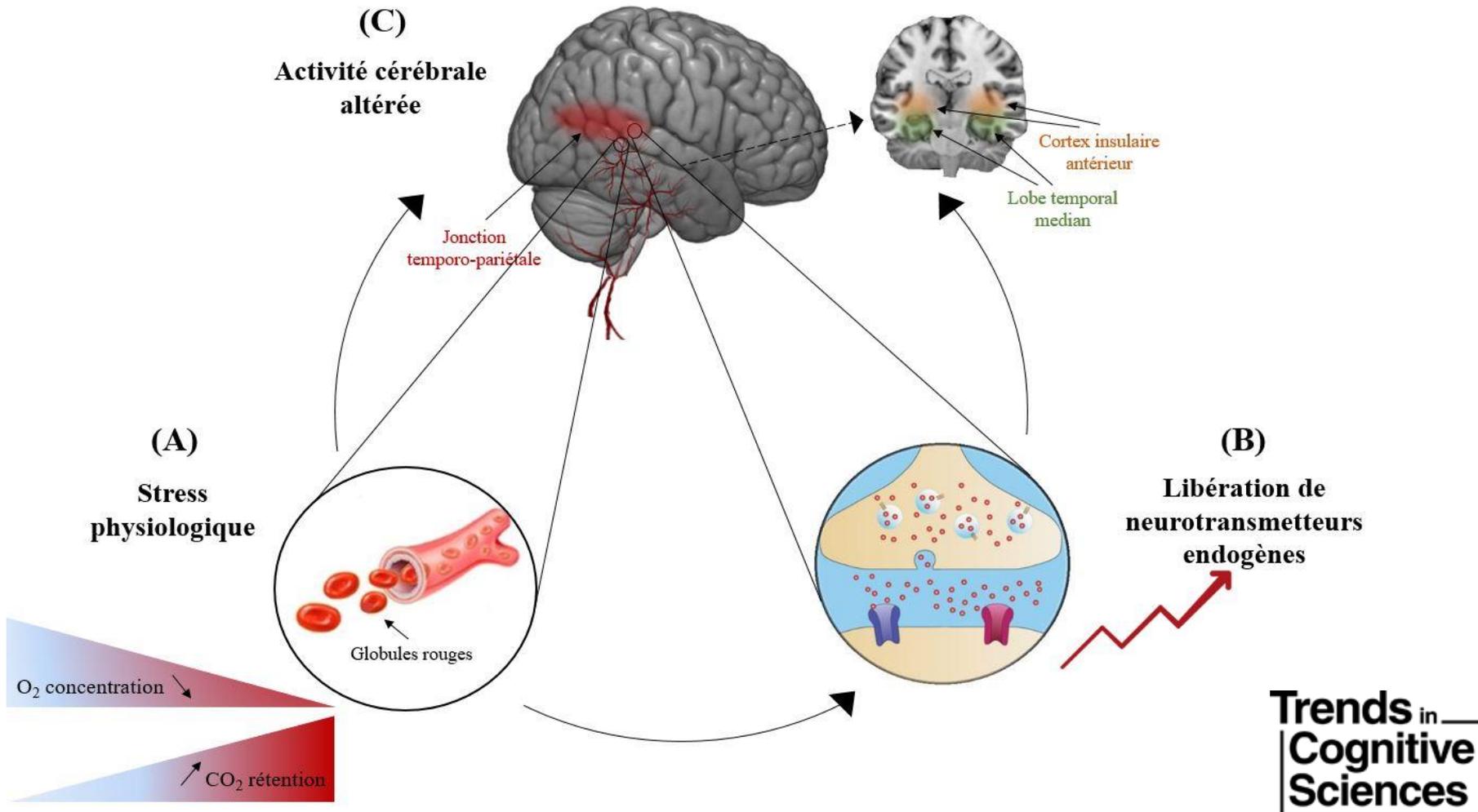


méditation

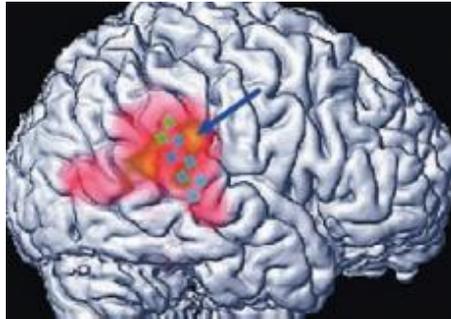
Fréquence des dimensions EMI “classique” vs EMI sans danger



Mécanismes neurophysiologiques sous-jacents



Etudes cérébrales



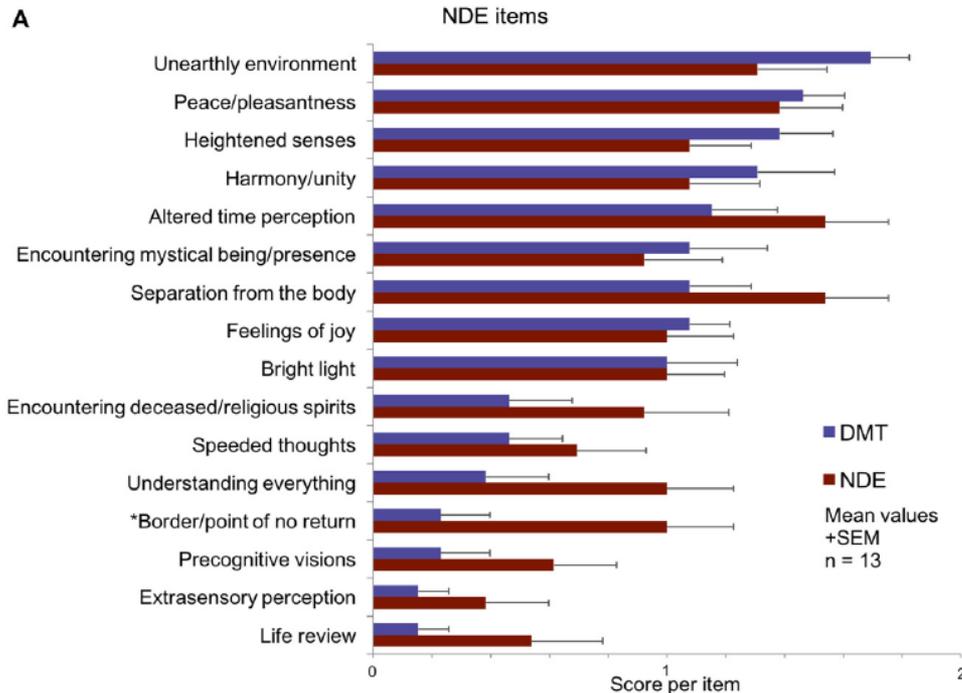
**Stimulation
Jonction temporopariétale D**



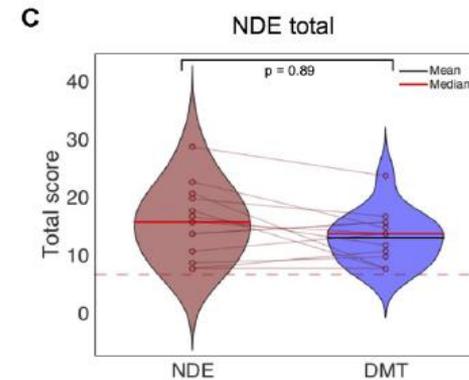
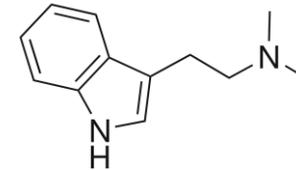
Syncope



Induire des dimensions EMI en laboratoire



N,N-Dimethyltryptamine (DMT)



CONCLUSION



Conscience \approx propriété émergente d'un large réseau neuronal dynamique incluant le réseau frontopariétal

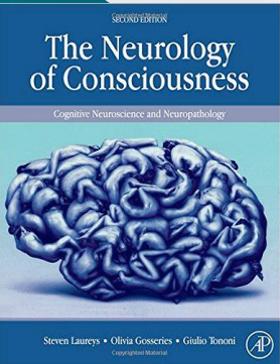
- ✓ **Diagnostic clinique**
 - *Mort clinique \neq mort cérébrale*
 - *Différentes entités cliniques : impossible de rester dans le coma pendant 10 ans!*
 - *Signes de conscience*
 - *Recommandations*

- ✓ **Neuroimagerie**
 - *\neq réponse comportementale*
 - *\neq entièreté du cerveau*
 - *\approx connexion thalamo-corticale*
 - *\approx connectivité & complexité*

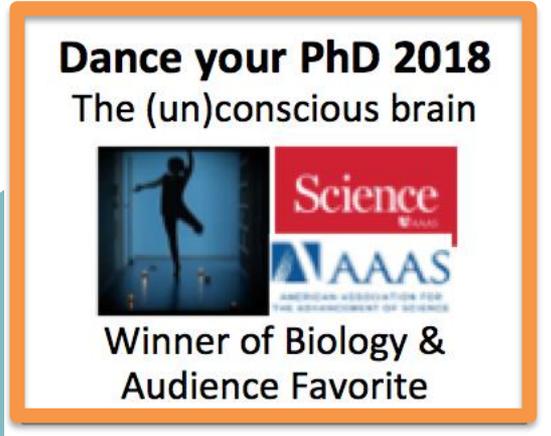
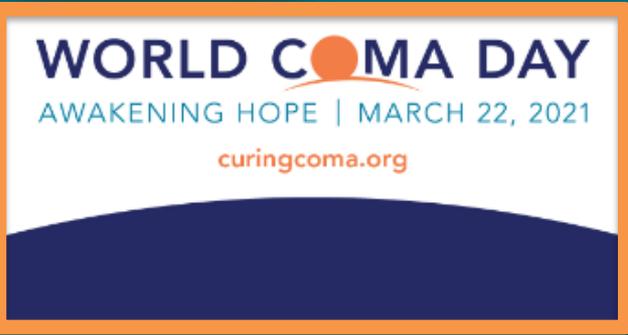
- ✓ **Traitements**
 - *Peu de traitements*
 - *Perspectives*

- ✓ **Autres états de conscience**
 - *Combiner les champs de recherches*

Merci!



Patients & families



cmartial@uliege.be
www.coma.uliege.be