

EVALUATION COMPORTEMENTALE ET PAR NEUROIMAGERIE FONCTIONNELLE DES PATIENTS EN ÉTAT VÉGÉTATIF

A. VANHAUDENHUYSE (1), C. SCHNAKERS (1), M. BOLY (1-3), M.A. BRUNO (1), O. GOSSERIES (1), V. COLOGAN (1), P. BOVEROUX (1-4), D. LEDOUX (1-5), S. PIRET (1-5), C. PHILLIPS (2), G. MOONEN (3), A. LUXEN (2), P. MAQUET (2-3), S. BRÉDART (1-6), S. LAUREYS (1-3)

RÉSUMÉ : Le taux important d'erreurs diagnostiques devrait pousser le clinicien à utiliser des techniques sensibles pour détecter les indices de conscience. Aujourd'hui, la Glasgow Coma Scale (Teasdale and Jennet, 1974) et la Glasgow Liège Scale (Born, 1988) sont les échelles communément utilisées dans les hôpitaux. De nouvelles échelles (dont nous avons assuré l'adaptation française) devraient être utilisées lors des évaluations cliniques. La Full Outline of UnResponsiveness (Wijdicks et al., 2005) a été conçue spécifiquement pour l'évaluation des patients en stade aigu. La Coma Recovery Scale – Revised (Giardino and Kalmar, 2004), quant à elle, propose des critères pour différencier un patient en état végétatif d'un patient en état de conscience minimale. Le choix des *stimuli* employés a également son importance puisque nous avons remarqué que la poursuite visuelle, un des premiers signes de conscience, était mieux détectée avec un miroir plutôt qu'avec un autre stimulus (Vanhaudenhuyse et al., 2007). Le diagnostic clinique peut être confirmé par la tomographie à émission de positons, marqueur objectif de l'activité métabolique cérébrale résiduelle chez les patients végétatifs et en état de conscience minimale. Enfin, l'inclusion de l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle dans les examens de routine de ces patients pourrait nous aider à prédire leur récupération.

MOTS-CLÉS : *Etat végétatif - Etat de conscience minimale - Conscience - TEP - IRMf*

BEHAVIOURAL ASSESSMENT AND FUNCTIONAL NEURO-IMAGING IN VEGETATIVE STATE PATIENTS

SUMMARY : Currently, there remains a high rate of misdiagnosis of the vegetative state. This should incite clinicians to use the most sensitive "coma scales" to detect signs of consciousness in these patients. The gold standard remains the Glasgow Coma Scale (GCS, Teasdale and Jennet, 1974), with the Glasgow Liège Scale (GLS, Born, 1988) adding standardized assessment of brainstem reflexes. New sensible behavioral assessment tools for use in the acute neurocritical care setting include the Full Outline of UnResponsiveness (FOUR, Wijdicks et al., 2005). The Coma Recovery Scale – Revised (CRS-R, Giardino and Kalmar, 2004) specifically tests the diagnostic criteria differentiating vegetative from minimally conscious patients. Detecting signs of consciousness also depends on the employed methodology. We showed that for the assessment of the presence of visual pursuit, using a moving mirror is better suited than using a moving object or person. The clinical diagnosis can be confirmed by cerebral positron emission tomography studies objectively quantifying residual metabolic activity in vegetative and minimally conscious patients. Ongoing studies evaluate the prognostic value of functional magnetic resonance imaging studies in these challenging patient populations.

KEYWORDS : *Vegetative state - Minimally conscious state - Consciousness - PET - fMRI*

INTRODUCTION

Grâce au perfectionnement des techniques de réanimation, de nombreux patients sévèrement cérébrolésés survivent à leurs dommages cérébraux. Certains se rétablissent rapidement, tandis que d'autres traversent différents états tels que le coma, l'état végétatif (EV), l'état de conscience minimale (ECM) ou le Locked-in syndrome (LIS). Certains patients peuvent être diagnostiqués en mort cérébrale laquelle est définie comme la perte irréversible de toutes fonctions cérébrales des conditions préalables

au diagnostic de mort cérébrale doivent impérativement être vérifiées. Parmi celles-ci, on prêtera une attention particulière aux anomalies métaboliques, à l'hypoxémie, l'hypothermie, l'instabilité hémodynamique, aux intoxications médicamenteuses ainsi qu'à d'autres facteurs anatomiques tels que les traumatismes oculaires, les lésions cervico-spinales et les maladies affectant les neurones moteurs. Un patient dans le coma n'ouvre jamais les yeux, même lors d'une stimulation douloureuse. Un patient en EV, par contre, ouvre les yeux et démontre un cycle veille-sommeil préservé (1). Cependant, il n'existe aucune manifestation de conscience dans l'EV, seuls des comportements réflexes sont observables. Certains patients végétatifs récupèrent dans le mois suivant l'accident. S'il n'y a pas de récupération après un mois, le patient est alors diagnostiqué en état végétatif persistant et la probabilité qu'il récupère diminue au fur et à mesure que le temps passe. Dans le cas d'une étiologie traumatique, les chances de récupération deviennent minimales après un an, délai qui

(1) Coma Science Group, Centre de Recherches du Cyclotron, ULg, Liège.

(2) Centre de Recherches du Cyclotron, ULg, Liège.

(3) Service de Neurologie, ULg, CHU Sart-Tilman, Liège.

(4) Service d'Anesthésie, ULg, CHU Sart-Tilman, Liège.

(5) Service des Soins intensifs, ULg, CHU Sart-Tilman, Liège.

(6) Service des Sciences Cognitives, ULg, CHU Sart-Tilman, Liège.

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									

Figure 1 : Version française de la Coma Recovery Scale – Revised (Giacino JT, Kalmar K, Whyte J., Arch Phys Med Rehabil 2004)

FOUR Score - Full Outline of UnResponsiveness

Réponse Visuelle (E)

E4 = Fermeture des yeux sur commande (au moins 2 fois sur 3) ou poursuite visuelle d'un doigt ou objet (au moins 3 fois) - si les yeux sont fermés ouvrez-les manuellement. Les mouvements d'un œil suffisent. Si la poursuite visuelle est absente horizontalement examinez-la verticalement. Ceci reconnaît un « locked-in syndrome » (patient conscient).⁺

E3 = Yeux ouverts sans poursuite visuelle volontaire.*

E2 = Ouverture des yeux au bruit.*

E1 = Ouverture des yeux à la douleur.*

E0 = Pas d'ouverture des yeux à la douleur.^o

Réponse Motrice (M)

Evaluez la meilleure réponse au niveau des bras.

M4 = Signe du pouce, fermeture du poing ou signe de la paix sur commande (au moins un des 3 avec la meilleure main).⁺

M3 = Localisation de la douleur (touche la main après compression de l'articulation temporomandibulaire ou du nerf supraorbitaire).⁺

M2 = Réponse en flexion (normale ou stéréotypée) à la douleur (compression du lit de l'ongle).

M1 = Réponse en extension stéréotypée.

M0 = Pas de réponse motrice, ou myoclonies si état de mal épileptique.

Réflexes du Tronc Cérébral (B)

B4 = Réflexes pupillaires et cornéens présents (laissez tomber 2-3 gouttes de liquide physiologique sur la cornée d'une distance de +/-30 cm).

B3 = Mydriase fixe unilatérale.

B2 = Réflexes pupillaires OU cornéens absents.

B1 = Réflexes pupillaires ET cornéens absents.

B0 = Réflexes pupillaires ET cornéens ET de toux absents (utiliser succion trachéale).

Respiration (R)

R4 = Respiration spontanée régulière.

R3 = Respiration spontanée Cheyne Stokes.

R2 = Respiration spontanée irrégulière.

R1 = Respiration assistée (déclenche le respirateur).

R0 = Respiration contrôlée ou apnée (envisager d'effectuer le test d'apnée standard).

Scorez toujours la meilleure réponse.

Peut indiquer la sortie de l'état végétatif⁺; état végétatif⁺; coma^o; ou mort cérébrale (E0M0B0R0).

Université de Liège, © Mayo Clinic (Wijdicks et al, Ann Neurol 2005)

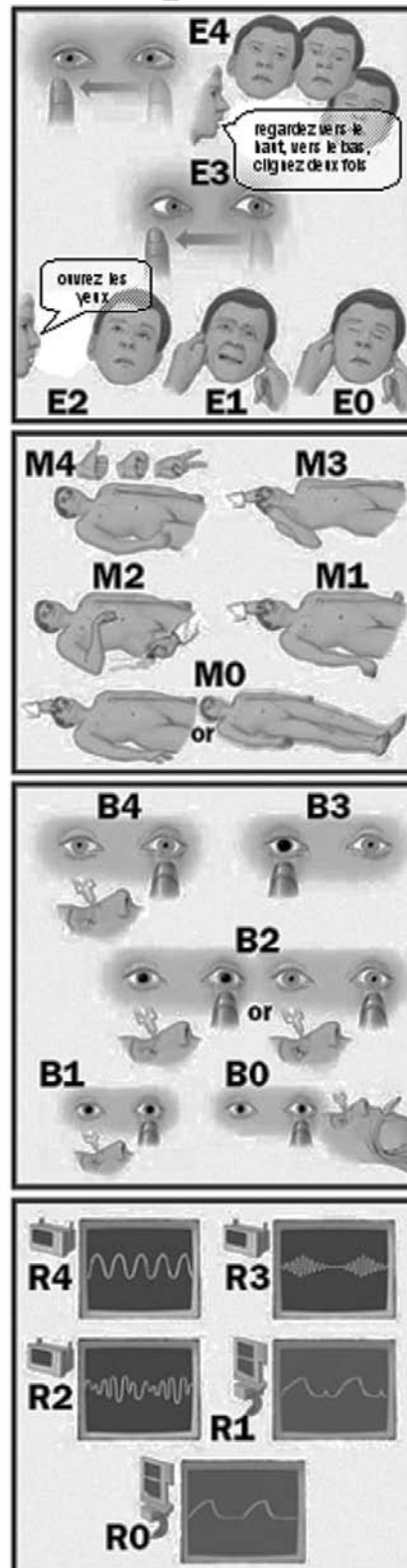


Figure 2 : Version française de la Full Outline of UnResponsiveness (Wijdicks EF, Bamlet WR, Maramattom BV et al., Ann Neurol 2005)

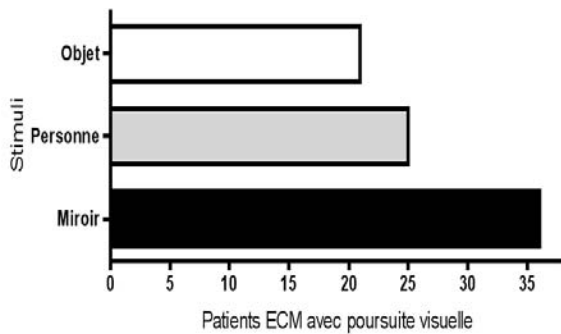


Figure 3: Nombre de patients en état de conscience minimale (ECM) poursuivant visuellement un miroir, une personne se déplaçant dans la pièce et un objet.

se réduit à trois mois dans le cas d'une étiologie non traumatique (2).

Certains patients évoluent de l'EV vers l'ECM. Les manifestations de conscience chez un patient en ECM se traduisent par des réponses adéquates à une commande motrice, une poursuite visuelle soutenue et/ou une localisation de stimulations nociceptives et/ou auditives (3). L'ECM se distingue de l'EV par la présence de ce type de comportements qui doivent toutefois être reproductibles et soutenus, bien qu'éventuellement fluctuants, durant une période assez longue pour ne pas les confondre avec des mouvements réflexes. Par définition, un patient ECM ne peut communiquer avec son environnement. Nous considérons que le patient émerge de l'ECM dès qu'il communique de manière fonctionnelle que ce soit verbalement ou non verbalement; ou dès qu'il est capable d'utiliser des objets. Le LIS est, quant à lui, défini par la présence d'une ouverture continue des yeux, des capacités cognitives relativement intactes, une aphonie ou hypophonie sévère, une quadriplégie ou quadriparesie et une communication basée principalement sur les mouvements oculo-palpébraux (4, 5). Le LIS résulte d'une lésion du tronc cérébral ne provoquant que des troubles moteurs et pas de troubles cognitifs. Schnakers et al. (6) ont d'ailleurs adapté une batterie de tests neuropsychologiques permettant d'évaluer les fonctions cognitives de tels patients.

UTILISER LES BONNES ÉCHELLES COMPORTEMENTALES

Aujourd'hui encore, distinguer un patient végétatif d'un patient en ECM demeure un véritable défi. En effet, 30 à 40% des patients sont encore diagnostiqués végétatifs alors qu'ils sont en réalité en ECM (pour une revue voir Majerus et al. (7)). Afin d'éviter ces erreurs diagnostiques, il est important d'évaluer les patients à

l'aide d'échelles comportementales suffisamment sensibles pour différencier un comportement conscient ou volontaire d'un mouvement réflexe ou automatique. La «*Coma Recovery Scale- Revised*» (CRS-R) (8) et la «*Full Outline of UnResponsiveness*» (FOUR) (9) ont été créées dans cet objectif spécifique. De plus, utilisées de manière régulière, ces échelles offrent des informations capitales quant à l'évolution de l'état de conscience des patients. Nous les avons adaptées en langue française.

La CRS-R (Fig. 1, le manuel d'utilisation est disponible en français sur www.coma.ulg.ac.be <<http://www.coma.ulg.ac.be>>), est constituée de 29 items répartis en six sous-échelles : auditive, visuelle, motrice, oromotrice/verbale, communication et éveil. Cette échelle a été développée spécifiquement pour différencier les patients EV des patients ECM ainsi que pour détecter l'émergence de l'ECM. La FOUR (Fig. 2), quant à elle, est constituée de quatre sous-échelles : visuelle, motrice, réflexes du tronc cérébral et respiration. Dans ces 2 échelles, les items sont classés de manière décroissante, c'est-à-dire des activités corticales les plus complexes à des comportements purement réflexes. Notons que l'échelle FOUR est une évaluation qui demande peu de temps et, est de ce fait, d'utilisation plus commode que la CRS-R dans le contexte d'une unité de soins hospitaliers aigus.

Par ailleurs, certains *stimuli* sont plus sensibles et donc davantage à même de détecter la présence d'une conscience. Par exemple, nous avons démontré que l'utilisation d'un miroir pour évaluer la poursuite visuelle – qui est l'un des premiers signes de conscience – était plus efficace que divers autres *stimuli* (Fig. 3) (10, 11): le nombre de patients ECM capables de suivre des yeux l'image de leur reflet dans un miroir est significativement plus élevé que le nombre de patients ECM capables de suivre des yeux une personne se déplaçant dans la chambre ou un objet que l'on déplace devant eux. Vingt pour cent de nos patients étudiés en ECM auraient été diagnostiqués végétatifs si la capacité de poursuite visuelle n'avait pas été démontrée à l'aide d'un miroir. Nous insistons dès lors sur l'importance d'utiliser en routine clinique un miroir lors de l'évaluation de la poursuite visuelle chez les patients en phase de récupération d'un coma.

LA TOMOGRAPHIE À ÉMISSION DE POSITONS (TEP) : UN COMPLÉMENT À L'ÉVALUATION COMPORTEMENTALE

Nous savons que la conscience est une expérience subjective, inhérente au ressenti de la per-

sonne. Par définition, les patients EV et ECM sont incapables de communiquer et, donc, de nous faire savoir s'ils sont conscients. Dès lors, des mesures objectives sont souhaitables pour confirmer les résultats de l'évaluation comportementale. Même si la tomographie à émission de positons à elle seule ne permet pas d'affirmer que le patient est conscient ou non, cette technique est utile pour définir quelles régions cérébrales sont lésées ou préservées chez ces patients, en particulier ceux dont l'évaluation comportementale est difficilement interprétable.

A l'aide de la TEP, nous avons pu montrer que l'activité métabolique cérébrale globale diminuait de plus de la moitié chez les patients en EV comparés aux sujets normaux (12), tout comme cela peut être observé pendant le sommeil lent profond ou au cours de l'anesthésie générale. Cependant, la récupération de la conscience des patients végétatifs ne s'accompagne pas nécessairement d'une modification de l'activité métabolique cérébrale globale (13). Une diminution focale du métabolisme semble être une meilleure explication à l'absence de conscience chez ces individus. Nous avons démontré que le réseau fronto-pariétal, comprenant les aires associatives polymodales, était dysfonctionnel chez les patients en EV (12). Plus explicitement, cet état peut être défini comme un syndrome de déconnexion des aires préfrontales et pariétales avec le thalamus. Une région semble jouer un rôle clef dans la différenciation EV – ECM : le cortex pariétal médian (plus précisément le pré-cuneus) et le cortex cingulaire postérieur adjacent. Ces deux aires cérébrales sont celles dont le métabolisme est le plus altéré dans l'EV alors qu'elles sont normales dans l'ECM (14). Chez les patients LIS, nos études ont montré une activité cérébrale supratentorielle normale (14).

LES PATIENTS EN ÉTAT VÉGÉTATIF SOUFFRENT-ILS ?

Nous savons que l'activité cérébrale métabolique globale diminue de 50% chez les patients en EV. La question est de savoir si cette diminution massive est accompagnée d'une absence de perception consciente des *stimuli* externes tels les *stimuli* douloureux ou auditifs. Savoir si ces patients ressentent la douleur a d'importantes implications aussi bien sur un plan clinique, qu'éthique et social. Nous avons étudié la perception de la douleur chez 15 patients en EV grâce à la technique du TEP- $H_2^{15}O$. Chez ces patients, comme chez les sujets sains, les stimulations nociceptives provoquaient une activation du tronc cérébral, du thalamus controlatéral et

du cortex somesthésique primaire (15). Cependant, nous avons démontré que dans le cas des patients végétatifs, cette activation corticale résiduelle était fonctionnellement déconnectée des autres aires cérébrales impliquées dans la perception consciente de la douleur. Les patients ECM par contre, démontraient lors des stimulations nociceptives une activation de toutes les aires corticales impliquées dans la perception de la douleur (16). L'activation cérébrale observée dans l'ECM est en réalité similaire à celle qui est mesurée chez des sujets sains. Nous pouvons donc conclure que ces patients perçoivent la douleur et que les traitements antalgiques sont justifiés chez eux.

LES PATIENTS EN ÉTAT VÉGÉTATIF NOUS ENTENDENT-ILS ?

Tout comme pour les stimulations nociceptives, les stimulations auditives provoquent chez les patients végétatifs une activation corticale «primaire» hiérarchiquement de bas niveau qui est, elle aussi, déconnectée des aires cérébrales impliquées dans la perception auditive consciente (17). Par contre, chez les patients en ECM, ces *stimuli* déclenchent une activité corticale comparable à celle observée chez des sujets sains. De plus, nous avons mis en évidence que des *stimuli* auditifs avec une connotation émotionnelle (par exemple le prénom du patient) induisent une activité cérébrale plus étendue chez les patients en ECM qu'un bruit neutre (18, 19). Ces données justifient de recommander aux familles des patients ainsi qu'aux membres du personnel soignant à ne pas hésiter à parler aux patients en ECM, tout en restant prudents quant aux propos tenus en leur présence.

IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE FONCTIONNELLE : PRÉDIRE LA RÉCUPÉRATION ?

Si la TEP permet d'obtenir des informations sur la préservation des régions cérébrales impliquées dans les processus de conscience, l'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf) a non seulement un intérêt diagnostique, mais aussi pronostique. En 2006, Boly et ses collaborateurs des universités de Cambridge et de Liège, ont étudié une patiente en état végétatif d'origine traumatique (20, 21). Cette jeune femme a manifesté des activations cérébrales identiques à celles observées chez des sujets sains lorsqu'il lui était demandé de réaliser une tâche d'imagerie mentale. D'une part, lorsque les médecins lui demandaient de s'imaginer jouer au tennis, les images IRMf démontraient une activation des

aires motrices; d'autre part une activation des cortex parahippocampiques, pariétaux et prémoteurs, a été mise en évidence lorsqu'elle s'imaginait visiter sa maison. En dépit du diagnostic clinique d'EV, cette patiente comprenait les consignes et les appliquait correctement, preuve de l'intégrité de sa perception consciente. Observation plus intéressante encore, peu de temps après cette étude, la patiente a évolué vers un ECM. L'IRMf permettrait donc de prédire l'évolution clinique, tout comme le démontre notre étude réalisée en collaboration avec l'équipe chinoise dirigée par Di (21) : dans une série de sept patients, seuls deux d'entre eux présentaient une activation d'aires cérébrales de haut niveau (aires associatives) et, au cours du suivi, ils sont les seuls à avoir récupéré.

CONCLUSION

Nous insistons pour que les cliniciens utilisent la FOUR ou la CRS-R lors de leurs examens afin de détecter au plus vite les signes de conscience chez les patients post-comateux. Ils pourront alors adapter le traitement et la prise en charge aux besoins des patients. Par ailleurs, l'intégration de la TEP et de l'IRMf dans la routine clinique semble la bienvenue afin de confirmer le diagnostic émis lors des examens comportementaux ainsi que pour établir la valeur pronostique de l'IRMf chez les patients végétatifs.

REMERCIEMENTS

Cette recherche est financée par le Fonds National de la Recherche Scientifique (FNRS), le CHU Sart-Tilman, l'Université de Liège, l'Action de Recherche Concertée Belge de la Communauté Française (ARC 06/11-340), la Fondation Léon Frédéricq et la Commission Européenne.

BIBLIOGRAPHIE

- Jennett B, Plum F.— Persistent vegetative state after brain damage: A syndrome in search of a name. *Lancet*, 1972, **1**, 734-737.
- The Multi-Society Task Force on PVS.— Medical aspects of the persistent vegetative state (1). *N Engl J Med*, 1994, **330**, 1499-1508.
- Giacino JT, Ashwal S, Childs N, et al.— The minimally conscious state : definition and diagnostic criteria. *Neurology*, 2002, **58**, 349-359.
- Laureys S, Pellas F, Van Eeckhout P, et al.— The locked-in syndrome : what is it like to be conscious but paralyzed and voiceless? *Prog Brain Res*, 2005, **150**, 495-511.
- Bruno M-A, Bernheim J, Schnakers C, et al.— Locked-in : don't judge a book by its cover. *J Neurol Neurosurg Psych*, 2007, in press.
- Schnakers C, Majerus S, Laureys S, et al.— Neuropsychological testing in chronic locked-in syndrome. *Psyche*, abstracts from the Eighth Conference of the Association for the Scientific Study of Consciousness (ASSC8),. University of Antwerp, Belgium, 2005.
- Majerus S, Gill-Thwaites H, Andrews K, et al.— Behavioral evaluation of consciousness in severe brain damage. *Prog Brain Res*, 2005, **150**, 397-413.
- Giacino JT, Kalmar K, Whyte J.— The JFK Coma Recovery Scale-Revised: measurement characteristics and diagnostic utility. *Arch Phys Med Rehabil*, 2004, **85**, 2020-2029.
- Wijdicks EF, Bamlet WR, Maramattom BV, et al.— Validation of a new coma scale : The FOUR score. *Ann Neurol*, 2005, **58**, 585-593.
- Vanhaudenhuyse A, Schnakers C, Brédart S, et al.— Assessment of visual pursuit in post-comatose states: use a mirror. *J Neurol Neurosurg Psych*, 2007, submitted.
- Vanhaudenhuyse A, Schnakers C, Boly B, et al.— Detecting consciousness in minimally conscious patients. *Réanimation*, 2007, in press.
- Laureys S, Goldman S, Phillips C, et al.— Impaired effective cortical connectivity in vegetative state: preliminary investigation using PET. *Neuroimage*, 1999, **9**, 377-382.
- Laureys S, Lemaire C, Maquet P, et al.— Cerebral metabolism during vegetative state and after recovery to consciousness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999, **67**, 121.
- Laureys S, Owen AM, Schiff ND.— Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. *Lancet Neurol*, 2004, **3**, 537-546.
- Laureys S, Faymonville ME, Peigneux P, et al.— Cortical processing of noxious somatosensory stimuli in the persistent vegetative state. *Neuroimage*, 2002, **17**, 732-741.
- Boly M, Faymonville ME, Peigneux P, et al.— Cerebral processing of auditory and noxious stimuli in severely brain injured patients: differences between VS and MCS. *Neuropsychol Rehabil*, 2005, **15**, 283-289.
- Laureys S, Faymonville ME, Degueldre C, et al.— Auditory processing in the vegetative state. *Brain*, 2000, **123**, 1589-1601.
- Boly M, Faymonville ME, Peigneux P, et al.— Auditory processing in severely brain injured patients : differences between the minimally conscious state and the persistent vegetative state. *Arch Neurol*, 2004, **61**, 233-238.
- Laureys S, Perrin F, Faymonville ME, et al.— Cerebral processing in the minimally conscious state. *Neurology*, 2004, **63**, 916-918.
- Owen AM, Coleman MR, Boly M, et al.— Detecting awareness in the vegetative state. *Science*, 2006, **313**, 1402.
- Owen AM, Coleman MR, Boly M, et al.— Response to Comments on «Detecting Awareness in the Vegetative State». *Science*, 2007, 315.
- Di HB, Yu SM, Weng XC, et al.— Cerebral response to patient's own name in the vegetative and minimally conscious states. *Neurology*, 2007, **68**, 895-899.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. Laureys S., Service de Neurologie, CHU Sart Tilman, Liège, Belgique.
email : steven.laureys@ulg.ac.be