

Table des matières

Liste des figures et des tableaux	v
Remerciements	vii
Publications scientifiques	xi
Résumé	xiii
Abstract	xv
Liste des abréviations	xvii
1 Introduction	1
1.1 La notion de conscience	3
1.2 Les états de conscience altérée	5
1.2.1 Coma.....	6
1.2.2 Syndrome d'éveil non répondant (état végétatif).....	6
1.2.3 Etat de conscience minimale.....	7
1.2.4 Emergence de l'état de conscience minimale	9
1.2.5 <i>Locked-in syndrome</i>	9
1.2.6 De l'importance d'un diagnostic correct.....	10
1.3 Les évaluations comportementales	13
1.3.1 Les échelles disponibles	14
1.3.2 La <i>Coma Recovery Scale-Revised</i> (CRS-R)	16
1.3.3 Fiabilité de l'évaluation comportementale	23
1.4 La poursuite visuelle.....	25
1.5 Objectifs de la thèse.....	31
2 Evaluations comportementales.....	33
2.1 Répétition des évaluations.....	35
2.1.1 Le diagnostic des patients fluctue-t-il ?.....	35

2.1.2	Combien d'évaluations sont-elles nécessaires pour obtenir un diagnostic fiable ?	37
2.2	La fréquence des signes de conscience.....	42
2.2.1	Quels sont les signes de conscience les plus courants ?	42
2.2.2	Et s'il n'y avait qu'un signe de conscience ?	44
2.2.3	Pourrait-on supprimer certains items de la CRS-R?	45
2.3	Discussion.....	47
3	Evaluation de la poursuite visuelle	57
3.1	Les recommandations	59
3.1.1	Quel stimulus faudrait-il privilégier ?	59
3.1.2	Quel axe faudrait-il privilégier ?	61
3.2	La supériorité du miroir.....	63
3.2.1	Est-elle due à l'aspect autoréférentiel ou familial ?	63
3.2.2	Est-elle due aux caractéristiques physiques du miroir ?	65
3.2.3	Existerait-il des variables confondantes ?	68
3.3	Apporter une mesure objective	71
3.3.1	Comment mesurer objectivement la poursuite visuelle ?	71
3.3.2	Comment définir une référence pour la poursuite visuelle ?	73
3.3.3	Quelles mesures objectives de la poursuite visuelle ?	76
3.4	Discussion.....	81
4	Conclusion.....	95
4.1	Discussion générale.....	97
4.2	Perspectives	103
5	Références bibliographiques	105
6	Articles en annexe	117
6.1	Revue de la littérature des états de conscience altérée.....	117
6.2	La répétition des évaluations comportementales	133
6.3	La fréquence des signes de conscience.....	143

6.4	Evaluation de la poursuite visuelle : les recommandations.....	155
6.5	La supériorité du miroir.....	163
6.6	La mesure objective de la poursuite visuelle	173

Liste des figures et des tableaux

Figure 1 - Représentation graphique des évolutions possibles après une période de coma.....	5
Figure 2 - Taux d'erreur diagnostique après n évaluations avec la CRS-R par rapport au diagnostic de référence.....	38
Figure 3 - Taux d'erreur diagnostique après n évaluations avec la CRS-R par rapport au diagnostic de référence.....	40
Figure 4 - Fréquence d'observation de chaque item de la CRS-R chez les 282 patients en état de conscience minimale.	43
Figure 5 - Fréquence d'observation de chaque item de la CRS-R chez les 115 patients en état de conscience minimale n'ayant montré qu'un seul signe de conscience.	45
Figure 6 - Pourcentage de patients en état de conscience minimale présentant une poursuite visuelle selon le stimulus utilisé (miroir, personne ou objet).....	60
Figure 7 – Pourcentage de patients présentant une poursuite visuelle du miroir selon l'axe horizontal ou vertical et selon le diagnostic.....	62
Figure 8 - Pourcentage de patients montrant une poursuite visuelle selon le stimulus utilisé (miroir, photo du patient et photo familière).....	64
Figure 9 – Nombre de poursuites visuelles observées chez les patients en fonction du stimulus utilisé (miroir, photo du patient et photo familière).	65
Figure 10 - Pourcentage de patients montrant une poursuite visuelle lorsque cette dernière était testée avec différents stimuli (miroir, photo du patient et faux miroir).....	66
Figure 11 –Nombre de poursuites visuelles observées chez les patients, en fonction du stimulus utilisé (miroir, photo du patient et faux miroir).....	68

Figure 12 – Paire de lunettes portée par le sujet pour la mesure objective de la poursuite visuelle.	72
Figure 13 - Exemple de quatre moments d'une vidéo représentant le mouvement du miroir et le mouvement de l'œil du sujet.	74
Figure 14 - Corrélation entre le C-score et le consensus entre experts chez les sujets contrôles.	77
Figure 15 - Corrélation entre le C-score et le consensus entre experts chez les patients.....	78
Figure 16 - Corrélation entre le M-score et le consensus entre experts chez les sujets contrôles.	79
Figure 17 - Corrélation entre le M-score et le consensus entre experts chez les patients.....	80
Tableau 1 - Récapitulatif des différents diagnostics et de leurs caractéristiques.	10
Tableau 2 - Présentation des items des différentes sous-échelles de la CRS-R et des scores et diagnostics associés aux différents items.	18
Tableau 3 - Détermination du diagnostic global au fil des évaluations à l'aide de la CRS-R.....	36
Tableau 4 - Erreur diagnostique après n évaluations à l'aide de la CRS-R par rapport au diagnostic final basé sur six ou sept évaluations.	39

Remerciements

Je tiens à remercier une multitude de personnes, sans qui cette thèse n'aurait très probablement jamais abouti. Il y a en premier lieu mon promoteur, le Pr. Steven Laureys : merci de m'avoir permis de me lancer dans cette aventure qu'est le doctorat et de m'avoir si bien aiguillée tout au long de ces années. Un grand merci au Pr. Serge Brédart, qui non seulement a suivi mon parcours de doctorante, mais m'avait déjà encadrée lors de mon mémoire de master. C'est grâce à vous que j'ai pris goût à la recherche et que j'ai finalement suivi la voie des neurosciences. Je remercie également les autres membres de mon comité d'accompagnement de thèse, qui ont pris le temps de veiller sur le bon déroulement de ma thèse, les Pr. Jacques Verly et Didier Ledoux.

Merci également aux membres du jury dit externe, le Pr. Axel Cleeremans et le Pr. Lionel Naccache, qui vont prendre le temps de lire ce manuscrit et de venir se perdre à Liège pour assister à la défense. Merci à Olivia et Athena, membres du jury interne, qui entre deux projets ou papiers prendront de leur temps pour évaluer une « petite jeune » de l'équipe. Merci aussi pour votre aide précieuse tout au long de mon parcours.

Je remercie aussi les autres « post doc » que j'ai si souvent sollicitées pour leurs judicieux conseils : Aurore, Camille et Lizette. Sans vous, certaines publications n'auraient jamais vu le jour dans certains journaux...

Je voudrais remercier chaleureusement mes chères collègues « du +5 », qui ont dû me supporter au quotidien, dans les moments de joie démesurée comme dans ceux de profonds doutes. Géraldine, Héléna, Charlotte et Charlène, merci pour votre patience avec une anxieuse comme moi, et votre soutien face à toutes les épreuves, grosses ou petites, que j'ai traversées. Je tiens à vous remercier

aussi pour le travail de fous que vous avez parfois dû abattre pour que les patients soient bien pris en charge. Et au-delà de ça, nous sommes maintenant bien plus que des collègues...

Merci à tous les autres collègues du Coma Science Group, avec qui j'ai collaboré d'une façon ou d'une autre, ou qui simplement œuvrent eux aussi pour que les patients en état de conscience altérée soient mieux diagnostiqués, pronostiqués, ou bénéficient de pistes de traitement : Jitka, Manon, Séverine, Nicolas L., Georgios, Stephen, Nicolas D., Rajanikant, Aldo, Audrey W., Vanessa, Vincent, Damien, Quentin... Et tous les autres ! Sans oublier notre indispensable secrétaire, Caroline, qui fait toujours en sorte que tout se déroule bien. Un grand merci tout particulier à Alexandra, qui, bien qu'elle ne fasse à présent plus partie de notre équipe, a assuré cette fonction de main de maître pendant deux ans. Nous avons débuté ensemble au Coma Science Group, tu m'as vue grandir au fil de ces quatre ans, et tu as toujours eu un petit mot gentil ou amusant pour illuminer mes journées, merci ! Merci aussi à Audrey V. d'avoir supervisé mon mémoire, donc mes premiers pas en recherche, puis de m'avoir encore encadrée pour certaines publications. Je remercie également mes collaborateurs ingénieurs ou informaticiens rencontrés à Montefiore, Thomas H., Jérôme (et Phasya !), Thomas L. et Clémentine. Notre projet commun a pu voir le jour grâce aux efforts que vous lui avez consacrés.

Je tiens également à remercier chaleureusement les patients et leurs familles, qui acceptent d'entrer dans les protocoles de recherche et de faire ainsi avancer nos connaissances.

Je remercie également le service de neurologie du CHU, du Pr. Pierre Maquet aux infirmiers et infirmières de la salle, ainsi que les différents assistants, qui par leur travail nous permettent d'évaluer des patients, afin d'aiguiller leur famille et de faire avancer la recherche. Pour les mêmes raisons, je remercie le

personnel des différents services de soins intensifs, ainsi que, de façon plus large, le Centre Hospitalier Universitaire de Liège. Mes remerciements vont également à l'Université de Liège et plus particulièrement au projet Actions de recherche concertées (ARC - Fédération Wallonie-Bruxelles), qui a financé mes années de doctorat.

Je tiens à remercier vivement ma mère, Cathy, qui m'a toujours poussée vers l'avant quand je pensais ne pas en être capable. Sans toi, je n'aurais même jamais envisagé d'entamer cette thèse de doctorat. Tu es restée optimiste en toutes circonstances, et tu avais raison, comme toujours ! Merci aussi à ma sœur, Anaïs, qui a toujours cherché à me rendre le sourire dans les moments de stress intense.

Et enfin, un merci tout spécial à Olivier... Merci pour la patience dont tu as fait preuve quand je doutais, parfois sans raison, quand j'angoissais, quand je perdais pied ; tu as toujours su me remettre d'aplomb et me rendre confiance. Merci pour ton enthousiasme, ta rigueur scientifique, et tes brillantes idées lorsque nous menions nos projets de recherche communs. Merci de m'avoir soutenue jusqu'au bout dans cette aventure, et d'avoir cru en moi ; merci d'avoir toujours été là pour moi en toutes circonstances. Tu m'as apporté tellement de choses, que ce soit sur le plan personnel ou professionnel, que je suis convaincue que tu as fait de moi une personne meilleure.

Publications scientifiques

La présente thèse se base sur les articles suivants :

Cassol H, Aubinet C, Thibaut A, **Wannez S** et al. Diagnostic, pronostic et traitements des troubles de la conscience. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie*. June 2017. doi:10.1016/j.npg.2017.04.001.

Wannez S, Heine L, Thonnard M, Gosseries O, Laureys S, Coma Science Group collaborators. The repetition of behavioral assessments in diagnosis of disorders of consciousness. *Ann Neurol*. 2017;81(6):883-889. doi:10.1002/ana.24962.

Wannez S, Gosseries O, Azzolini D, et al. Prevalence of coma-recovery scale-revised signs of consciousness in patients in minimally conscious state. *Neuropsychol Rehabil*. 2017. doi:10.1080/09602011.2017.1310656.

Thonnard M*, **Wannez S***, Keen S, et al. Detection of visual pursuit in patients in minimally conscious state: A matter of stimuli and visual plane? *Brain Inj*. 2014;28(9):1164-1170. doi:10.3109/02699052.2014.920521.

Wannez S, Vanhauzenhuyse A, Laureys S, Brédart S. Mirror efficiency in the assessment of visual pursuit in patients in minimally conscious state. *Brain Inj*. 2017. doi:10.1080/02699052.2017.1376755

Wannez S, Hoyoux T, Langohr T, et al. Objective assessment of visual pursuit in patients with disorders of consciousness: an exploratory study. *J Neurol*. 2017;264:928-937. doi:10.1007/s00415-017-8469-0.

Autres articles originaux en tant que co-auteur:

Di H, Nie Y, Hu X, Tong Y, Heine L, **Wannez S**, et al. Assessment of visual fixation in vegetative and minimally conscious states. *BMC Neurol*. 2014;14:147. doi:10.1186/1471-2377-14-147.

Thibaut A, Chatelle C, **Wannez S**, et al. Spasticity in disorders of consciousness: a behavioral study. *Eur J Phys Rehabil Med*. 2015;51(4):389-397.

* Les auteurs ont contribué de façon égale

Thibaut A, Deltombe T, **Wannez S**, et al. Impact of soft splints on upper limb spasticity in chronic patients with disorders of consciousness: A randomized, single-blind, controlled trial. *Brain Inj.* 2015;29(7-8):830-836. doi:10.3109/02699052.2015.1005132.

Thibaut A, Di Perri C, Chatelle C, Bruno M-A, Bahri MA, **Wannez S**, et al. Clinical Response to tDCS Depends on Residual Brain Metabolism and Grey Matter Integrity in Patients With Minimally Conscious State. *Brain Stimul.* 2015;8(6):1116-1123. doi:10.1016/j.brs.2015.07.024.

Annen J, Heine L, Ziegler E, Frasso G, Bahri M, Di Perri C, Stender J, Martial C, **Wannez S**, et al. Function-structure connectivity in patients with severe brain injury as measured by MRI-DWI and FDG-PET. *Hum Brain Mapp.* 2016;37(11):3707-3720. doi:10.1002/hbm.23269.

Chatelle C, Bodien YG, Carlowicz C, **Wannez S**, et al. Detection and Interpretation of Impossible and Improbable Coma Recovery Scale-Revised Scores. *Arch Phys Med Rehabil.* 2016;97:1295-1300. doi:10.1016/j.apmr.2016.02.009.

Di Perri C, Bahri MA, Amico E, Thibaut A, Heine L, Antonopoulos G, Charland-Verville V, **Wannez S**, et al. Neural correlates of consciousness in patients who have emerged from a minimally conscious state: a cross-sectional multimodal imaging study. *Lancet Neurol.* 2016;15(8):830-842. doi:10.1016/S1474-4422(16)00111-3.

Bodart O, Gosseries O, **Wannez S**, et al. Measures of metabolism and complexity in the brain of patients with disorders of consciousness. *NeuroImage Clin.* 2017;14:354-362. doi:10.1016/j.nicl.2017.02.002.

Chennu S, Annen J, **Wannez S**, et al. Brain networks predict metabolism, diagnosis and prognosis at the bedside in disorders of consciousness. *Brain.* June 2017. doi:10.17863/CAM.10200.

Huang W, **Wannez S**, Fregni F, et al. Repeated stimulation of the posterior parietal cortex in patients in minimally conscious state: A sham-controlled randomized clinical trial. *Brain Stimul.* 2017;10(3):718-720. doi:10.1016/j.brs.2017.02.001.

Thibaut A, **Wannez S**, Donneau A-F, et al. Controlled clinical trial of repeated prefrontal tDCS in patients with chronic minimally conscious state. *Brain Inj.* 2017;31(4):466-474. doi:10.1080/02699052.2016.1274776.

Autre revue de la littérature :

Kirsch M, **Wannez S**, Thibaut A, Laureys S, Brichant JF, Bonhomme V. Positron Emission Tomography. *Int Anesthesiol Clin.* 2016;54(1):109-128. doi:10.1097/AIA.0000000000000090.

Résumé

Le diagnostic des patients ayant survécu à de graves lésions cérébrales et se trouvant en état de conscience altérée est un véritable défi, pour diverses raisons éthiques et médicales. Pour situer le patient sur le continuum entre le coma et l'émergence de l'état de conscience minimale, le premier outil dont disposent cliniciens et chercheurs est l'évaluation clinique. Le but de la présente thèse est d'apporter des améliorations substantielles à ce niveau, et de fournir des recommandations pragmatiques pour les évaluations comportementales. Un premier volet concerne la *Coma Recovery Scale-Revised*, l'échelle la plus adaptée et largement recommandée pour évaluer les patients en état de conscience altérée. Nous avons mis en évidence que, comme suggéré dans la littérature, l'état des patients fluctuait, et que la répétition des évaluations était nécessaire. Cinq évaluations sur un court laps de temps (10 jours) permettaient d'obtenir un diagnostic fiable. Nous avons également montré que certains items de la *Coma Recovery Scale-Revised* étaient plus fréquemment observés, à savoir le mouvement sur demande, la poursuite visuelle, la fixation, la réaction motrice automatique et la localisation des stimulations nociceptives. Par ailleurs, une évaluation réduite aux cinq items les plus fréquents pouvait détecter 99% des patients en état de conscience minimale. Le deuxième volet de la thèse s'est concentré sur l'évaluation d'un de ces items fréquents : la poursuite visuelle. Nous avons défini des recommandations claires sur le stimulus à utiliser et les axes à évaluer : le miroir s'est indéniablement révélé être le plus efficace, comme déjà suggéré, mais aucune supériorité absolue d'un axe n'a été mise en évidence. Nous avons investigué la raison de l'efficacité du miroir, jusqu'alors considérée comme due à l'aspect autoréférentiel. Nous avons montré que l'utilisation d'un

stimulus purement autoréférentiel (photo du visage du patient) ne permettait pas d'atteindre la même efficacité que le miroir, suggérant que les caractéristiques physiques du miroir (brillance et dynamisme) intervenaient dans l'attirance pour le miroir. Cependant, un stimulus aussi brillant et dynamique mais sans reflet du propre visage ne se révélait pas parfaitement aussi efficace qu'un miroir. Ces résultats suggéraient que le miroir était efficace grâce à la combinaison de ces différents aspects, et non uniquement parce qu'il s'agissait du propre visage. De façon générale, les études sur la poursuite visuelle souffraient toujours d'un manque de mesures objectives, et nous avons cherché un moyen de pallier à cela. Après avoir enregistré les mouvements oculaires et le déplacement du miroir devant le visage du patient, nous avons entraîné une machine à correctement classer chaque mouvement comme étant suivi ou non. La référence était définie par trois experts qui avaient scoré les vidéos de poursuite visuelle. Nous avons également montré que l'évaluation au chevet du patient se révélait erronée pour environ 10% des patients, confirmant bien le besoin de mesures objectives de la poursuite visuelle.

Abstract

The diagnosis of patients who survive to severe brain lesions and are in an altered state of consciousness is a real challenge, for various medical and ethical reasons. To diagnose the patient in the continuum from the coma to the emergence from minimally conscious state, the first tool that clinicians and researchers can use is the behavioural assessment. The aim of this thesis is to bring substantial improvement in this field, and to provide clear recommendations for behavioural assessments. A first part is about the Coma Recovery Scale-Revised, which is the most appropriate scale, and is widely recommended to assess patients with disorders of consciousness. We have highlighted that, as suggested in the literature, patients' responsiveness was fluctuating, and that repeated assessments were needed. Five assessments within a short period (i.e., 10 days) allowed reaching a reliable diagnosis. We have also shown that some Coma Recovery Scale-Revised items were more frequently observed (response to command, visual pursuit, fixation, automatic motor reactions, and localization to noxious stimulations). Moreover, a shorter assessment limited to the five most frequent items could detect 99% of the patients in a minimally conscious state. The second part of the thesis focused on one of these frequent items: the visual pursuit. We have defined clear recommendations about the stimulus to use and the axes to assess: mirror was undeniably the best stimulus to use, as already suggested, but no axis was definitely superior to the other. We have investigated the reason why the mirror was so efficient; in the literature the self-aspect was considered to be the explanation. We have shown that a purely self-referential stimulus (patient's face picture) was not as efficient as a mirror, indicating that the physical properties of the mirror (brightness and dynamics) might interfere in the mirror attractiveness. However, a stimulus as bright and dynamic as the

mirror, but without self-face reflection, was not as efficient as the mirror. These results suggest that the mirror was efficient thanks to the combination of these different aspects, and not only because of the self-face reflection. In general, studies on visual pursuits always suffer from a lack of objective measures, and we have put efforts on developing a device to overcome this. After having recorded the eye movements and the mirror displacements in front of the patient's face, we trained an artificial neurons network to correctly classify each movement as being followed or not. The reference was based on a gold standard defined by three experts who scored the videos of the visual pursuit. We have also showed that the bedside assessment was erroneous in around 10% of the patients, confirming the need of an objective measure of the visual pursuit.

Liste des abréviations

CRS-R – *Coma Recovery Scale-Revised*

EEG – *Electroencéphalographie*

FOUR – *Full Outline of UnResponsiveness*

GCS – *Glasgow Coma Scale*

GLS – *Glasgow Liège Scale*

IRMf – *Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle*

IQR – *Intervalle interquartile*

SMART – *Sensory Modality Assessment and Rehabilitation Technique*

WNSSP – *Western Neuro Sensory Stimulation Profile*

WHIM – *Wessex Head Injury Matrix*

1 Introduction

Section basée sur:

Cassol H, Aubinet C, Thibaut A, **Wannez S** et al. Diagnostic, pronostic et traitements des troubles de la conscience. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie*. June 2017. doi:10.1016/j.npg.2017.04.001.

1.1 La notion de conscience

Le terme de « conscience » peut évoquer divers concepts et faire référence à différentes définitions. Dans le présent contexte, la conscience doit être abordée comme une entité composée de deux caractéristiques principales : l'éveil et le contenu de conscience [1]. Alors que le premier peut s'évaluer facilement en observant l'état d'éveil du patient (c'est-à-dire s'il ouvre les yeux ou non), le second nécessite d'investiguer plus finement si la personne a conscience d'elle-même et/ou de son environnement.

Le contenu de conscience peut en effet se scinder en deux composantes, chacune supportée par un réseau cérébral distinct : la conscience externe (la conscience de l'environnement, de ce qui se passe autour de nous) et la conscience interne (la conscience de soi, « notre petite voix intérieure ») [2]. Ces deux composantes sont corrélées négativement : plus on est conscient de ce qui se passe autour de nous, moins on prête attention à nos sensations intérieures, et réciproquement. Cela se reflète dans l'activité des réseaux de la conscience interne et externe [2]. Dans la plupart des cas, éveil et contenu de conscience sont corrélés, mais ils peuvent également être dissociés : durant le sommeil paradoxal (contenu de conscience sans éveil), et dans certains états de conscience altérée (éveil sans contenu de conscience complet), comme cela sera décrit plus loin.

Cette thèse ne prétend pas traiter de la théorie de la conscience, mais se destine clairement à apporter des améliorations dans son évaluation clinique, et plus particulièrement dans la détermination du diagnostic des patients en état de conscience altérée. Dans l'introduction, nous nous concentrerons dès lors sur les états de conscience altérée, et les différents outils cliniques dont nous disposons pour poser un diagnostic.

1.2 Les états de conscience altérée

Avec les progrès de la médecine des dernières décennies, de plus en plus de patients survivent à de graves lésions cérébrales. Que ces dernières soient dues à un traumatisme, un arrêt cardiaque ou une hémorragie cérébrale, certains patients peuvent être maintenus en vie grâce aux techniques modernes des services de réanimation et de soins intensifs. La plupart des patients passent alors par une période de coma, transitoire. Si les lésions sont trop sévères, ils ne survivent pas ; dans le cas contraire, ils peuvent récupérer rapidement ou évoluer vers différents états de conscience altérée, décrits ci-dessous.

La figure 1 illustre les évolutions possibles après le coma. Les caractéristiques inhérentes aux différents états sont rapportées ci-dessous, et le tableau 1 en fin de section en fait une synthèse.

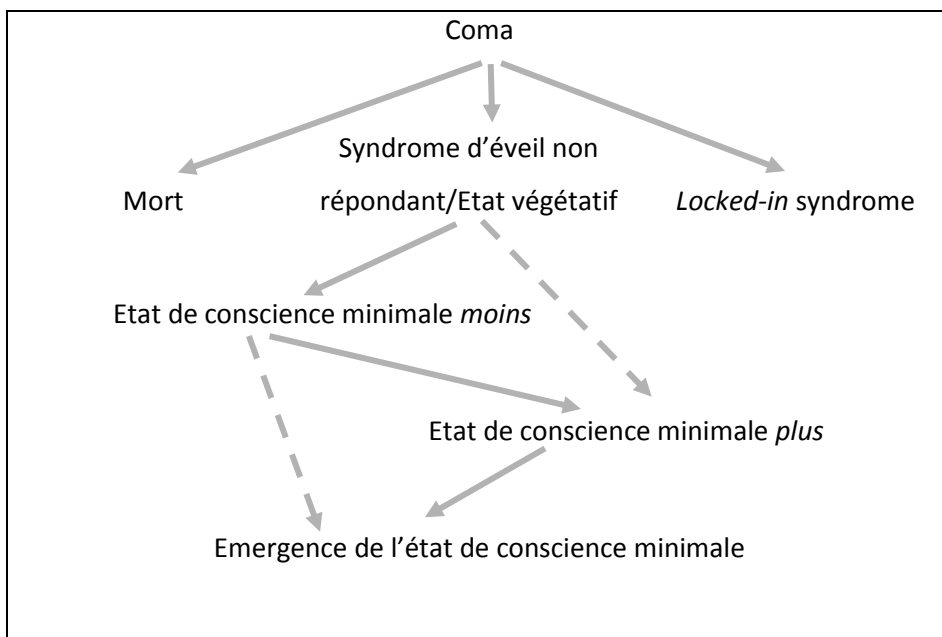


Figure 1 - Représentation graphique des évolutions possibles après une période de coma. Si le patient survit à la période de coma (qui dure de quelques heures à quelques semaines), il peut évoluer vers différents états, éventuellement jusqu'à récupérer la conscience. Les lignes en pointillés représentent des évolutions qui « contournent » certaines étapes.

1.2.1 Coma

Les patients sont considérés dans le coma lorsqu'ils ne présentent aucune ouverture des yeux, même lors de stimulations nociceptives, et aucun signe de conscience de soi ou de l'environnement [3]. Ces patients ne sont pas pour autant toujours parfaitement immobiles, mais les mouvements qu'ils peuvent présenter sont uniquement réflexes, et non volontaires.

Différentes causes peuvent mener à un coma : traumatiques ou non traumatiques. Parmi les causes traumatiques se trouvent les accidents de la voie publique, les chutes, ou tout autre choc violent. Les causes non traumatiques incluent diverses étiologies telles que l'anoxie, l'hypoxie, les accidents vasculaires cérébraux (hémorragiques ou ischémiques), l'empoisonnement ou encore les causes métaboliques (hypoglycémie, par exemple) [4].

Cet état dure typiquement de quelques jours à maximum quelques semaines ; après quoi, si le patient survit, il ouvre les yeux et est dès lors en syndrome d'éveil non répondant (état végétatif), ou peut plus rarement être diagnostiqué en *locked-in* syndrome.

1.2.2 Syndrome d'éveil non répondant (état végétatif)

Les patients en syndrome d'éveil non répondant (précédemment nommé état végétatif) ouvrent les yeux mais ne montrent aucun signe de conscience d'eux-mêmes ou de leur environnement [5,6]. Tout comme chez les patients dans le coma, des mouvements réflexes peuvent cependant être observés. Ce syndrome est ainsi caractérisé par une claire dissociation entre les deux composantes de la conscience. Le métabolisme de ces patients est fortement réduit, leur cerveau consommant moins d'énergie que les sujets sains [7]. Typiquement, une diminution du métabolisme s'observe au niveau des réseaux de la conscience interne et externe [8].

Cet état peut être transitoire ou permanent : dans les recommandations internationales, un syndrome d'éveil non répondant est considéré comme irréversible trois mois après un accident non traumatique, et un an après un accident traumatique [6]. Récemment, un groupe de travail britannique a proposé de nouvelles recommandations, en allongeant le délai à six mois après un accident non traumatique [9].

Certains patients peuvent récupérer des signes de conscience au-delà de cette limite temporelle, mais ils souffrent toujours de troubles de la conscience [10]. Il existe cependant quelques cas de patients en syndrome d'éveil non répondant qui ont évolué tardivement jusqu'à émerger de l'état de conscience minimale, mais sans pour autant pouvoir vivre de façon autonome [11]. Différents cas isolés ont ainsi été rapportés. Par exemple, suite à une adaptation de son traitement, un patient décrit en syndrome d'éveil non répondant sur base de différentes échelles cliniques, récupéra en l'espace de deux mois la capacité de communiquer, et ce près d'un an et demi après son accident traumatique [12]. Un autre, toujours en syndrome d'éveil non répondant un an après un accident traumatique, a doucement évolué jusqu'à récupérer un niveau de dépendance modérée, trois ans après son accident [13].

1.2.3 Etat de conscience minimale

Les patients en état de conscience minimale montrent non seulement des capacités d'éveil mais aussi des signes de conscience clairs et reproductibles [14]. Ceux-ci incluent la réponse à des ordres simples, les réponses de type « oui/non » verbales ou gestuelles, la verbalisation intelligible, et les comportements dirigés vers un but (mouvements ou comportements émotionnels qui sont contextualisés). Il est donc très important de pouvoir faire la distinction entre les mouvements réflexes et intentionnels. Cela est d'autant plus difficile que la présence de ces signes de conscience peut fluctuer d'un jour

à l'autre, et même selon le moment de la journée [15,16]. Le métabolisme cérébral de ces patients est plus élevé que celui des patients en syndrome d'éveil non répondant [17], et particulièrement dans le réseau externe de la conscience [8]. Malheureusement, concernant l'état de conscience minimale, aucune limite temporelle indiquant un état persistant sans chance récupération n'a été définie : certains patients peuvent en effet évoluer plus d'un an après l'accident [18,19] (pour des revues, voir [20,21]). Plus récemment, sur base de la littérature, de nouvelles recommandations ont été suggérées : après cinq ans, un patient en état de conscience minimale n'est plus susceptible d'émerger [9].

L'état de conscience minimale représente une entité particulièrement hétérogène, regroupant des patients avec des capacités diverses et variées. Une sous-catégorisation, basée sur la préservation même partielle des capacités langagières du patient, distingue l'état de conscience minimale *moins* et l'état de conscience minimale *plus* [22]. Cette catégorisation se reflète dans le métabolisme cérébral des patients, plus élevé au niveau des aires du langage chez ceux en état de conscience minimale *plus* que chez ceux en état de conscience minimale *moins* [23].

1.2.3.1 Etat de conscience minimale moins

Les patients en état de conscience minimale *moins* 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.

1.2.3.2 Etat de conscience minimale plus

Les patients en état de conscience minimale *plus* 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 [22]. Dans une

publication subséquente, seul le mouvement sur demande était considéré comme le signe d'un état de conscience minimale *plus* [23]. 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.

1.2.4 Emergence de l'état de conscience minimale

La frontière supérieure de l'état de conscience minimale a été définie en même temps que cette entité. Deux signes peuvent indiquer que le patient est sorti de l'état de conscience minimale : utilisation fonctionnelle des objets et communication fonctionnelle [14]. Le diagnostic ne peut être confirmé que si le patient présente le même signe d'émergence lors de deux évaluations consécutives [14]. De sévères séquelles motrices et cognitives peuvent subsister, mais le patient n'est plus considéré comme souffrant d'un état de conscience altérée.

1.2.5 *Locked-in* syndrome

Le *locked-in* syndrome ne fait pas partie des états de conscience altérée, mais peut aisément être confondu avec ceux-ci. Ces patients ne souffrent d'aucun trouble de la conscience, mais de tétraplégie, d'anarthrie, et d'une paralysie des nerfs crâniens, à l'exception de ceux contrôlant les mouvements oculaires verticaux et les clignements de paupières [3,24]. Ce tableau clinique correspond à la forme classique du *locked-in* syndrome [24], mais il existe également une forme totale, dans laquelle même les mouvements oculaires sont impossibles. Dans ce cas, une mesure de l'activité électrique du cerveau (électroencéphalographie, EEG) permet d'objectiver une fonction corticale normale, et de conclure à un *locked-in* syndrome dit « total » [24]. Enfin, il existe une forme incomplète, dans laquelle certains mouvements autres que les mouvements oculaires peuvent être préservés [24]. Dans tous les cas, la

cognition des patients souffrant du *locked-in* syndrome est totalement préservée [25].

Diagnostic	Eveil	Contenu de conscience	Capacités de communication et/ou d'utilisation d'objets	Capacités motrices
Coma	Non	Non	Non	Réflexes uniquement
Syndrome d'éveil non répondant / Etat végétatif	Oui	Non	Non	Réflexes uniquement
Etat de conscience minimale <i>moins</i>	Oui	Oui (bas niveau)	Non	Variables
Etat de conscience minimale <i>plus</i>	Oui	Oui (préservation relative du langage)	Non, ou non fonctionnelle	Variables
Emergence de l'état de conscience minimale	Oui	Oui	Oui (fonctionnelle)	Variables
<i>Locked-in</i> syndrome (forme classique)	Oui	Oui	Oui (communication fonctionnelle uniquement)	Uniquement mouvements oculaires verticaux et clignements de paupières

Tableau 1 - Récapitulatif des différents diagnostics et de leurs caractéristiques.

1.2.6 De l'importance d'un diagnostic correct

Le diagnostic du patient influence diverses décisions concernant sa prise en charge, son traitement et son avenir (pour une revue, voir [26]). En effet, la recherche indique que le corps médical trouve plus acceptable d'arrêter les traitements d'un patient en état de conscience altérée chronique s'il est en syndrome d'éveil non répondant, que s'il est en état de conscience minimale [27]. La famille est également influencée par le diagnostic : plus le patient a un niveau de conscience élevé, moins ils ont discuté de la possibilité de limiter les traitements [28]. De la même façon, 96% des membres du corps médical

considèrent que les patients en état de conscience minimale ressentent la douleur, alors qu'ils ne sont que 68% à penser cela pour les patients en syndrome d'éveil non répondant [29]. Au-delà de la médication analgésique, l'indication de certains traitements à visée thérapeutique dépend également du diagnostic. Par exemple, la stimulation transcrânienne à courant continu améliore légèrement l'état de la moitié des patients en état de conscience minimale, mais pas de ceux en syndrome d'éveil non répondant [30].

Nous savons également que les patients en syndrome d'éveil non répondant n'intègrent pas l'information douloureuse [31], alors que les patients en état de conscience minimale la perçoivent consciemment [32,33]. De la même manière, les patients en syndrome d'éveil non répondant ne traitent pas consciemment ce qu'ils entendent [34], alors que les patients en état de conscience minimale l'intègrent, et que le contenu a également de l'importance [33,35,36]. L'erreur diagnostique est dès lors particulièrement néfaste lorsqu'un patient est diagnostiqué à tort en syndrome d'éveil non répondant, et qu'on le considère comme ne ressentant pas la douleur et ne comprenant pas ce que l'on dit. Cette erreur peut donc être lourde de conséquences, et mener à un traitement inadapté, que ce soit le traitement antidouleur ou la revalidation.

Il est également reconnu que le diagnostic du patient trois semaines ou un mois après l'accident donne une indication du pronostic. Un patient qui est déjà en état de conscience minimale à ce moment-là sera plus susceptible d'être sorti de l'état de conscience minimale dans l'année que s'il est en syndrome d'éveil non répondant [37,38]. L'étiologie entre également en jeu : si le patient a subi un accident traumatique, le pronostic est meilleur que dans le cas d'un accident non traumatique. Ainsi, un patient étant déjà en état de conscience minimale un mois après un accident traumatique a 48% de chances d'émerger endéans la première année, alors que cette valeur chute à 2% lorsqu'un patient est toujours en

syndrome d'éveil non répondant un mois après un accident non traumatique [37]. Selon des données obtenues sur près de 1500 patients, les patients récupèrent mieux et ont plus de chances de retourner à la maison après un accident traumatique, qu'après un accident non traumatique (68% contre 42%, respectivement) [39]. Il est donc crucial d'identifier les chances de récupération de chaque patient, afin de pouvoir prendre les meilleures décisions possibles quant aux soins à apporter.

1.3 Les évaluations comportementales

La conscience ne peut directement s'observer et être quantifiée, comme peuvent l'être par exemple la taille et le poids. Le niveau de conscience, dont dépend le diagnostic, doit donc être indirectement évalué, sur base de ce qui peut être observé. Les évaluations comportementales sont les premiers outils disponibles pour le corps médical, lorsque celui-ci veut déterminer le diagnostic du patient. Elles peuvent en effet être utilisées avec chaque patient, sans contre-indication ni matériel onéreux. Comme exposé ci-dessus, il est important de poser un diagnostic exact. Mais bien que les différents états soient clairement définis dans la littérature, les erreurs de diagnostic restent fréquentes dans la pratique clinique. Les premières études menées montrent que 37 à 43% des patients envoyés en centre de réhabilitation étaient erronément diagnostiqués en syndrome d'éveil non répondant [40,41]. Ces études ont eu lieu dans les années 1990, avant la définition des critères de l'état de conscience minimale et de son émergence en 2002 [14]. Le taux d'erreur pouvait donc être imputé à un problème de dénomination ainsi qu'à un manque de critères précis. Cependant, des études menées plusieurs années plus tard montrent que 39 à 41% des patients diagnostiqués en syndrome d'éveil non répondant sont en réalité au moins en état de conscience minimale [42,43]. Le manque de critères ne peut dès lors plus être mis en cause. Dans le cas présent, le choix de l'outil explique l'erreur diagnostique. En effet, alors que l'équipe médicale se base sur une évaluation neurologique classique, l'utilisation d'une échelle standardisée et fiable (dans ce cas, la *Coma Recovery Scale-Revised*, la CRS-R [44,45], présentée plus loin dans ce chapitre) permet de détecter des signes de conscience subtils mais reproductibles. Dans cette configuration, il s'avère en effet que 41% des patients sont erronément considérés en syndrome d'éveil non répondant par l'équipe médicale [42]. De plus, 10% des patients considérés en état de

conscience minimale ont en réalité émergé de cet état. Il est donc très important d'utiliser une échelle standardisée et fiable pour diagnostiquer un patient en état de conscience altérée.

1.3.1 Les échelles disponibles

Au fil du temps, différentes échelles comportementales ont été mises au point. La première en date, et la plus répandue dans les unités de soins intensifs et de médecine d'urgence, est la *Glasgow Coma Scale*, communément appelée GCS [46]. Proposée en 1974, elle évalue l'ouverture des yeux et les réponses verbales et motrices du patient, chaque modalité se voyant attribuer un score. Au plus ce score est élevé, au plus il indique un signe de conscience ou d'éveil. Ces trois indices peuvent être sommés pour obtenir un score total entre 3/15 et 15/15. Le score total de la GCS ne peut suffire pour poser un diagnostic, mais cette échelle avait clairement été établie afin que les professionnels de la santé puissent communiquer plus aisément. Cette échelle n'incluait pas l'évaluation des réflexes du tronc cérébral, malgré leur importance dans la situation des soins intensifs. Une adaptation avec une sous-échelle supplémentaire testant ces réflexes a donc été proposée : la *Glasgow-Liège Coma Scale*, ou GLS [47].

Parmi les autres échelles actuellement les plus couramment employées dans l'évaluation des patients en état de conscience altérée, notons la *Western Neuro Sensory Stimulation Profile*, ou WNSSP [48], qui comprend 32 items, répartis dans différentes sections : éveil et attention, communication expressive, et réponse à des stimulations auditives, visuelles, tactiles et olfactives. Le score maximal est de 110 points. Cette échelle permet de suivre les patients qui évoluent lentement, en détectant des changements plus subtils. La *Sensory Modality Assessment and Rehabilitation Technique*, ou SMART [49], évalue les cinq sens (modalités auditive, visuelle, tactile, olfactive et gustative), ainsi que la modalité motrice, la communication, et la vigilance. Pour chacune des huit

modalités, cinq niveaux de réponse sont définis : absence de réponse (1), réponse réflexe (2), réponse en retrait (3), localisation (4), et enfin discrimination (5). Un score est donné en fonction de la meilleure réponse observée chez le patient pour chaque modalité, mais les scores ne s'additionnent pas pour former un score total ; chaque modalité est évaluée séparément. La SMART recommande précisément 10 évaluations sur une période de trois semaines. La *Wessex Head Injury Matrix*, ou WHIM [50] est constituée de 58 items, qui ont été définis en observant les comportements que montraient des patients récupérant du coma. Il n'existe pas de sous échelles, car les items sont arrangés du plus simple au plus complexe, et l'évaluation s'arrête après 10 items sans réponse de la part du patient. Le score de la WHIM est donc l'item le plus haut réussi par le patient. Tout comme la WNSSP, cette échelle permet de détecter de subtiles améliorations de l'état du patient. La Full Outline of UnResponsiveness, ou FOUR [51] inclut quatre composantes : réponses oculaires, motrices, réflexes du tronc cérébral et respiration, chacune créditée de 0 à 4 points, pour un score total allant de 0 à 16 points. De par son évaluation des réflexes du tronc cérébral, cette échelle est également utilisée aux soins intensifs, tout en présentant différents avantages par rapport à la GCS ou la GLS. En effet, la FOUR évalue la poursuite visuelle, ce qui permet d'identifier les patients en état de conscience minimale *moins*, et fait de plus la distinction entre les axes horizontal et vertical, permettant de détecter ceux en *locked-in* syndrome.

De nouvelles échelles ont encore été plus récemment proposées, comme la *Sensory Tool to Assess Responsiveness*, la STAR [52], qui veut combiner les aspects positifs de la SMART et de la WHIM, ou encore la *Comprehensive Assessment Measure for the Minimally Responsive Individual*, ou CAMMRI [53].

Enfin, une des échelles les plus largement utilisées avec les patients en état de conscience altérée, qu'ils soient en stade aigu ou chronique, est présentée ci-dessous.

1.3.2 La *Coma Recovery Scale-Revised* (CRS-R)

La *Coma Recovery Scale-Revised*, ou CRS-R [44,45], est une échelle standardisée, validée et sensible, qui possède de bonnes propriétés psychométriques [54,55]. Elle est composée de six sous-échelles, chacune évaluant une fonction précise : auditive, visuelle, motrice, oromotrice/verbale, communication et éveil. Chaque sous-échelle est constituée d'un nombre variable d'items, chacun crédité d'un certain nombre de points. En sommant les plus hauts scores obtenus dans les différentes sous-échelles, l'utilisateur peut déterminer un score total, compris entre 0 et 23. Pour chaque item, une procédure indique comment tester le comportement, et des critères clairs définissent si le comportement peut être considéré comme présent ou non. Selon les instructions, dans une optique de standardisation, les sous-échelles devraient être testées l'une après l'autre et dans l'ordre, en commençant par l'item le plus haut. S'il n'est pas réussi par le patient, il faut tester l'item suivant dans la sous-échelle, considéré comme moins complexe. S'il est réussi, en revanche, il faut arrêter les tests dans cette sous-échelle et passer à la suivante. Il est en effet supposé que si un patient réussit un item de plus haut niveau dans une modalité, les items de plus bas niveau seraient automatiquement réussis. Cela devrait cependant être considéré avec précaution, puisqu'il a été montré qu'environ 5 à 8% des patients peuvent réussir un item sans pour autant réussir les items inférieurs [56,57].

Le tableau 2 expose les items présents dans chaque sous-échelle, les scores associés, ainsi que le diagnostic correspondant. Seuls les items signalant un diagnostic d'état de conscience minimale ou d'émergence de l'état de conscience minimale sont mis en évidence. En effet, le syndrome d'éveil non

répondant, ou même le coma, ne peuvent être définis que par l'absence totale de signe de conscience (et d'éveil, dans le cas du coma). Aucun item à lui seul ne permet de détecter le syndrome d'éveil non répondant ou le coma, à l'inverse de l'état de conscience minimale, où la présence d'un seul signe permet de poser le diagnostic. Le diagnostic dépend donc bien des items réussis, ou non, par le patient.

La CRS-R est une échelle largement utilisée. Bien que la version initiale soit en langue anglaise, la version validée en français [58] est utilisée dans les pays francophones, et elle a également été traduite et validée dans de nombreuses autres langues, telles qu'en italien [59,60] et en espagnol [61] ; elle a été adaptée en portugais [62] et a été traduite en chinois [63].

Sa large disponibilité facilite ainsi son inclusion en recherche. Elle peut par exemple servir à décrire le profil des patients en état de conscience altérée et/ou à suivre leur évolution. Sur un échantillon de 52 patients en état de conscience minimale, une étude a montré que la sous-échelle visuelle était celle qui détectait le plus fréquemment un signe de conscience (83% des patients), suivie de la fonction motrice (60% des patients) [64]. Il a également été montré que chez 65% des patients, deux sous-échelles ou plus permettaient de détecter l'état de conscience minimale. Dans ce cas-là, une des deux sous-échelles était la motrice ou la visuelle. Lorsqu'une seule sous-échelle avait indiqué que le patient était en état de conscience minimale (35% des patients), il s'agissait de la visuelle dans 27% des cas, et de la motrice pour les 8% restants. L'importance de l'échelle visuelle dans l'évaluation des patients en état de conscience altérée était donc bien démontrée dans cette étude. D'autres auteurs se sont concentrés sur l'évolution du syndrome d'éveil non répondant vers l'état de conscience minimale. En évaluant régulièrement 31 patients admis en centre de réadaptation avec le diagnostic de syndrome d'éveil non répondant, ils ont mis

Sous-échelle	Score	Item	Diagnostic associé
Fonction auditive	4	Mouvement systématique sur demande	Etat de conscience minimale <i>plus</i>
	3	Mouvement reproductible sur demande	
	2	Localisation de sons	-
	1	Réflexe de sursaut au bruit	
	0	Néant	
Fonction visuelle	5	Reconnaissance des objets	Etat de conscience minimale <i>plus</i>
	4	Localisation des objets : atteinte	Etat de conscience minimale <i>moins</i>
	3	Poursuite visuelle	
	2	Fixation	
	1	Réflexe de clignement à la menace	-
	0	Néant	
Fonction motrice	6	Utilisation fonctionnelle des objets	Emergence de l'état de conscience minimale
	5	Réaction motrice automatique	Etat de conscience minimale <i>moins</i>
	4	Manipulation d'objets	
	3	Localisation des stimulations nociceptives	
	2	Flexion en retrait	-
	1	Posture anormale stéréotypée	
	0	Néant/Flaccidité	
Fonction oromotrice / verbale	3	Verbalisation intelligible	Etat de conscience minimale <i>plus</i> *
	2	Vocalisation/Mouvements oraux	-
	1	Réflexes oraux	
	0	Néant	
Communication	2	Fonctionnelle : exacte	Emergence de l'état de conscience minimale
	1	Non fonctionnelle : intentionnelle	Etat de conscience minimale <i>plus</i> *
	0	Néant	-
Eveil	3	Attention	-
	2	Eveil sans stimulations	
	1	Eveil avec stimulations	
	0	Aucun éveil	

Tableau 2 - Présentation des items des différentes sous-échelles de la CRS-R et des scores et diagnostics associés aux différents items.

* Selon la première définition dans la littérature, les items de verbalisation et de communication intentionnelle n'étant pas précisés dans des publications subséquentes.

en évidence que 21 d'entre eux (68%) évoluaient au moins vers l'état de conscience minimale en 12 mois [65]. Au niveau temporel, ils ont montré que la récupération de la conscience se faisait dans les premiers mois : 57% dans le premier mois, 24% après deux mois, 9.5% après trois mois, et encore 9.5% après six mois de rééducation. Au-delà de six mois, plus aucun patient n'a évolué. Les patients ayant évolué vers l'état de conscience minimale ont été détectés dans 47.5% des cas grâce à au moins deux sous-échelles, incluant toujours la motrice et la visuelle. Pour 43% des patients, c'était uniquement grâce à la sous-échelle visuelle, et 9.5% uniquement la motrice. Au total, environ 86% des patients ont été détectés au moins par la sous-échelle visuelle. Dans une autre étude portant sur neuf patients en syndrome d'éveil non répondant et 13 en état de conscience minimale, les auteurs ont identifié les scores des sous-échelles auditive et visuelle comme étant différents entre les deux entités, ce qui n'était pas le cas des autres sous-échelles [15]. L'étude précédemment présentée mettant en évidence l'importance d'utiliser un outil standardisé tel que la CRS-R, a rapporté que chez 44% des patients considérés par l'équipe médicale en syndrome d'éveil non répondant, la sous-échelle visuelle détectait un signe de conscience [42]. Toutes ces études indiquent que les trois premières sous-échelles de la CRS-R, à savoir auditive, visuelle et motrice, seraient les plus importantes pour distinguer les patients en syndrome d'éveil non répondant et en état de conscience minimale.

La CRS-R a également permis d'objectiver ce que beaucoup de cliniciens peuvent observer au quotidien : les réponses des patients, et donc les scores, peuvent varier d'une session à l'autre. Une étude a évalué 19 patients (sept en syndrome d'éveil non répondant et 12 en état de conscience minimale) à l'aide de la CRS-R, en répétant les évaluations à différents moments de la journée, et ce sur une durée de 13 semaines pendant la rééducation. Ils ont mis en évidence que de manière générale, les évaluations faites le matin donnaient des scores supérieurs

à celles faites l'après-midi [16]. Ces différences étaient dues aux sous-échelles auditive et visuelle, dont les scores variaient significativement entre les deux moments de la journée.

La recherche s'intéresse également à la CRS-R en tant qu'échelle, et aux indices qu'elle fournit. Ainsi, l'intérêt du score total de la CRS-R pour déterminer le diagnostic a été examiné sur un large échantillon de 252 patients. Un score seuil de huit permettait de classer correctement 93% des patients en syndrome d'éveil non répondant et en état de conscience minimale [66]. A l'inverse, placer le score seuil à 10 permet de n'inclure que des patients en état de conscience minimale, et donc d'exclure tous les patients en syndrome d'éveil non répondant, mais 22% des patients en état de conscience minimale étaient alors à tort considérés comme inconscients. Bien que le score total puisse donner une indication du diagnostic, il ne peut donc entièrement se substituer à une analyse qualitative des scores des sous-échelles. Par exemple, un patient pourrait avoir un score total de cinq et être en syndrome d'éveil non répondant (avec les sous-scores suivants : 1-1-2-0-0-1) ou en état de conscience minimale (avec les sous-scores suivants : 0-3-1-0-0-1). De plus, identifier les patients dans le coma ou ayant émergé de l'état conscience minimale, ou encore déterminer si le patient est en état de conscience minimale *moins* ou *plus*, n'est pas possible uniquement sur base du score total. Dès lors, tant les cliniciens que les chercheurs ne devraient pas se baser uniquement sur le score total pour poser un diagnostic. Pour pallier aux défauts du score total, une équipe de chercheurs a mis au point un score modifié [56]. Pour calculer ce dernier, il faut pondérer le score de chaque sous-échelle en fonction de s'il indique un signe de conscience ou pas. Par exemple, si le score visuel est de trois (poursuite visuelle), l'indice « signe de conscience » sera de deux (car c'est le deuxième signe de conscience en partant du bas pour cette sous-échelle), alors que l'indice « réflexe » sera de zéro. A l'inverse, si le score auditif est de deux (localisation de sons), l'indice « signe de

conscience » sera de 0, alors que l'indice « réflexe » sera de deux. Quand ce calcul est fait pour toutes les sous-échelles (hormis celle de l'éveil, qui est calculée à part), il faut additionner les différents scores « signes de conscience » et « réflexe ». Ensuite, il faut diviser chaque indice par le maximum qu'il pourrait obtenir en théorie : sept pour l'indice « réflexe » et 11 pour l'indice « signe de conscience ». Une table de correspondance créée par les auteurs permet de voir quel score intermédiaire correspond au patient. Il faut ensuite rajouter 0.33 par point obtenu dans la sous-échelle de l'éveil, pour obtenir le score modifié total. Un score modifié supérieur ou égal à 8.34 indique que le patient est au moins en état de conscience minimale. En prenant l'exemple des deux patients fictifs évoqués plus haut, le score modifié correspond à 4.5 pour le patient en syndrome d'éveil non répondant, et à 18.5 pour le patient en état de conscience minimale. Alors que les scores totaux de la CRS-R étaient identiques, les scores modifiés sont bel et bien différents, permettant donc de distinguer les diagnostics. L'utilité de ce score modifié a été prouvée sur de larges échantillons de patients : de 32 à 36% des patients présentaient un score total « classique » identique mais un diagnostic différent (syndrome d'éveil non répondant ou état de conscience minimale) [56,57]. Le score total modifié avait quant à lui bien diagnostiqué ces patients. Un tel score s'avère très utile pour la recherche, particulièrement pour celle comportant de la neuroimagerie, qui peut nécessiter d'avoir un score plus linéaire représentant l'état clinique du patient. Une limite doit cependant être notée : cette technique, bien que distinguant parfaitement le syndrome d'éveil non répondant de l'état de conscience minimale, ne permet pas d'identifier l'émergence de l'état de conscience minimale. De plus, il n'est pas possible de différencier parfaitement l'état de conscience minimale *plus* de l'état de conscience minimale *moins*, bien que les sensibilité et spécificité du score modifié dépassent les 90% (contre 86% et 70%, respectivement, pour le score total classique) [57].

Les sous-scores de la CRS-R ont également intéressé les chercheurs, qui ont déterminé quelles en étaient les combinaisons impossibles ou improbables. Ils ont identifié neuf combinaisons de sous-scores qui étaient impossibles par nature, c'est-à-dire qu'en suivant les instructions de la CRS-R, il était impossible de retrouver ces associations chez un patient [67]. Plus précisément, il était impossible d'observer une reconnaissance des objets (score de cinq pour la sous-échelle visuelle) sans mouvement sur demande, qu'il soit reproductible ou systématique (score de zéro, un ou deux pour la sous-échelle auditive). En effet, un patient capable de reconnaître les objets présente automatiquement un mouvement sur demande, puisque la reconnaissance des objets fait partie des commandes à tester. De la même manière, une communication fonctionnelle ou intentionnelle (score d'un ou deux pour la sous-échelle de la communication) ne peut pas être observée sans mouvement sur demande (score de zéro, un ou deux pour la sous-échelle auditive), car pour tester la communication, il faut d'abord objectiver un mouvement sur demande chez le patient. Après avoir identifié ces combinaisons impossibles, ils ont mis en évidence, sur base de 1137 profils de CRS-R, 36 combinaisons de sous-scores considérées comme improbables. Parmi celles-ci, 17 n'étaient jamais observées chez les patients, alors que moins de 5% des patients présentaient une ou plusieurs des 19 combinaisons restantes. L'analyse précise des combinaisons peut indiquer au clinicien que l'évaluation du patient a peut-être été biaisée par des facteurs confondants [67]. Par exemple, un patient présentant un mouvement systématique sur demande, mais ne montrant aucune réponse motrice, est probablement atteint de quadriplégie. Un patient capable de communiquer fonctionnellement mais ne présentant que des réponses motrices automatiques, quant à lui, souffre peut-être d'apraxie.

1.3.3 Fiabilité de l'évaluation comportementale

Le choix de l'échelle est très important, car toutes n'évaluent pas de la même manière les comportements, et n'appliquent pas les mêmes critères. Les recommandations spécifient d'utiliser la CRS-R plutôt que n'importe quelle autre échelle, car elle est validée, et comporte des procédures d'administration et d'évaluation qui sont standardisées [68].

La durée de l'évaluation, donc le temps passé auprès du patient, peut également avoir un impact sur les résultats des tests. Une étude préliminaire portant sur un petit échantillon de 10 patients a comparé les diagnostics obtenus à l'aide d'une évaluation complète de la SMART (équivalent à 600 minutes, réparties en 10 sessions sur une période de trois semaines) et sur base de deux évaluations avec la CRS-R (environ 60 minutes). Les résultats ont montré que la SMART était plus sensible, détectant un meilleur diagnostic que la CRS-R chez quatre de ces patients [69]. Comme l'admettent les auteurs, cela ne signifie pas nécessairement que la SMART est une meilleure échelle que la CRS-R : le temps imparti pour ces évaluations n'était pas équivalent. Un plus grand nombre de CRS-R aurait peut-être identifié autant de comportements d'état de conscience minimale ou d'émergence que la longue évaluation par la SMART. Offrir au patient une évaluation répétée et étendue permet donc de diminuer l'erreur diagnostique.

L'évaluateur peut également influencer les résultats de l'évaluation comportementale. Une étude menée sur 31 patients a en effet montré que la validité test-retest, c'est-à-dire la stabilité des résultats au cours du temps, était meilleure lorsque l'examineur était expérimenté [70]. De la même manière, l'accord entre des évaluateurs différents était plus important si ces derniers avaient plus d'expérience. Toujours selon cette étude, il semblerait toutefois que les examinateurs expérimentés ne détectent pas plus de patients en état de

conscience minimale [70]. Afin d'augmenter au maximum la validité d'une évaluation, il est donc préférable qu'elle soit menée par un évaluateur habitué à utiliser l'échelle.

Une question peut alors survenir : est-il bénéfique que la famille accompagne cet évaluateur ? Une étude portant sur 92 patients en état de conscience altérée a investigué l'impact de la présence de la famille, ou de la personne prenant soin du patient, sur les scores et diagnostics obtenus avec la CRS-R. Lorsque les patients étaient évalués plusieurs fois dans une même configuration (évaluateur seul ou évaluateur avec famille), le meilleur score, sous-score ou diagnostic était conservé. Bien que, numériquement parlant, le score total était plus élevé en présence de la famille chez près de 45% des patients, aucune différence statistiquement significative n'a été mise en évidence par les auteurs, entre les conditions avec et sans famille [71]. En revanche, une différence « cliniquement significative » a été observée chez 16% des patients : il y avait un changement de diagnostic (positif) en présence de la famille.

Bien qu'elle ne portait que sur un échantillon limité de 13 patients, une étude a montré que présenter une musique appréciée du patient avant de l'évaluer cliniquement permettrait d'augmenter les chances d'observer un signe de conscience, spontanément ou en réponse à la CRS-R [72].

Une bonne évaluation comportementale devrait donc se faire à l'aide de la CRS-R, qui est l'échelle la plus sensible et la mieux adaptée pour évaluer les patients en état de conscience altérée [68]. Un évaluateur expert dans l'administration de l'échelle est également garant d'une évaluation plus fiable. Afin de pallier aux fluctuations des patients, une évaluation étendue et/ou répétée est fortement recommandée. Malheureusement, il n'existe pas d'étude indiquant combien de CRS-R sont nécessaires pour obtenir un diagnostic fiable.

1.4 La poursuite visuelle

La poursuite visuelle est un des signes indiquant un état de conscience minimale [14], et elle a fait l'objet de diverses recherches, afin de mieux décrire son occurrence, et d'en améliorer l'évaluation. La façon de l'évaluer dépend des échelles décrites plus tôt. Dans la WNSSP [48], l'évaluation se fait avec un miroir, une personne, une photo et un objet pour l'axe horizontal et avec une photo et un objet pour l'axe vertical. La WHIM [50] n'évoque que le suivi de la personne sur l'axe horizontal. La SMART [49], quant à elle, indique la poursuite d'un objet, d'une photographie, et de l'examineur, sur les deux axes. Enfin, la FOUR [51] teste la poursuite visuelle avec un objet ou un doigt, et précise qu'il faut d'abord tester l'axe horizontal, puis le vertical si rien n'est observé. Enfin, selon les instructions de la CRS-R [44,45], elle se teste avec un miroir, qu'il faut placer de 10 à 15 cm devant le visage du patient, puis déplacer du centre vers la gauche, la droite, le haut et le bas, sur un angle de 45 degrés. La procédure doit être effectuée deux fois, pour un total de huit essais. Elle est considérée comme présente lorsque, lors de deux essais au moins, le patient a suivi le miroir de façon fluide, sans perte de contact.

Parmi les items de la CRS-R, la poursuite visuelle est probablement un des plus étudiés dans la littérature. Dans les études précédemment présentées, évaluant la prévalence des différentes sous-échelles chez les patients en état de conscience minimale, les auteurs ont indiqué que la poursuite visuelle était repérée chez environ 45% des patients [64,65]. Plus important encore, il s'est avéré que 19% des patients évoluant vers l'état de conscience minimale étaient identifiés uniquement par la présence d'une poursuite visuelle [65]. Les échantillons inclus dans ces études étaient relativement limités, mais une autre recherche, se focalisant précisément sur la poursuite visuelle, a rétrospectivement évalué la présence de ce comportement chez 395 patients en

état de conscience altérée [73]. Ces patients étaient adressés au centre de rééducation avec un diagnostic de syndrome d'éveil non répondant, et un examen neurologique était effectué toutes les deux semaines, en ce compris l'évaluation de la poursuite visuelle, à l'aide d'une lumière ou de la main. Le suivi a duré jusqu'à 230 jours après l'accident. Une poursuite visuelle était détectée au moins à un moment chez 290 patients, soit 73% de l'échantillon. Elle était plus fréquente parmi les patients qui avaient eu un accident traumatique (82%) que chez ceux ayant eu un accident vasculaire (65%) ou anoxique (36%). Concernant la latence de récupération, la poursuite visuelle s'observait déjà dans les 50 jours après l'accident chez environ 60% des patients ayant eu un accident traumatique ou vasculaire, alors que seuls 21% de ceux ayant eu un accident anoxique montraient une poursuite visuelle si tôt. La prévalence de la poursuite visuelle ne faisait qu'augmenter au fil du temps, de façon comparable dans tous les groupes. Cela implique que les patients ayant eu un accident anoxique étaient moins nombreux à présenter une poursuite visuelle, à durée de la condition égale. Il a également été mis en évidence que la présence d'une poursuite visuelle était de meilleur pronostic [73,74]. Cependant, plus elle apparaissait tôt, meilleur était le pronostic, d'autant plus pour les patients ayant subi un accident traumatique [73].

La poursuite visuelle est donc un item clef de l'état de conscience minimale, à la fois pour le pronostic et le diagnostic. Cependant, ce n'est pas parce qu'un patient est capable de suivre des yeux qu'il le fera à chaque évaluation. Cette variabilité a été mise en évidence par une étude qui a évalué ce comportement chez 22 patients en état de conscience altérée chronique. Les patients étaient testés six fois par jour, à des heures prédéfinies : trois fois durant la matinée et trois fois durant l'après-midi. La probabilité d'observer une poursuite visuelle était plus importante le matin que l'après-midi [15].

Dans ses instructions, la CRS-R indique explicitement qu'il faut utiliser un miroir pour tester cet item, alors que d'autres échelles se contentent d'un objet ou d'une personne. Une étude a investigué si cette recommandation avait une raison d'être : ils ont évalué la poursuite visuelle avec un miroir, une personne et un objet chez 51 patients en état de conscience minimale. Au total, 75% de ces patients présentaient une poursuite visuelle. Parmi ceux-ci, 95% des patients suivaient le miroir, alors que 66% suivaient la personne, et 55% l'objet. Le miroir était donc significativement plus efficace que les autres stimuli, quelle que soit l'étiologie du patient, ou le temps écoulé depuis son accident [75]. Il est également intéressant de noter que, dans cette étude, 29% des patients présentant une poursuite visuelle ne réagissaient qu'au miroir et pas aux autres stimuli, alors que seuls 5% ne réagissaient qu'à la personne. Aucun patient ne suivait que l'objet, sans suivre le miroir ou la personne. Cette étude a permis de confirmer que la recommandation du miroir par la CRS-R était en effet judicieuse, et les auteurs ont invoqué son aspect autoréférentiel pour expliquer cette efficacité [75]. Le propre visage a en effet la grande faculté d'attirer l'attention [76]. Il serait cependant envisageable que le miroir soit également attirant de par ses propriétés physiques : c'est en effet un stimulus dynamique et brillant, dès lors susceptible d'attirer l'attention.

L'intérêt du miroir a été évalué chez des sujets sains à l'aide d'un *eye-tracker* (dispositif qui enregistre les mouvements des yeux d'une personne et permet de déterminer où elle regarde). Les sujets devaient suivre des yeux un miroir ou un objet, tout en effectuant une tâche cognitive. Les résultats ont montré que la nature du stimulus n'interférait pas avec les résultats de la tâche cognitive, indiquant que suivre son propre reflet n'était pas plus facile que de suivre un objet [77]. En revanche, les données acquises à l'aide de l'*eye-tracker* ont montré que la poursuite de son reflet était plus fluide que la poursuite d'un objet. Cela pourrait expliquer une partie de l'intérêt du miroir, car les poursuites

déclenchées seraient plus facilement identifiables, et plus difficilement confondues avec des mouvements aléatoires [77].

Un dispositif tel qu'un *eye-tracker* serait d'une grande utilité pour l'évaluation des patients en état de conscience altérée, car à l'heure actuelle dans la pratique clinique, la poursuite visuelle dépend de la subjectivité de l'examineur : lui seul décide si le patient a suivi le miroir des yeux. Un outil objectif serait dès lors bienvenu, mais l'utilisation d'un *eye-tracker* classique est compromise : celui-ci nécessite en effet une calibration *a priori*, ce qui n'est pas envisageable avec les patients en état de conscience altérée. Ces derniers sont très souvent non collaborant, ou ne peuvent contrôler assez finement leurs mouvements oculaires. Pour contourner cette limitation, un *eye-tracker* classique a été testé chez des patients en état de conscience altérée, en appliquant une calibration *a posteriori*. Les 18 patients (neuf en syndrome d'éveil non répondant et neuf en état de conscience minimale) étaient placés face à un écran, sur lequel se déplaçait lentement un cercle rouge ou une tête de perroquet colorée, sur le plan vertical puis horizontal. Le nombre de fixations visuelles sur la cible et celles hors cible étaient ensuite comparées. Les patients en état de conscience minimale fixaient plus fréquemment la cible que les patients en syndrome d'éveil non répondant, pour lesquels le taux de fixation sur la cible ne dépassait pas le niveau du hasard [78]. Ce dernier était défini à 10%, soit la surface couverte par le stimulus sur l'écran. Utiliser l'un ou l'autre stimulus ne générant pas de différence significative, mais une tendance s'observait chez les patients en état de conscience minimale, qui fixaient plus fréquemment la tête de perroquet plutôt que le cercle. Ces résultats plaident en faveur de l'utilisation d'un stimulus qui ait un sens pour le patient [78]. Cela fut confirmé dans un autre protocole, comparant selon la même méthode un cercle, une image de perroquet, et le visage d'un proche du patient. A nouveau, le taux de fixations sur la cible était sous le niveau du hasard uniquement chez les patients en syndrome d'éveil non

répondant. L'apport de cette étude réside dans la différence observée entre les stimuli : le visage attirait plus de fixations que les deux autres stimuli chez les patients en état de conscience minimale, confirmant l'intérêt d'utiliser un stimulus à valeur émotionnelle [79]. Le problème de cette technique est que la poursuite visuelle ne peut être testée à l'aide d'un miroir, comme recommandé dans la littérature [75]. En effet, les seuls stimuli qui peuvent être testés sont des images présentées sur un écran d'ordinateur. Une première tentative de proposer un système d'*eye-tracking* qui permette d'utiliser un miroir a été effectuée, avec des résultats prometteurs chez les sujets contrôles [80]. Après avoir enregistré à l'aide de caméras vidéo les mouvements de l'œil et du miroir, la corrélation entre ces déplacements était évaluée, et fournissait une mesure chiffrée du mouvement de suivi. Cependant, seuls trois patients étaient inclus, et une appréciation à plus grande échelle est donc nécessaire pour confirmer l'utilité de ce dispositif.

1.5 Objectifs de la thèse

La présente thèse vise à apporter une amélioration substantielle dans le domaine de l'évaluation comportementale des patients en état de conscience altérée. Deux grands types d'objectifs se dégagent : alors que les premiers visent de manière générale à améliorer l'évaluation comportementale des patients, les seconds se concentrent sur l'évaluation d'un signe de conscience particulier : la poursuite visuelle.

Dans un premier temps, il nous semblait important d'apporter des preuves empiriques de la fluctuation du diagnostic chez les patients en état de conscience altérée, afin de confirmer l'intérêt de répéter les évaluations comportementales à l'aide de la CRS-R, comme suggéré dans la littérature [68]. Dans la continuité de cette question, nous voulions déterminer le nombre d'évaluations nécessaires pour obtenir un diagnostic fiable, étant donné que de telles informations ne sont pas disponibles malgré l'importance de la problématique. Nous souhaitons également déterminer les items de la CRS-R qui indiquent le plus fréquemment un état de conscience minimale, afin de permettre aux cliniciens et aux chercheurs de concentrer leurs efforts sur les items les plus pertinents.

Dans un second temps, notre objectif était d'étoffer la recherche ayant déjà eu lieu sur la poursuite visuelle. Nous voulions identifier la manière la plus efficace de tester la poursuite visuelle, en confirmant l'utilité du miroir en tant que stimulus, et en déterminant quel axe privilégier lors de l'évaluation, étant donné que les recommandations varient d'une échelle à l'autre. Ensuite, nous désirions investiguer en quoi le miroir est un stimulus efficace pour tester la poursuite visuelle, en évaluant l'apport des aspects familier et autoréférentiel. Enfin, nous voulions proposer une mesure objective de la poursuite visuelle, afin de pallier à

l'aspect subjectif de cette évaluation, sans pour autant sacrifier l'utilisation du miroir.

2 Evaluations comportementales

Section basée sur:

Wannez S, Heine L, Thonnard M, Gosseries O, Laureys S, Coma Science Group collaborators. The repetition of behavioral assessments in diagnosis of disorders of consciousness. *Ann Neurol.* 2017;81(6):883-889. doi:10.1002/ana.24962.

Wannez S, Gosseries O, Azzolini D, et al. Prevalence of coma-recovery scale-revised signs of consciousness in patients in minimally conscious state. *Neuropsychol Rehabil.* 2017. doi:10.1080/09602011.2017.1310656.

2.1 Répétition des évaluations

Dans la littérature, il est recommandé de répéter les évaluations comportementales des patients en état de conscience altérée, et de préférence à l'aide de la CRS-R [68]. Malheureusement, aucune indication précise n'est donnée quant au nombre d'évaluations nécessaires. De plus, cette recommandation repose sur le postulat que le diagnostic des patients varie au fil des évaluations, ce que tous les cliniciens peuvent avoir observé dans leur pratique. A notre connaissance, toutefois, aucune étude scientifique n'a prouvé que le diagnostic fluctue.

2.1.1 Le diagnostic des patients fluctue-t-il ?

Afin de mettre en évidence que le diagnostic d'un patient peut varier d'une évaluation à l'autre, et qu'il est donc nécessaire de répéter les examens, 123 patients ont été inclus (âge moyen +/- écart-type = 40 +/- 14 ans, temps moyen après l'accident = 4 +/- 4 ans, 47 patients avec étiologie traumatique). Ils ont été évalués à l'aide de la CRS-R, à au moins six reprises, et ce sur une période de maximum 10 jours. Tous ces patients étaient en stade « chronique » selon leur étiologie : l'accident avait eu lieu au moins trois mois avant l'inclusion en cas d'étiologie non traumatique, et un an en cas d'étiologie traumatique.

A la suite de chaque évaluation, un diagnostic global était calculé. Ce dernier reposait sur l'évaluation en question, mais également sur toutes les précédentes : le meilleur diagnostic obtenu par le patient était retenu. Prenons un exemple fictif présenté dans le tableau 3 sur la page suivante.

Évaluation n°	Diagnostic de l'évaluation	Diagnostic global
1	Syndrome d'éveil non répondant	Syndrome d'éveil non répondant
2	Etat de conscience minimale <i>moins</i>	Etat de conscience minimale <i>moins</i>
3	Syndrome d'éveil non répondant	Etat de conscience minimale <i>moins</i>
4	Syndrome d'éveil non répondant	Etat de conscience minimale <i>moins</i>
5	Etat de conscience minimale <i>plus</i>	Etat de conscience minimale <i>plus</i>
6	Etat de conscience minimale <i>moins</i>	Etat de conscience minimale <i>plus</i>

Tableau 3 - Détermination du diagnostic global au fil des évaluations à l'aide de la CRS-R.

Le diagnostic global repose sur l'évaluation en question, mais également sur celles précédemment effectuées. Le meilleur diagnostic observé est conservé. Le diagnostic final représente le meilleur diagnostic observé au cours des six évaluations, soit le diagnostic global après six évaluations.

Le diagnostic global intermédiaire après trois évaluations était « état de conscience minimale *moins* », même si la troisième évaluation indiquait « syndrome d'éveil non répondant », car le meilleur diagnostic obtenu lors des trois premières évaluations était considéré comme le diagnostic global intermédiaire. Le diagnostic final représente le meilleur diagnostic observé sur les six évaluations (ici, état de conscience minimale *plus*). Il convient de préciser que pour obtenir un diagnostic d'émergence de l'état de conscience minimale, un patient devait montrer le même comportement (utilisation fonctionnelle des objets ou communication fonctionnelle) lors de deux évaluations consécutives, comme spécifié dans la littérature [14]. Tant que l'émergence n'était pas confirmée, le patient portait le diagnostic d'état de conscience minimale *moins* ou *plus* selon son profil clinique. Les patients diagnostiqués et confirmés en émergence de l'état de conscience minimale grâce aux deux premières évaluations étaient directement exclus, car ils ne correspondaient pas au critère d'inclusion exigeant des patients en état de conscience altérée.

A l'aide d'une ANOVA de Friedman, nous avons confirmé qu'il y avait effectivement un effet de la répétition des évaluations sur le diagnostic global ($\chi^2(123,5)=141.17$; $p<0.001$). Cet effet significatif était retrouvé aussi bien dans

le sous-groupe des patients ayant eu un accident traumatique que non traumatique (respectivement, $\chi^2(47,5)=85.28$; $p<0.001$ et $\chi^2(76,5)=58.91$; $p<0.001$). Afin de prouver que cela n'était pas dû à une récupération spontanée, nous avons mélangé l'ordre des évaluations. Les fluctuations du diagnostic étaient toujours confirmées, que l'on considère les évaluations dans l'ordre inverse ($\chi^2(123,5)=162.17$; $p<0.001$), ou dans des ordres aléatoires ($\chi^2(123,5)=146.29$; $p<0.001$ pour l'ordre « 2-5-6-4-3-1 » et $\chi^2(123,5)=132.09$; $p<0.001$ pour « 3-6-4-2-1-5 »). Par ailleurs, pour diminuer le risque que le changement de diagnostic ne soit dû qu'à un « faux positif », une erreur de jugement de la part d'un examinateur, nous avons évalué le sous-groupe des patients qui ont montré au moins deux fois le diagnostic final ($n=100$). Cette fois encore, nous avons confirmé les fluctuations de diagnostic ($\chi^2(100,5)=90.30$; $p<0.001$). Enfin, les corrélations de Spearman n'ont identifié aucun lien avec l'âge ou le temps écoulé depuis l'accident : ces derniers ne corrélaient pas significativement avec le nombre de fois où le patient avait montré le diagnostic final ($r=-0.08$; $p=0.374$ et $r=0.07$; $p=0.467$, respectivement). Ces résultats indiquent que tous les patients en état de conscience altérée devraient être évalués de façon répétée, car le diagnostic est susceptible de fluctuer.

2.1.2 Combien d'évaluations sont-elles nécessaires pour obtenir un diagnostic fiable ?

Pour répondre à cette question, nous avons comparé le diagnostic obtenu après une, deux, trois, quatre, et cinq évaluations, par rapport au diagnostic final, le meilleur obtenu après six évaluations. Pour cela, nous avons utilisé des tests de Wilcoxon sur les mêmes 123 patients, en corrigeant pour comparaisons multiples. Les résultats ont montré que jusqu'à la quatrième évaluation, le diagnostic global « intermédiaire » était toujours significativement différent du diagnostic final. En d'autres termes, effectuer cinq évaluations permettait

d'atteindre un diagnostic aussi fiable qu'avec six évaluations. Pour confirmer ce besoin de cinq évaluations, nous avons évalué un sous-groupe de patients ayant eu sept évaluations sur la période de 10 jours ($n=58$), et chez qui les fluctuations de diagnostic étaient également significatives ($\chi^2(58,6)=104.11$; $p<0.001$). A nouveau, une différence significative par rapport au diagnostic final (ici, basé sur sept évaluations) s'observait jusqu'à la quatrième évaluation, alors que faire cinq, six ou sept évaluations donnaient des résultats similaires d'un point de vue statistique. La figure 2 présente ces données, en fonction du diagnostic de référence (basé sur six ou sept évaluations), et le tableau 4 présente les résultats des tests de Wilcoxon.

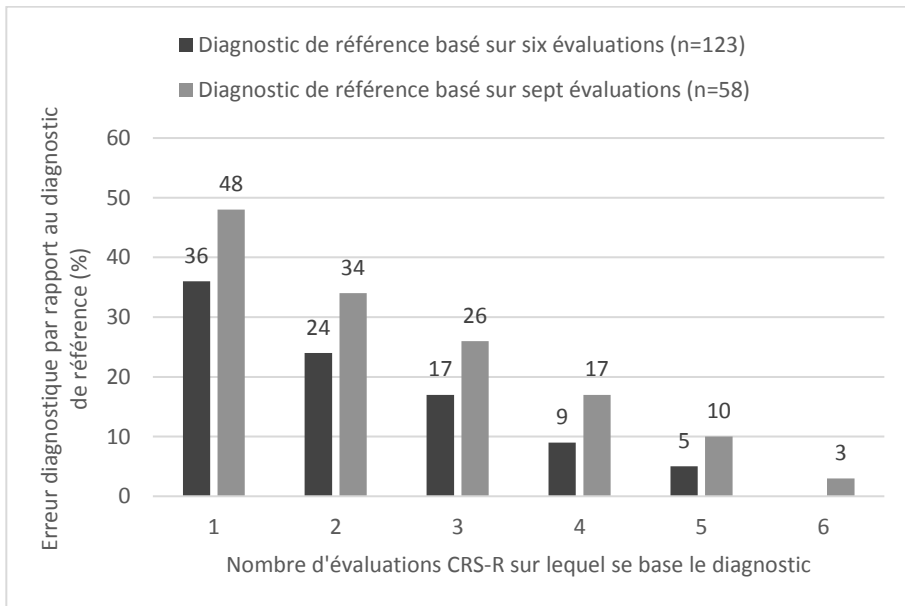


Figure 2 - Taux d'erreur diagnostique après n évaluations avec la CRS-R par rapport au diagnostic de référence.

L'erreur diagnostique diminuait de façon significative au fur et à mesure des évaluations. Figure adaptée de l'article original [81].

Nombre d'évaluations à l'aide de la CRS-R	Erreur diagnostique (diagnostic de référence basé sur six évaluations – 123 patients)	Erreur diagnostique (diagnostic de référence basé sur sept évaluations – 58 patients)
Une évaluation	44 (36%) Z=5.78***	28 (48%) Z=4.62***
Deux évaluations	30 (24%) Z=4.78***	20 (34%) Z=3.92***
Trois évaluations	21 (17%) Z=4.01***	15 (26%) Z=3.41**
Quatre évaluations	11 (9%) Z=2.93*	10 (17%) Z=2.80*
Cinq évaluations	6 (5%) Z=2.2 (n.s.)	6 (10%) Z=2.2 (n.s.)
Six évaluations	-	2 (3%) Z=1.34 (n.s.)

Tableau 4 - Erreur diagnostique après n évaluations à l'aide de la CRS-R par rapport au diagnostic final basé sur six ou sept évaluations.

L'erreur diagnostique diminuait au fil des évaluations, jusqu'à atteindre un niveau non significatif après cinq évaluations, que ce soit comparé à un diagnostic final basé sur six ou sept évaluations. Cinq évaluations effectuées sur une courte période telle que 10 jours permettaient donc d'atteindre un diagnostic fiable. *** p corrigé <0.0005 ; ** p corrigé <0.005 ; * p corrigé <0.05 ; n.s. = non significatif. Tableau adapté de l'article original [81].

Pour aller plus loin et donner un sens clinique à ces données, nous avons évalué dans quelle mesure un diagnostic X posé après n évaluations était susceptible d'être erroné (voir figure 3). Parmi les 62 patients initialement considérés en syndrome d'éveil non répondant, 9.5% des patients seront plus tard diagnostiqués en état de conscience minimale *moins*, et 26% en état de conscience minimale *plus*. Dans ce cas, l'état de conscience minimale *moins* était détecté grâce à au moins un de ces comportements : poursuite visuelle ($n=2$), fixation visuelle ($n=1$), réaction motrice automatique ($n=2$), localisation des stimulations nociceptives ($n=1$), et/ou la localisation des objets ($n=1$). Les

patients détectés au fil des évaluations en état de conscience minimale *plus* l'étaient grâce au mouvement sur demande. Dans plus de la moitié des cas (59%), un patient diagnostiqué en état de conscience minimale *moins* après une seule évaluation était en réalité capable de répondre à la commande si on répétait les évaluations.

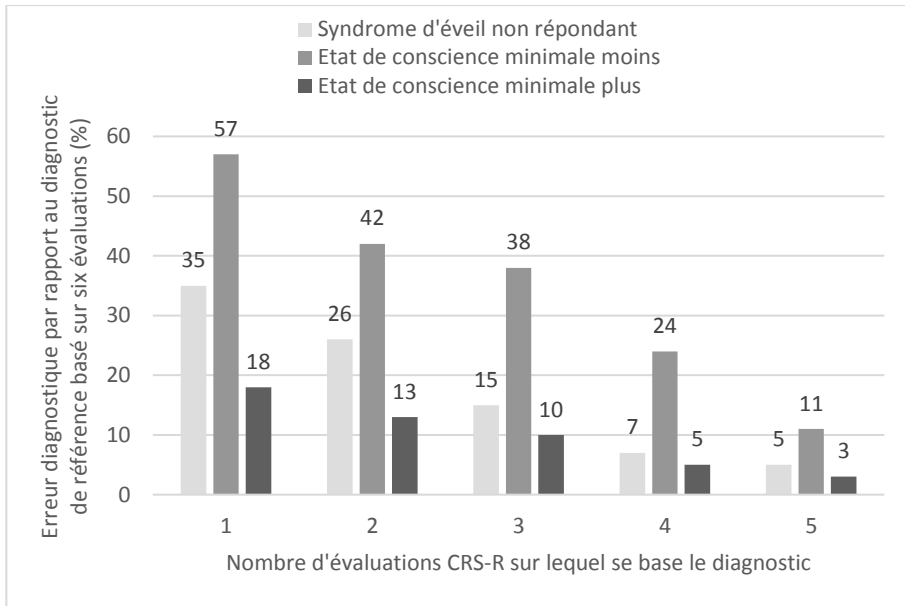


Figure 3 - Taux d'erreur diagnostique après n évaluations avec la CRS-R par rapport au diagnostic de référence (basé sur six évaluations), selon le diagnostic intermédiaire posé après n évaluations. Plus d'un tiers des patients diagnostiqués en syndrome d'éveil non répondant après une seule évaluation étaient en réalité capables de montrer des signes d'état de conscience minimale (*plus* ou *moins*) si les évaluations étaient répétées. Plus de la moitié des patients en état de conscience minimale *moins* sur base d'une unique évaluation étaient capables de montrer un mouvement sur demande lorsque les évaluations étaient répétées. Enfin, près d'un cinquième des patients en état de conscience minimale *plus* après une seule évaluation montrait des signes fiables et reproductibles d'émergence de l'état de conscience minimale si les évaluations étaient répétées. Figure adaptée de l'article original [81].

Les patients diagnostiqués en état de conscience minimale après une évaluation (*moins* et *plus* confondus) étaient détectés comme ayant émergé dans 10% des cas, lorsque les évaluations étaient répétées. Plus précisément, parmi les 33 patients initialement considérés en état de conscience minimale *plus*, 18% ont

émergé au fil des évaluations. Dans deux tiers des cas, une communication fonctionnelle était détectée, et dans un tiers seulement, une utilisation fonctionnelle des objets. La confirmation de l'émergence pouvait survenir à tout moment, de la troisième à la sixième évaluation. Il est également important de noter que 10% des patients en état de conscience minimale ont montré un signe d'émergence lors d'une évaluation, mais ne l'ont pas confirmé lors de l'examen suivant. Ces patients ne pouvaient donc pas être diagnostiqués comme ayant émergé.

2.2 La fréquence des signes de conscience

La CRS-R est l'outil de référence pour poser un diagnostic chez les patients en état de conscience altérée, et sa fiabilité peut être plus grande encore si on répète au moins cinq fois les évaluations sur une courte période, comme nous l'avons vu dans la section précédente. Alors que certains de ses items évaluent simplement un réflexe, d'autres indiquent que le patient est en état de conscience minimale et sont donc particulièrement importants. Mais tous les items signes d'un état de conscience minimale sont-ils aussi sensibles et pertinents ?

2.2.1 Quels sont les signes de conscience les plus courants ?

Dans la CRS-R, 11 items permettent de détecter un état de conscience minimale. Pour identifier les signes les plus fréquents, une analyse rétrospective a été menée chez 282 patients en état de conscience minimale, chez qui les 11 items avaient bien été testés (âge moyen +/- écart-type = 47 +/- 19 ans, temps moyen après l'accident = 2 +/- 4 ans, 120 patients avec étiologie traumatique). Lors de ces évaluations, la procédure standardisée de la CRS-R avait été adaptée, puisque même si un patient montrait un signe de conscience de haut niveau, celui qui lui était inférieur était également testé, afin que tous les items indiquant un état de conscience minimale soient évalués chez un même patient. Par exemple, si un patient montrait une localisation des objets (visuel=4), la poursuite visuelle était malgré tout testée (visuel=3). Chaque item était scoré de façon binaire : présent (1) ou absent (0) selon les critères de la CRS-R.

Au niveau des différentes sous-échelles, leur capacité à détecter au moins un signe de conscience était variable. Alors que près des trois-quarts des patients étaient détectés par la sous-échelle visuelle (207 patients ; 73%), et environ la

moitié des patients par la sous-échelle auditive (144 patients ; 51%), les sous-échelles restantes étaient moins fréquemment observées : il s'agissait des sous-échelles motrice (99 patients ; 35%), de communication (30 patients ; 11%) et oromotrice (11 patients ; 4%).

En allant plus loin et en se concentrant sur les signes de conscience, les résultats ont montré que les plus fréquents étaient la fixation, la poursuite visuelle, et le mouvement reproductible sur demande. La figure 4 représente les fréquences observées pour chacun des items de la CRS-R.

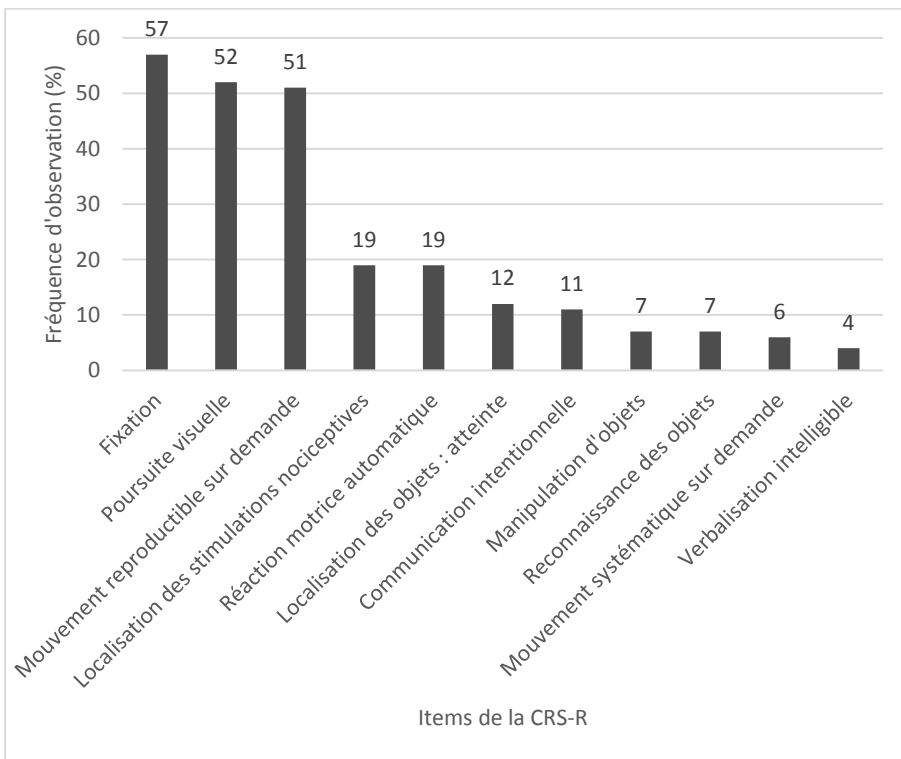


Figure 4 - Fréquence d'observation de chaque item de la CRS-R chez les 282 patients en état de conscience minimale.

Certains items étaient fréquemment observés, tels que la fixation, la poursuite visuelle et le mouvement sur demande, alors que d'autres étaient plus anecdotiques. Figure adaptée de l'article original [82].

Des tests « χ^2 » ont évalué le lien entre l'étiologie et la fréquence de chaque signe de conscience, mais aucune différence significative n'a pu être mise en évidence. En revanche, des tests de Wilcoxon ont clairement indiqué que les patients présentant une poursuite visuelle avaient eu leur accident depuis plus longtemps que ceux ne présentant pas de poursuite visuelle ($Z=2.95$; $p=0.034$). A l'inverse, les patients présentant une localisation des stimulations nociceptives avaient eu leur accident plus récemment que ceux ne présentant pas ce comportement ($Z=4.43$; $p<0.001$). Ces résultats indiqueraient que la poursuite visuelle se détecterait plus avec le temps, alors que la localisation des stimulations nociceptives tendrait plutôt à disparaître.

Les résultats ont également mis en évidence que chez 105 patients (37%), un signe de conscience était observé sans que celui qui le suivait dans la même sous-échelle ne soit réussi par le patient. Par exemple, certains patients montraient une réaction motrice automatique, sans pour autant pouvoir manipuler des objets.

2.2.2 Et s'il n'y avait qu'un signe de conscience ?

Plus de la moitié des patients en état de conscience minimale étaient détectés par une seule sous-échelle (152 patients, 54% de l'échantillon). Le plus fréquemment, c'était la visuelle (59%), suivie de l'auditive (27%), de la motrice (14%) et de l'oromotrice (1%). La sous-échelle de la communication n'apparaissait jamais seule.

Sur la totalité de notre échantillon, 115 patients ne montraient qu'un seul signe d'état de conscience minimale (41% de l'échantillon). Dans ce cas, le mouvement reproductible sur demande était le signe le plus fréquent (35%), suivi de la fixation (27%) et de la poursuite visuelle (20%). La figure 5 représente tous les

items de la CRS-R et leur fréquence, lorsqu'un seul signe de conscience avait été observé chez le patient.

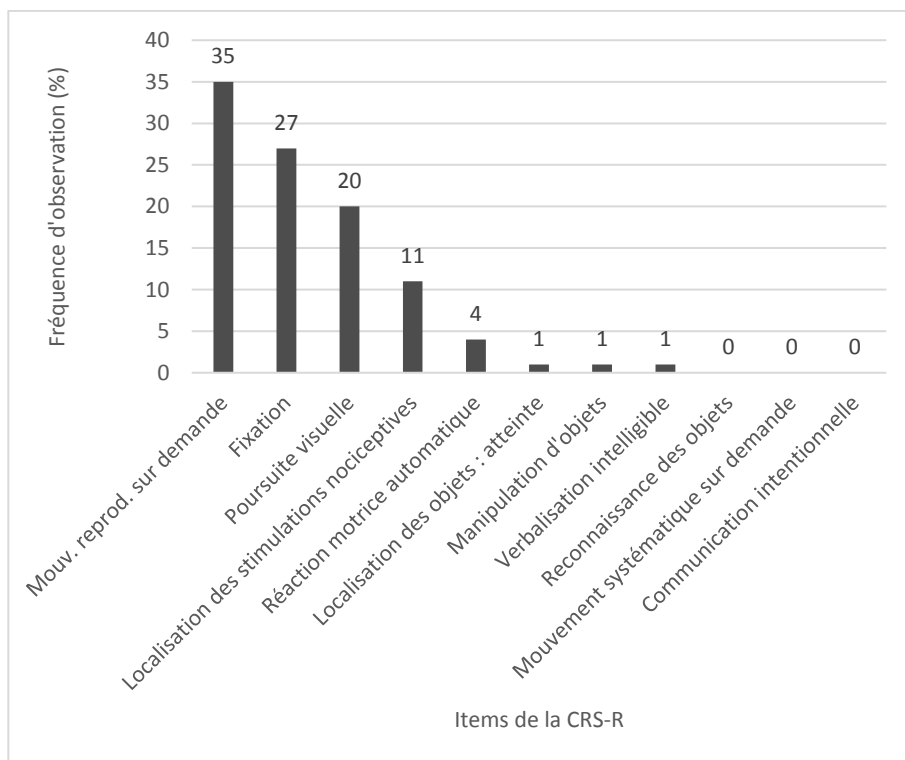


Figure 5 - Fréquence d'observation de chaque item de la CRS-R chez les 115 patients en état de conscience minimale n'ayant montré qu'un seul signe de conscience.

Si lors d'une évaluation unique avec la CRS-R, le patient ne montrait qu'un seul signe de conscience, il arrivait plus souvent que ce soit un des items pour lesquels nous avons précédemment vu qu'ils étaient les plus fréquents, comme le mouvement sur demande, la fixation ou la poursuite visuelle. A l'inverse, certains items étaient très rarement observés seuls, comme la manipulation d'objets, et d'autres n'étaient jamais observés seuls, comme la reconnaissance des objets. Figure adaptée de l'article original [82].

2.2.3 Pourrait-on supprimer certains items de la CRS-R?

Sur base de ces résultats, le clinicien pourrait légitimement envisager de limiter l'évaluation aux items les plus fréquemment observés. En se basant sur les 282 patients inclus dans cette étude, une sensibilité de 99% (intervalle de confiance 98-100%) pourrait être attendue si on n'évaluait que les cinq items les plus

fréquents. La sensibilité chuterait à 91% (intervalle de confiance 88-95%) si seuls les trois items les plus fréquents étaient testés. Ces résultats indiquent que la quasi-totalité des patients en état de conscience minimale pourraient être détectés si seuls les cinq items les plus fréquents étaient testés.

2.3 Discussion

Pour évaluer cliniquement les patients en état de conscience altérée, il est recommandé d'utiliser la CRS-R de façon répétée [68]. Cette répétition est conseillée pour pallier aux fluctuations des patients, que de nombreux cliniciens observent au quotidien, mais qui n'ont jamais été quantifiées sur un large échantillon de patients en état de conscience altérée. De plus, aucune recommandation n'est fournie quant au nombre d'évaluations à effectuer.

La recherche avait déjà montré que le niveau de vigilance des patients en état de conscience minimale variait selon une périodicité de 70 minutes, et que cela pouvait hypothétiquement compliquer la détection d'un signe de conscience [83]. Nous avons ici pu apporter la preuve que, comportementalement, le niveau de réponse des patients fluctue, et que cela influence le diagnostic. Ces fluctuations étaient présentes chez tous les patients, sans effet de l'âge, de l'étiologie ou du temps écoulé depuis l'accident. A notre connaissance, il s'agit de la première étude prouvant que le diagnostic fluctue au fil des évaluations, les précédentes s'étant concentrées sur les scores ou les items [15,16]. Il était peu probable que cette fluctuation représente une récupération spontanée, car la durée de l'étude était courte (moins de 10 jours), et que tous les patients inclus étaient en stade chronique, donc peu susceptibles d'évoluer. De plus, elle s'observait également lorsque l'ordre des CRS-R était inversé ou randomisé.

Une détérioration de l'état du patient n'aurait pas été détectée par nos analyses, à cause du biais vers le positif induit par la méthodologie. En effet, un patient qui serait en état de conscience minimale *moins* lors de la première évaluation puis toujours en syndrome d'éveil non répondant pour les cinq évaluations suivantes serait considéré globalement en état de conscience minimale *moins*. Cependant, pour les mêmes raisons que la récupération spontanée, une dégradation était

peu probable, car les évaluations étaient faites sur un court laps de temps et auprès de patients en stade chronique, dont l'état médical était stable.

Répéter les évaluations permet donc de réduire l'erreur diagnostique, mais aucune échelle ne donne explicitement d'instructions concernant ces répétitions, à l'exception de la SMART qui conseille 10 sessions sur trois semaines [49,84]. Pour la CRS-R, qui est pourtant l'échelle la plus adaptée [68], de telles informations manquaient. Nos données indiquent que cinq évaluations à l'aide de la CRS-R en déans une courte période telle que 10 jours permet d'atteindre un diagnostic fiable. La nécessité de ces cinq évaluations est par ailleurs confirmée par un sous-groupe qui a été évalué sept fois sur une période de 10 jours. Selon une étude précédemment menée, une évaluation étendue telle qu'avec la SMART était plus sensible (détectant des signes d'état de conscience minimale ou d'émergence) que deux évaluations avec la CRS-R faites à environ quatre semaines d'intervalle, pour quatre patients sur 10 [69]. Nous montrons ici que la CRS-R, répétée cinq fois ou plus, permet de diminuer de près de 40% l'erreur diagnostique due à une évaluation isolée.

Selon nos résultats, un diagnostic de syndrome d'éveil non répondant posé après une unique évaluation est erroné dans 35% des cas : en répétant les évaluations, un signe de conscience minimale peut éventuellement être détecté. Pour 26% des patients, un mouvement sur demande sera découvert ; pour les 9% restants, cela sera une poursuite visuelle, une fixation, une réaction motrice automatique, une localisation des stimulations nociceptives, et/ou une localisation des objets. Il s'avère que la plupart de ces items sont les plus fréquemment observés chez les patients en état de conscience minimale, comme prouvé par notre étude sur la prévalence des signes de conscience. Seule la localisation des objets n'était pas rapportée fréquemment chez les patients en état de conscience minimale, et encore moins seule, puisqu'elle ne concernait qu'un seul patient sur 282. Il

apparaît qu'il s'agissait du même patient dans les deux études, puisque la première CRS-R indiquant qu'il était en état de conscience minimale comprenait uniquement une localisation des objets ; il était auparavant diagnostiqué en syndrome d'éveil non répondant.

Il est crucial de détecter correctement les patients qui évoluent vers l'état de conscience minimale, car de nombreuses décisions dépendent du diagnostic, allant des choix thérapeutiques aux décisions de fin de vie [27,29]. Ce diagnostic peut être d'autant plus compliqué que 41% des patients en état de conscience minimale ne montraient qu'un seul signe de conscience, qu'il était donc très important de détecter. Dans la littérature, l'intérêt des sous-échelles auditive, visuelle et motrice de la CRS-R pour identifier les patients en état de conscience minimale a été largement démontré [16,64,65,85]. Ces études antérieures sont confirmées par les nôtres, puisque ces trois sous-échelles sont celles qui sont les plus présentes chez les patients en état de conscience minimale, mais également celles qui détectent qu'un patient préalablement diagnostiqué en syndrome d'éveil non répondant est en réalité en état de conscience minimale. Cependant, nous observons plutôt une prépondérance des sous-échelles visuelle (fixation et poursuite visuelle) et auditive (mouvement sur demande) dans nos deux études, suivies de plus loin par la motrice (localisation des stimulations nociceptives et réaction motrice automatique).

Le mouvement sur demande est observé chez la moitié des patients en état de conscience minimale. Mais il ressort également qu'il se détecte plus fréquemment lorsque les évaluations sont répétées : lorsqu'aucune réponse de ce genre n'est détectée suite à une seule évaluation (syndrome d'éveil non répondant ou état de conscience minimale *moins*), nous avons montré que c'était une erreur dans 36% des cas. Par ailleurs, les patients en état de conscience minimale *moins* sont ceux pour qui le diagnostic après une évaluation

unique sous-estimait le plus souvent leurs capacités, avec près de 60% d'erreur diagnostique. Les résultats des deux études peuvent sembler contradictoires, dans le sens où une indiquait que c'était un signe de conscience très fréquemment observé, en se basant sur une seule évaluation, alors que l'autre indiquait que des évaluations répétées étaient nécessaires pour mieux le mettre en évidence. Cependant, dans l'étude sur la répétition des évaluations, nous observons déjà que plus de la moitié des patients en état de conscience minimale présentait un mouvement sur demande dès la première évaluation (33/61 ; 54%). En répétant les évaluations, il était détecté chez plus de trois quarts des patients : après les six CRS-R, 59 patients sur les 77 en état de conscience minimale présentaient un mouvement sur demande (77%). Et ce, sans compter les six patients ayant émergé, qui présentaient tous un mouvement sur demande au préalable. Ces résultats nous permettent de conclure que le mouvement sur demande est fréquent chez les patients en état de conscience minimale, mais également qu'en répétant les évaluations, on augmente encore la probabilité de l'observer.

Le mouvement sur demande ne s'observait cependant pas chez tous les patients en état de conscience minimale. Cela pourrait être imputé au moins en partie à une aphasie de compréhension. Cependant, la recherche nous montre que la réussite de cet item n'est pas entravée par l'aphasie globale, cette dernière atteignant plutôt la communication fonctionnelle et l'utilisation fonctionnelle des objets, signes de l'émergence de l'état de conscience minimale [86]. Le mouvement sur demande pourrait également ne pas s'observer parce que le patient n'est pas capable d'exécuter le mouvement, pour des raisons physiques. Pour parer à ces problèmes, il faut parfois recourir à des techniques de neuroimagerie telles que l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) [87,88]. Etant donné le coût et la disponibilité réduite de ces machines, des interfaces cerveau-ordinateur se développent de plus en plus, afin de

détecter une modification de l'activité cérébrale sans devoir recourir à un effort musculaire (par exemple, [89–91]). En effet, au-delà de l'impact diagnostique, la détection d'un mouvement sur demande est primordiale, car il est le premier pas vers la communication. C'est effectivement sur base de deux commandes distinctes qu'un code « oui » et « non » peut être établi, pour éventuellement atteindre une communication fonctionnelle, signe de l'émergence de l'état de conscience minimale.

Parmi les patients initialement diagnostiqués en état de conscience minimale *plus*, 18% se sont en effet révélés avoir émergé de l'état de conscience minimale lorsque les évaluations étaient répétées. La communication fonctionnelle était par ailleurs deux fois plus fréquente que l'utilisation fonctionnelle des objets. Rappelons que ces patients ne montraient pas de signe d'émergence lors des deux premières évaluations, sinon ils auraient été exclus. A l'inverse, 10% des patients en état de conscience minimale ont montré à un moment un signe d'émergence, mais qui ne fut pas confirmé. Il est donc nécessaire de vérifier la consistance d'un tel signe avant de diagnostiquer le patient comme ayant émergé. D'un autre côté, nous pouvons voir dans la littérature des critiques se soulever par rapport aux critères d'émergence de l'état de conscience minimale, indiquant qu'ils sont trop complexes, ou requièrent des capacités langagières trop importantes [92,93].

A côté de la sous-échelle auditive (et plus particulièrement du mouvement sur demande), la sous-échelle visuelle a également beaucoup de poids dans la détection de l'état de conscience minimale, puisque la fixation et la poursuite visuelle sont fréquemment observées. Ces items sont donc particulièrement importants, et devraient tous deux être testés, selon la littérature, à l'aide d'un miroir plutôt que tout autre stimulus [75,94]. Le fait de considérer la fixation visuelle comme un signe de conscience en soi a été critiqué: une étude a en effet

mis en évidence que le pattern métabolique cérébral de patients en état de conscience minimale *moins* présentant uniquement une fixation, sans autre signe de conscience, ne différait pas de celui de patients en syndrome d'éveil non répondant [95]. *A contrario*, une étude plus récente a évalué l'intégration visuo-motrice et les potentiels évoqués visuels cognitifs des patients en syndrome d'éveil non répondant et en état de conscience minimale, mais n'a pas pu trancher la question. En effet, alors que deux patients présentant uniquement une fixation visuelle comme signe de conscience avaient des résultats relativement comparables aux patients en état de conscience minimale, un autre patient obtenait des résultats négatifs, faisant conclure aux auteurs que la présence isolée d'une fixation visuelle pouvait être un signe de conscience, bien que cela ne se vérifiait pas dans tous les cas [96]. Les résultats de ces études ne permettent pas de déterminer si la fixation visuelle est définitivement un signe de conscience en soi, d'autant plus que le nombre de patients inclus était très faible. En outre, dans la première étude, seuls des patients ayant eu un accident non traumatique étaient inclus, ce qui limite la généralisabilité des résultats [95]. Des études sur de plus grands échantillons sont nécessaires pour définitivement résoudre cette question de l'intérêt de la fixation. Si elle s'avérait n'être qu'un réflexe, 11% de notre échantillon total (31/282 patients) serait à reclasser dans la catégorie du syndrome d'éveil non répondant. *A contrario*, une autre étude portant sur un large échantillon de près de 200 patients ayant subi un accident traumatique, a montré que la réapparition d'une fixation visuelle endéans les 24h suivant l'admission en soins intensifs était un signe de bon pronostic quant à une récupération fonctionnelle [97]. Dans notre étude, nous avons pris le parti de considérer que la fixation était un signe de conscience, puisque la CRS-R la définit comme tel.

Nous avons détecté une poursuite visuelle chez 52% des patients en état de conscience minimale, ce qui se situe dans la fourchette inférieure des

précédentes études, rapportant une fréquence entre 43 et 79% [15,16,64,65,73,75,98]. Elle était même le seul signe de conscience de 8% de notre échantillon total de patients. A ce propos, il semble opportun de souligner que dans la littérature, il est parfois indiqué que 20 à 33% de patients en syndrome d'éveil non répondant présentent une poursuite visuelle (par exemple, [15,20,73,98]). Bien que l'on puisse imaginer que l'intention des auteurs soit de dire qu'à part la poursuite visuelle, le patient ne montrait pas d'autre signe de conscience, cette formulation peut prêter à confusion. Elle pourrait en effet mettre en doute le fait que la seule présence d'une poursuite visuelle ne suffit pas pour être diagnostiqué en état de conscience minimale, or ce n'est absolument pas le cas [14]. Une telle confusion peut mener à des résultats biaisés, si des patients en état de conscience minimale ne présentant qu'une poursuite visuelle sont incorrectement classés dans le groupe des patients en syndrome d'éveil non répondant ; toute comparaison de groupe est alors faussée.

La poursuite visuelle avait été rapportée comme moins fréquente parmi les patients ayant eu un accident anoxique ou hypoxique [73], mais nos données n'ont pas permis de répliquer cette différence. En revanche, sa présence semblait liée à une plus longue durée de la condition, comme si elle apparaissait avec le temps écoulé depuis l'accident, confirmant de précédents résultats [73]. Les items de la sous-échelle visuelle sont donc très largement observés chez les patients en état de conscience minimale, tout comme de précédentes études l'avaient montré [64,65,85]. Une évaluation ne peut cependant s'y limiter, puisque selon nos données 27% des patients en état de conscience minimale ne montrent pas de signe de conscience visuel, ce qui contraste par ailleurs avec les études citées ci-dessus.

Après les items clefs des sous-échelles auditive et visuelle, la réaction motrice automatique et la localisation des stimulations nociceptives sont relativement fréquemment observées, chez près d'un patient en état de conscience minimale sur cinq. La localisation des stimulations nociceptives, à l'inverse de la poursuite visuelle, semblait être liée à une courte durée de la condition, suggérant que cet item disparaît avec le temps. Cette disparition pourrait être imputée à la spasticité, dont la sévérité corrèle positivement avec la durée de la condition [99], et pourrait empêcher le patient de montrer des signes de conscience de type moteur. Cela ne fait que confirmer l'importance de prévenir et traiter la spasticité, à l'aide d'orthèses, de médicaments ou de kinésithérapie [100,101]. Il est possible que la réaction motrice automatique ne soit pas influencée car elle peut être testée différemment. En effet, si le patient n'en présente pas spontanément, le clinicien doit la tester activement, soit avec le geste d'adieu, soit avec l'utilisation d'une cuillère (ouvrir la bouche). Selon l'état du patient, il peut donc choisir son test et, si une spasticité importante est observée, utiliser les mouvements de la bouche. A l'inverse, la localisation des stimulations nociceptives requiert un mouvement clair et relativement ample du bras, ce qui peut être impossible si le patient souffre de spasticité, par exemple.

Les autres items de la CRS-R ne sont jamais observés seuls, ou extrêmement rarement. La communication intentionnelle et la reconnaissance des objets ne peuvent s'observer seuls car ce serait une violation des règles de la CRS-R : ces items ne peuvent être testés que lorsqu'il y a un mouvement sur demande [67]. La verbalisation intelligible, la manipulation d'objets et la localisation des objets, quant à elles, sont très rarement observées seules. Cela implique que les patients capables de réussir ces items seraient également capables d'en accomplir d'autres (mouvement sur demande ou poursuite visuelle par exemple), et qu'ils ne sont donc pas primordiaux pour l'évaluation comportementale. Cela peut suggérer qu'une évaluation plus rapide pourrait être faite en se concentrant sur

les items fréquemment observés : la fixation, la poursuite visuelle, le mouvement sur demande, la localisation des stimulations nociceptives, et la réaction motrice automatique. En se cantonnant à ces cinq items, 99% des patients de notre échantillon auraient correctement été repérés en état de conscience minimale. Si aucun de ces signes n'est détecté, le clinicien devrait alors tester les autres items, plus rarement observés.

Par ailleurs, nous avons également pu montrer que chez 37% des patients, la présence d'un item de haut niveau ne garantissait pas la réussite d'un item inférieur dans la même sous-échelle. Ceci est en lien avec la littérature mettant en doute cet aspect de la CRS-R, même si notre pourcentage est plus élevé que ce qui avait été rapporté précédemment [56,57]. Ces résultats ne peuvent qu'inciter le clinicien ou le chercheur à tester tous les items s'il veut le profil clinique complet du patient.

Nos données portant sur de larges échantillons, nous pouvons considérer les résultats comme robustes et fiables. Une limitation de nos deux études peut cependant être mentionnée : l'ordre des items. En effet, leur présentation n'est pas randomisée puisqu'ils sont testés dans l'ordre, selon les instructions. De plus, notre étude sur la prévalence des items gagnerait à être pensée de façon longitudinale, afin de mettre en évidence d'éventuels changements de la prévalence des items à court et à long terme. Cela semble d'autant plus intéressant au vu des résultats de la première étude, qui montre à quel point les patients fluctuent.

Pour conclure cette section, rappelons qu'une bonne évaluation comportementale est une évaluation comportementale répétée, de préférence au moins cinq fois avec la CRS-R, et que certains items doivent retenir toute l'attention des cliniciens. Parmi ceux-ci se trouve la poursuite visuelle, qui est réellement un item clef dans la détection de l'état de conscience minimale. Il est

donc crucial de l'évaluer de la façon la plus sensible et correcte possible ; c'est sur cette question que porte la seconde section de la thèse.

3 Evaluation de la poursuite visuelle

Section basée sur:

Thonnard M*, **Wannez S***, Keen S, et al. Detection of visual pursuit in patients in minimally conscious state: A matter of stimuli and visual plane? *Brain Inj.* 2014;28(9):1164-1170. doi:10.3109/02699052.2014.920521.

Wannez S, Vanhauzenhuysse A, Laureys S, Brédart S. Mirror efficiency in the assessment of visual pursuit in patients in minimally conscious state. *Brain Inj.* 2017. doi:10.1080/02699052.2017.1376755

Wannez S, Hoyoux T, Langohr T, et al. Objective assessment of visual pursuit in patients with disorders of consciousness: an exploratory study. *J Neurol.* 2017;264:928-937. doi:10.1007/s00415-017-8469-0.

* Les auteurs ont contribué de façon égale

3.1 Les recommandations

3.1.1 Quel stimulus faudrait-il privilégier ?

Afin de confirmer l'utilité du miroir dans l'évaluation de la poursuite visuelle, 88 patients en état de conscience minimale ont été évalués (âge moyen +/- écart-type = 50 +/- 20 ans, temps moyen après l'accident = 2 +/- 12 ans, 43 patients avec étiologie traumatique). L'échantillon incluait 51 patients publiés dans une précédente étude [75], et 37 nouveaux patients. La poursuite visuelle a été testée avec un miroir, une personne et un objet (par exemple, une balle), en suivant les instructions de la CRS-R pour l'administration et les critères de cotation. Des comparaisons binomiales ont évalué la différence de proportions de patients qui suivaient les différents stimuli. Au total, 61 patients (69%) présentaient une poursuite visuelle en réponse à au moins un des stimuli. Le miroir était le stimulus qui déclenchait une poursuite visuelle chez le plus grand nombre de patients (n=59), suivi de la personne (n=42) et de l'objet (n=35). La comparaison statistique indiquait une différence significative entre le miroir et la personne, et entre le miroir et l'objet ($p < 0.01$). Aucune différence n'était observée entre la personne et l'objet ($p = 0.51$), comme le montre la figure 6.

Alors que 52% des patients suivaient les trois stimuli, 26% ne suivaient que le miroir. Ils étaient 13% à suivre le miroir et la personne, et 3% à ne suivre que la personne. Aucun patient ne suivait que l'objet, ou que l'objet et la personne.

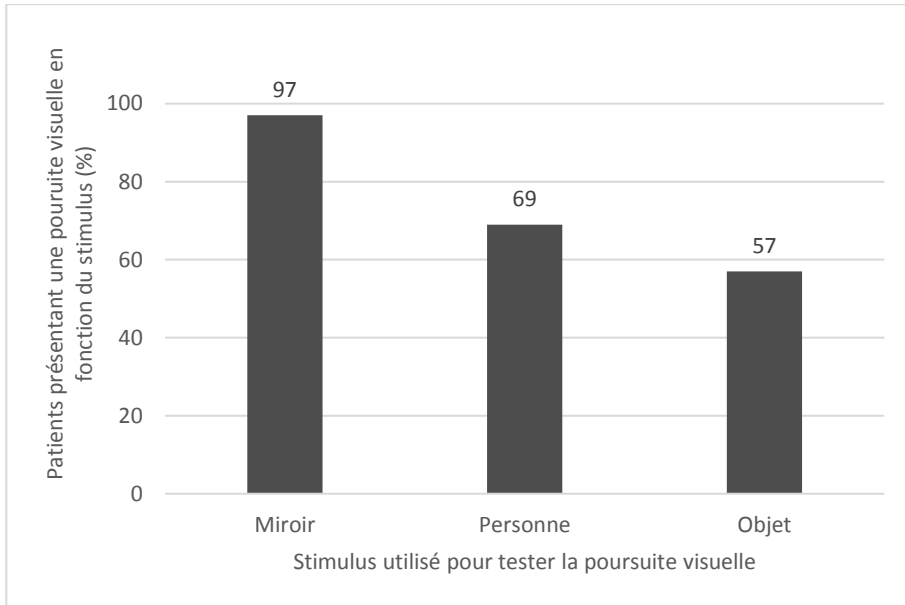


Figure 6 - Pourcentage de patients en état de conscience minimale présentant une poursuite visuelle selon le stimulus utilisé (miroir, personne ou objet).

Chez les 61 patients présentant une poursuite visuelle avec au moins un stimulus, le miroir était significativement plus souvent suivi que la personne ou l'objet, alors que ces derniers ne différaient pas entre eux. Figure adaptée de l'article original [102].

Bien que les échantillons réduits limitaient l'interprétation des données, la même supériorité du miroir par rapport à la personne et à l'objet se retrouvait dans les sous-groupes de patients ayant eu un accident traumatique ($n=43$), ceux en état de conscience minimale moins ($n=25$), et ceux en stade chronique (>28 jours après l'accident ; $n=34$). Chez les patients ayant eu un accident non traumatique ($n=30$), ainsi que chez ceux en état de conscience minimale *plus* ($n=36$), le miroir était supérieur à l'objet mais pas significativement supérieur à la personne. En revanche, dans le petit sous-échantillon de patients en stade aigu (<28 jours après l'accident présentant une poursuite visuelle ; $n=27$), seule la différence entre le miroir et la personne était significative.

Etant donné que 58% de l'échantillon venait d'une précédente étude, les mêmes analyses ont été refaites sur les 37 nouveaux patients inclus. Parmi ces derniers, 24 (65%) montraient une poursuite visuelle. Le miroir était toujours supérieur à l'objet (23 patients versus 14 ; $p=0.005$), mais la différence entre le miroir et la personne n'était pas statistiquement confirmée, et ce malgré une différence numérique (23 versus 18 ; $p=0.11$). Aucune différence n'était observée entre l'objet et la personne ($p=0.63$).

3.1.2 Quel axe faudrait-il privilégier ?

Afin de déterminer si les axes horizontal et vertical sont équivalents, 94 patients en état de conscience minimale présentant une poursuite visuelle ont été évalués (âge moyen +/- écart-type = 46 +/- 18 ans, temps moyen après l'accident = 2 +/- 4 ans, 46 patients avec étiologie traumatique). La poursuite visuelle était testée selon les critères de la CRS-R et avec un miroir, étant entendu que sa supériorité avait été établie. Chaque plan était considéré séparément : une poursuite verticale était cotée si le patient avait suivi deux fois le miroir sur le plan vertical, et la même procédure était utilisée pour l'axe horizontal. Deux patients (un en état de conscience minimale *plus* et un en état de conscience minimale *moins*) n'ont pas pu scorer de poursuite sur un plan, car ils ne présentaient qu'un mouvement horizontal et un vertical. Parmi les 94 patients, 25 étaient déjà inclus dans la précédente section sur les stimuli, mais aucun n'était inclus dans la précédente étude [75].

La poursuite visuelle était plus fréquemment observée sur l'axe horizontal que l'axe vertical (85% versus 65% ; $p<0.01$). De plus, lorsqu'un seul axe détectait une poursuite visuelle (43 patients, 46%), il s'agissait plus fréquemment de l'axe horizontal que de l'axe vertical (33% versus 13%, $p<0.01$). Cette supériorité de l'axe horizontal n'était cependant pas observée chez les patients en état de

conscience minimale *plus*, ni chez ceux en stade aigu. La figure 7 représente la différence entre les patients en état de conscience minimale *plus* et ceux en état de conscience minimale *moins* par rapport à leur préférence pour l'un ou l'autre axe. Il faut cependant noter que la moitié des patients (52%) suivait de façon indifférenciée sur les deux axes.

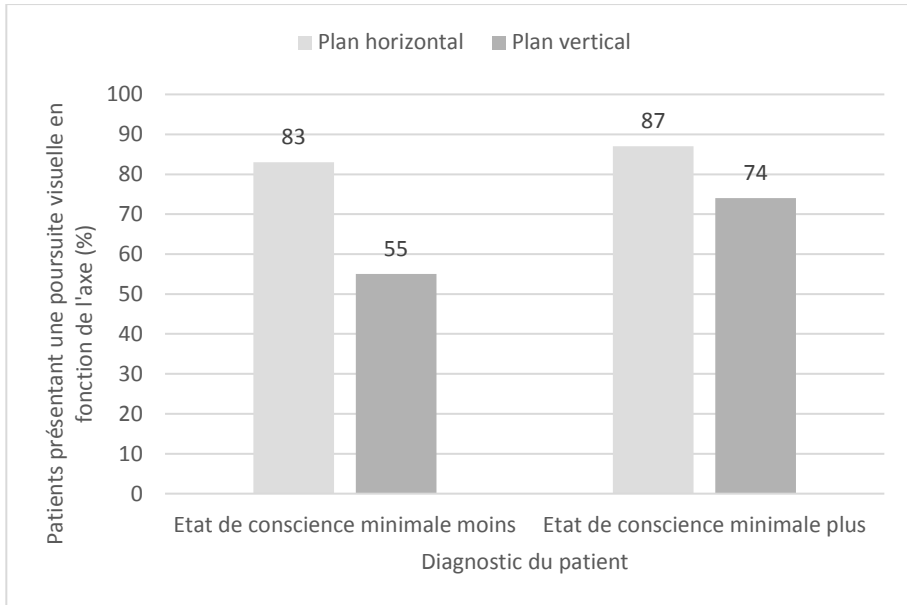


Figure 7 – Pourcentage de patients présentant une poursuite visuelle du miroir selon l'axe horizontal ou vertical et selon le diagnostic.

La supériorité de l'axe horizontal s'observait de façon significative chez les patients en état de conscience minimale *moins*, mais pas chez ceux en état de conscience minimale *plus*. Figure adaptée de l'article original [102].

3.2 La supériorité du miroir

Le miroir est donc le stimulus le plus efficace pour évaluer la poursuite visuelle. La première hypothèse formulée dans la littérature est que cela est dû au fait que le patient voit son propre reflet dans le miroir. D'autres paramètres pourraient cependant expliquer cette supériorité : le fait que le miroir renvoie une image familière, ou que ce soit un stimulus dynamique et/ou brillant.

3.2.1 Est-elle due à l'aspect autoréférentiel ou familier ?

Pour investiguer l'aspect familier du miroir, nous avons évalué la poursuite visuelle de 22 patients en état de conscience minimale (âge médian (intervalle interquartiles - IQR) = 50 (29) ans, temps médian depuis l'accident = 7 (41) mois). Trois stimuli étaient testés, dans un ordre aléatoire, pour chaque patient : un miroir, une photo (actuelle) du visage du patient, et une photo du visage de Marilyn Monroe (visage familier pour beaucoup de gens, quelle que soit la génération, mais pas autoréférentiel). La procédure d'examen de la poursuite visuelle se faisait selon les instructions de la CRS-R. La cotation était également basée sur les critères de la CRS-R, puisque deux mouvements suivis, sur les huit effectués, suffisaient à identifier une poursuite visuelle chez le patient (poursuite visuelle globale). Cependant, nous avons également enregistré le nombre de poursuites déclenchées par chaque stimulus.

Nous avons évalué à l'aide d'un test de Cochran si les trois stimuli déclenchaient une poursuite suffisante (au moins deux sur huit) de manière équivalente. Notre modèle indiquant qu'il y avait une différence entre les stimuli ($Q=15.27$, $p<0.001$), un test de comparaison de proportions a été effectué, avec correction pour comparaisons multiples. Il a mis en évidence que le miroir détectait une poursuite visuelle plus souvent que la photo du patient ($p<0.005$) et que celle de Marilyn Monroe ($p<0.001$). Les photos, en revanche, ne différaient pas entre

elles ($p>0.99$). La figure 8 représente le pourcentage de patients chez qui une poursuite visuelle a été détectée, selon le stimulus utilisé.

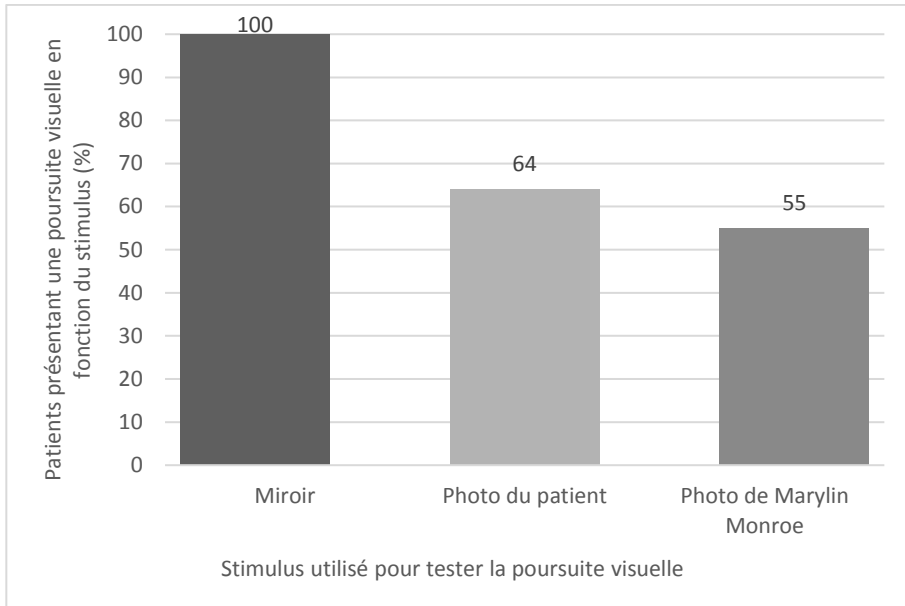


Figure 8 - Pourcentage de patients montrant une poursuite visuelle selon le stimulus utilisé (miroir, photo du patient et photo familière).

Chez les 22 patients en état de conscience minimale présentant une poursuite visuelle, celle-ci était détectée plus fréquemment avec un miroir qu'avec une photo, que ce soit celle du patient lui-même ou celle de Marylin Monroe (visage familier non autoréférentiel), lesquelles ne différaient pas entre elles. Figure adaptée de l'article original [103].

Pour évaluer si le nombre de poursuites sur les huit mouvements variait en fonction du stimulus, nous avons utilisé une ANOVA de Friedman, qui indiquait un effet significatif du stimulus ($\chi^2(2,2)=10.31$, $p=0.006$), comme montré par la figure 9. Afin d'identifier précisément les différences entre les stimuli, nous les avons comparés à l'aide de tests de Wilcoxon, avec correction pour comparaisons multiples. Le miroir attirait significativement plus de poursuites que la photo du patient ($Z=2.69$, $p=0.021$) et que celle du visage familier ($Z=2.89$, $p=0.012$). Les photos, en revanche, ne différaient pas entre elles ($Z=0.58$, $p>0.99$).

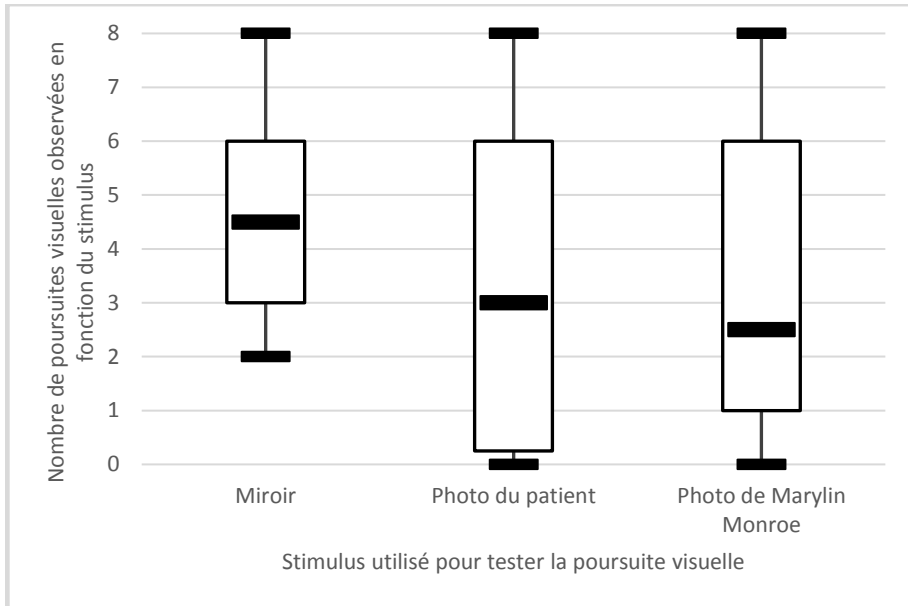


Figure 9 – Nombre de poursuites visuelles observées chez les patients en fonction du stimulus utilisé (miroir, photo du patient et photo familière).

Chez les 22 patients en état de conscience minimale présentant une poursuite visuelle, le miroir attirait significativement plus de poursuites visuelles que les photos, qui ne différaient pas entre elles. Figure représentant les médianes, intervalles interquartiles, minimum et maximum ; adaptée de l'article original [103].

3.2.2 Est-elle due aux caractéristiques physiques du miroir ?

Afin de déterminer si les aspects physiques du miroir (brillance et dynamisme) pouvaient en expliquer l'efficacité, nous avons évalué la poursuite visuelle à l'aide de trois stimuli (miroir, photo actuelle du patient et « faux miroir ») chez 26 autres patients en état de conscience minimale (âge médian (IQR) = 38 (32) ans, temps médian écoulé depuis l'accident = 1 (3) an). Le faux miroir était un stimulus aussi brillant et dynamique que le miroir, mais bosselé, ce qui empêchait d'obtenir un reflet du visage. Il permettait ainsi de tester les aspects physiques du miroir sans l'aspect autoréférentiel.

Au niveau de la détection de la présence globale d'une poursuite visuelle, le test de Cochran a mis en évidence une différence significative entre les stimuli ($Q=6.75$, $p<0.034$). Les tests de comparaison de proportions ont dès lors été effectués entre les stimuli, avec correction pour comparaisons multiples. La seule différence significative résidait entre le miroir et la photo ($p=0.028$) ; le faux miroir ne différait ni du miroir ($p=0.223$) ni de la photo ($p=0.815$) ; voir la figure 10.

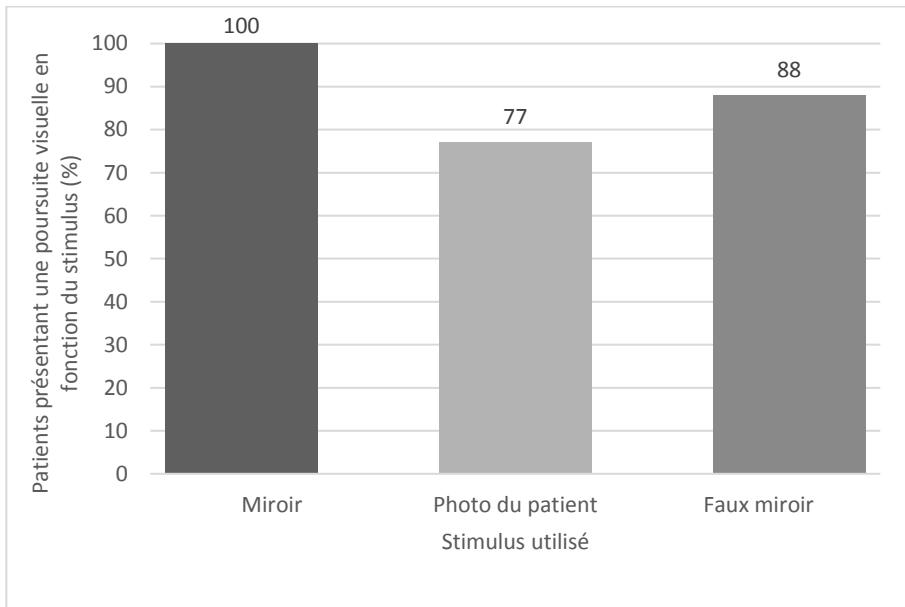


Figure 10 - Pourcentage de patients montrant une poursuite visuelle lorsque cette dernière était testée avec différents stimuli (miroir, photo du patient et faux miroir).

Chez les 26 patients en état de conscience minimale présentant une poursuite visuelle, le miroir était significativement plus efficace que la photo du patient, mais les autres différences n'étaient pas significatives. Figure adaptée de l'article original [103].

Au niveau du nombre de poursuites visuelles, l'ANOVA de Friedman mettait en évidence une différence entre les stimuli, comme le montre la figure 11 ($\chi^2(26,2)=12.67$; $p=0.002$). Les tests de Wilcoxon ont mis en évidence une différence entre le miroir et la photo ($Z=2.64$, $p=0.025$), mais pas entre le miroir

et le faux miroir ($Z=1.99$, $p=0.139$), ni entre la photo et le faux miroir ($Z=0.95$, $p>0.99$).

Afin de déterminer si l'apport des aspects autoréférentiel et physique est additif ou interactif, nous avons comparé à l'aide d'un test de Wilcoxon la probabilité d'observer une poursuite visuelle en fonction du stimulus (p_{Miroir} , p_{Photo} , et $p_{\text{Fauxmiroir}}$). Pour ce faire, pour chaque patient et chaque stimulus, le nombre de poursuites observées était divisé par le nombre d'essais (huit), et la proportion obtenue représentait la probabilité de voir une poursuite visuelle avec ce stimulus chez ce patient. Par exemple, si un patient suivait cinq fois sur les huit essais avec un miroir, il obtenait une valeur de 0.625. La probabilité d'obtenir une poursuite visuelle avec un miroir (p_{Miroir}) était ensuite comparée à la formule $[(p_{\text{Photo}}+p_{\text{Fauxmiroir}})-(p_{\text{Photo}} \times p_{\text{Fauxmiroir}})]$ à l'aide d'un test de Wilcoxon. Un résultat significatif aurait indiqué que l'effet était dû à une interaction ; en d'autres termes, que la présence des deux aspects permettait l'émergence d'une troisième propriété rendant le miroir attirant. Les résultats ont cependant mis en évidence que l'effet des propriétés du miroir serait plutôt de type additif ($Z=0.26$, $p=0.795$).

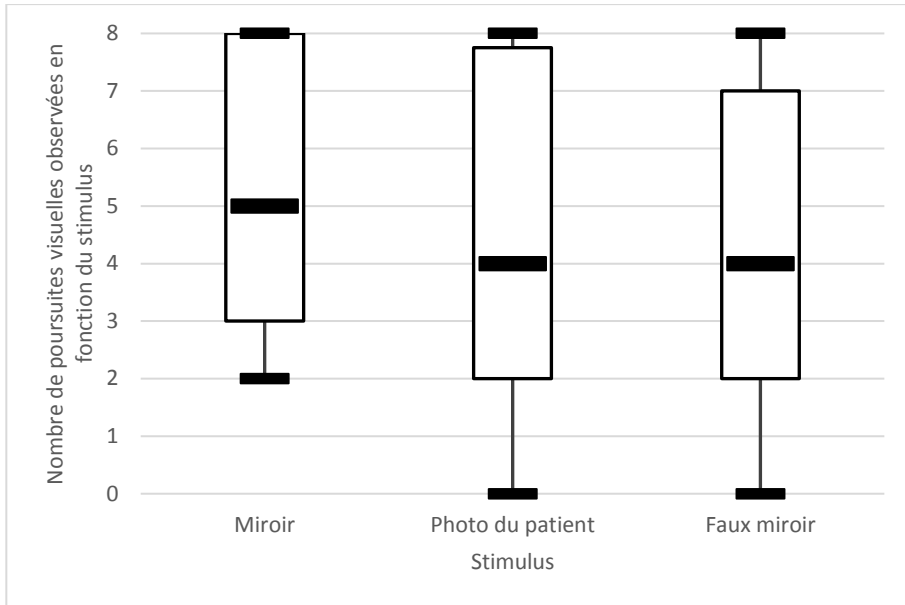


Figure 11 –Nombre de poursuites visuelles observées chez les patients, en fonction du stimulus utilisé (miroir, photo du patient et faux miroir).

Le miroir attirait significativement plus de poursuites visuelles que la photo, les autres différences n'étant pas significatives. La figure représente les médianes, intervalles interquartiles, minimum et maximum ; adaptée de l'article original [103].

3.2.3 Existerait-il des variables confondantes ?

Etant donné la taille d'échantillon plutôt réduite dans les deux études, il ne nous était pas possible d'évaluer directement l'impact de potentielles variables confondantes. Pour contourner ce problème et apporter des éléments de réponse à ces questions, nous avons regroupé les patients des deux études, en ne conservant que leurs résultats pour le miroir et la photo actuelle, ces deux stimuli ayant été testés dans les deux parties de l'étude. Nous avons ainsi pu évaluer à l'aide de tests de Wilcoxon si le miroir attirait plus de poursuites que la photo dans tous les sous-groupes constitués sur base du diagnostic (état de conscience minimale *moins* ou *plus*), de l'étiologie (traumatique ou non) et de la durée de la condition (aigu ou chronique, sur base d'une limite posée à 28 jours

après l'accident). Les résultats ont montré une supériorité numérique du miroir sur la photo dans les sous-groupes suivants : étiologie traumatique ($Z=2.77$, $p=0.006$), étiologie non traumatique ($Z=2.66$, $p=0.008$), stade aigu ($Z=2.03$, $p=0.043$), stade chronique ($Z=3.16$, $p=0.002$), et état de conscience minimale *moins* ($Z=3.25$, $p=0.001$). En revanche, pour les patients en état de conscience minimale *plus*, la différence n'était pas significative ($Z=1.87$, $p=0.062$). Cependant, la proportion de patients suivant le miroir (100%) restait significativement supérieure à celle suivant la photo (75% ; $p=0.017$). Pour mettre en évidence un effet de l'âge ou de la durée écoulée depuis l'accident, ces variables ont été corrélées avec le nombre de poursuites obtenues avec la photo et avec le miroir (corrélations de Spearman). Aucun lien n'a pu être mis en évidence entre l'âge et le nombre de poursuites déclenchées par la photo ($R=0.06$, $p=0.98$), ni par le miroir ($R=-0.004$, $p=0.98$). Le temps écoulé depuis l'accident ne montrait pas non plus de lien avec le nombre de poursuites de la photo ($R=0.11$, $p=0.472$) ou du miroir ($R=-0.16$, $p=0.272$).

3.3 Apporter une mesure objective

L'évaluation de la poursuite visuelle devrait idéalement être réalisée avec un miroir déplacé devant le visage du patient. Mais jusqu'à présent, cet examen reste subjectif. Bien que des essais de mesure objective de la poursuite visuelle aient été réalisés [78–80], aucune technique n'a été éprouvée avec le miroir sur un échantillon substantiel de patients.

3.3.1 Comment mesurer objectivement la poursuite visuelle ?

Afin d'obtenir une mesure objective de la poursuite, nous avons décidé de recourir à une méthode par enregistrements vidéos. Deux caméras étaient utilisées : une première caméra de type *fish eye* permettait d'enregistrer la scène, et donc les mouvements du miroir, alors que la deuxième, infrarouge, enregistrait les mouvements de l'œil grâce à un miroir infrarouge placé devant l'œil du patient. Ce miroir était transparent dans la lumière visible et n'entravait donc en rien la vision du patient. Ces caméras étaient placées sur un dispositif posé sur la tête du sujet : dans un premier temps une casquette, et ensuite des lunettes. Ce changement a eu lieu pour des raisons pratiques, la casquette bougeant facilement, et s'avérant parfois trop petite pour certains patients. De plus, le format « lunettes » permettait une meilleure standardisation, étant donné que la prise d'image se faisait toujours selon le même angle, ce qui n'était pas le cas avec la casquette, dont le miroir infrarouge était mobile et ajustable. L'inconvénient de la paire de lunettes était que seul l'œil droit pouvait être enregistré. Ces dispositifs ont été adaptés et fournis par la firme Phasya S.A. (Liège, Belgique). La figure 12 représente la paire de lunettes avec la caméra de scène fixée sur la monture, alors que la caméra d'œil enregistrait les mouvements de l'œil droit, grâce au miroir infrarouge placé devant ce dernier.

L'évaluation de la poursuite visuelle se faisait ensuite selon le protocole de la CRS-R et les recommandations en vigueur, à savoir avec le miroir, pendant que les caméras enregistraient. Cet examen n'était en rien perturbé par la présence du dispositif d'enregistrement. Nous avons évalué 31 patients (âge médian (IQR) = 37 (19) ans ; temps médian écoulé depuis l'accident = 2 (7) ans), chez qui les autres items de la CRS-R étaient ensuite testés, afin de poser un diagnostic précis pour chacun d'entre eux. Nous avons également évalué 23 sujets contrôles (âge médian = 25 (6) ans), précédemment publiés [80]. Différents enregistrements ont été faits avec ces derniers : dans un premier temps, ils devaient suivre le miroir, et ensuite ne pas le suivre (en gardant un regard fixe et/ou en présentant des mouvements oculaires aléatoires). Au total, 50 enregistrements de sujets contrôles ont été effectués : 23 avec suivi, 17 avec regard fixe et 10 avec regard aléatoire.



Figure 12 – Paire de lunettes portée par le sujet pour la mesure objective de la poursuite visuelle. La paire de lunettes disposait d'une caméra *fish eye* pour enregistrer la scène et donc les mouvements du miroir, et d'une caméra infrarouge qui enregistrerait les mouvements de l'œil droit via un miroir infrarouge, transparent dans la lumière visible. Illustration de l'article original [104].

3.3.2 Comment définir une référence pour la poursuite visuelle ?

Il n'existe aucun *gold standard*, aucune référence à laquelle comparer une mesure dite objective, la poursuite visuelle étant typiquement une appréciation subjective de l'évaluateur. Pour s'approcher d'une telle référence, et pouvoir y confronter nos données, nous avons présenté les vidéos à trois examinateurs expérimentés dans l'évaluation des patients en état de conscience altérée, en ce compris la personne ayant fait les évaluations cliniques. Pour ne pas permettre une reconnaissance des patients, les vidéos de scène étaient modélisées : le mouvement du miroir était reproduit, représenté par un parallélogramme blanc sur un fond noir, mais aucune information permettant d'identifier le patient n'était conservée. La vidéo de l'œil était présentée en vis-à-vis, de façon synchronisée. La figure 13 présente, en exemple, différents moments d'une vidéo, entre le début et la fin du mouvement du miroir. Les vidéos de chaque sujet (patients et contrôles) étaient présentées aléatoirement aux trois évaluateurs, qui scoraient chaque vidéo séparément et sans se consulter. Chaque vidéo contenait les huit mouvements effectués auprès de chaque sujet/patient. Si l'examineur estimait que le mouvement de l'œil était volontaire et suivait le miroir, il scoraient « réussi » pour le mouvement en question. Les réponses des trois experts étaient ensuite comparées, et chaque mouvement ne récoltant pas l'unanimité était discuté entre eux, jusqu'à ce qu'ils trouvent un consensus pour tous les essais.

Que ce soit pour l'évaluation clinique pendant le test de la poursuite visuelle, ou le consensus entre experts sur vidéo, deux mesures de la poursuite visuelle étaient retenues : la proportion de poursuites observées sur les huit essais (par exemple, si le patient a suivi trois fois sur les huit, il a un score de 0.37, soit 3/8)

et la présence globale de poursuite visuelle selon la CRS-R (au moins deux essais réussis, donc un score égal ou supérieur à 0.25, ou 2/8).

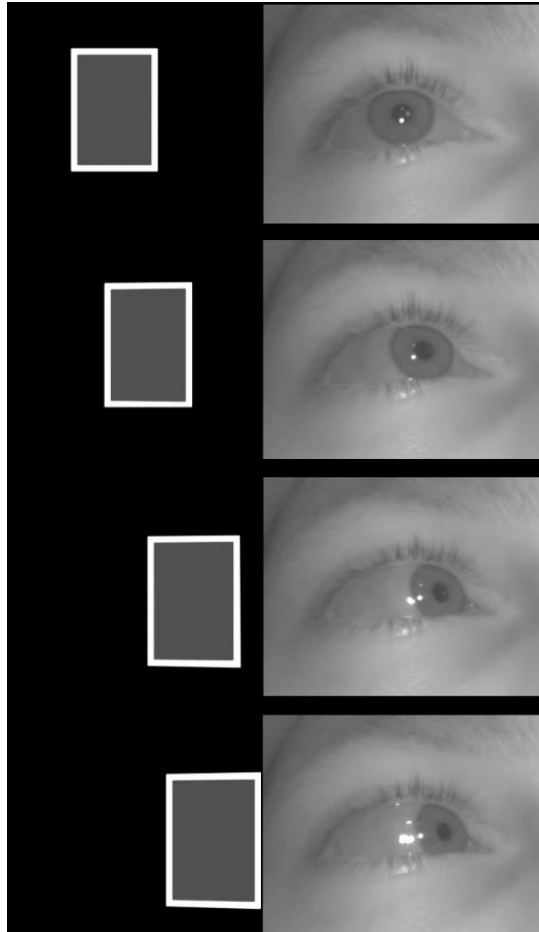


Figure 13 - Exemple de quatre moments d'une vidéo représentant le mouvement du miroir et le mouvement de l'œil du sujet.

Chaque vidéo était scorée indépendamment par trois experts, en vue de définir une référence à laquelle confronter les données de mesure objective de la poursuite visuelle obtenues à l'aide de notre système. A gauche se trouve la modélisation du miroir, pour éviter toute reconnaissance du patient par les évaluateurs, et à droite se trouvent les images de l'œil. Les vidéos du modèle du miroir et les vidéos d'œil étaient présentées côte à côte de façon synchrone. Figure issue de l'article original [104].

Nous nous attendions à ce que l'évaluation clinique, au lit du patient (« *online* »), donne des résultats semblables à ceux obtenus par ce même évaluateur sur

vidéo (« *offline* »), ainsi qu'à ceux du consensus entre experts. Des kappas de Cohen ont permis de comparer ces deux évaluations, tant au niveau des mouvements individuels (huit essais par sujet, évalués séparément) qu'au niveau de la décision d'absence ou de présence de poursuite visuelle globale chez un sujet ou patient (au moins deux mouvements suivis sur huit). L'avis des experts divergeait pour cinq mouvements sur les 400 effectués auprès des sujets contrôles (1.25%) ; ce taux s'élevait à 11% chez les patients (28/247 mouvements). Ces mouvements ont donc été visionnés à nouveau, et discutés jusqu'à l'obtention d'un consensus.

L'accord entre les évaluations *online* et *offline* chez les sujets contrôles était presque parfait ($\kappa=0.98$). Seuls quatre mouvements ne concordaient pas, sur les 400 effectués (1%). Au niveau global, l'accord était également presque parfait ($\kappa=0.96$) ; pour un sujet, les résultats ne concordaient pas (2%). En effet, pour cet enregistrement, le sujet avait reçu pour instruction de ne pas suivre le miroir, mais les vidéos mirent clairement une poursuite en évidence, au moins lors de deux essais. Les résultats étaient identiques lorsque l'évaluation *online* et le consensus entre experts étaient comparés.

Chez les patients, un accord presque parfait s'observait entre l'évaluation *online* et *offline* au niveau des mouvements individuels ($\kappa=0.864$). Les résultats divergeaient pour 14 mouvements (5.7%). Des résultats comparables s'observaient entre l'évaluation *online* et le consensus entre experts pour les mouvements individuels ($\kappa=0.859$, 5.7% de désaccord). Au niveau global, un accord presque parfait s'observait également entre les évaluations *online* et *offline* ($\kappa=0.871$) ; deux patients étaient classés différemment (6.5%). Un agrément substantiel s'observait entre l'évaluation *online* et le consensus ($\kappa=0.805$) ; trois patients étaient classés différemment (9.7%).

Nous avons donc montré que l'évaluation subjective de la poursuite visuelle des patients, même par une personne expérimentée, n'est pas sans faille. En effet, l'examen *a posteriori* des vidéos, que ce soit par la même personne ou par trois experts, mettait en évidence des erreurs dans la cotation au chevet du patient. Ceci confirme le besoin d'une mesure objective de la poursuite visuelle.

3.3.3 Quelles mesures objectives de la poursuite visuelle ?

Pour rendre les vidéos interprétables, les coordonnées x et y (positions dans les axes horizontal et vertical) du miroir et de l'œil étaient extraites de chaque image, dans toutes les vidéos (120 images par seconde). Un filtrage était appliqué pour lisser les inconsistances, et les coordonnées de l'œil et du miroir étaient synchronisées. Pour chaque mouvement (déplacement du centre du visage du patient vers le haut, le bas, la gauche ou la droite), nous disposions donc des coordonnées x et y du miroir et de l'œil.

Dans un premier temps, nos données ont été analysées selon une méthode précédemment publiée [80]. En bref, cette méthode évaluait pour chaque sujet la corrélation entre les coordonnées x de l'œil et du miroir, ainsi que la corrélation entre les coordonnées y de l'œil et du miroir. Si une corrélation était négative, une valeur de « 0 » lui était attribuée. La moyenne entre les deux valeurs de corrélations (x et y) était ensuite effectuée ; cette nouvelle valeur représentait le C-score. Arbitrairement, une poursuite visuelle était considérée comme présente dès que le C-score atteignait ou dépassait 0.25.

Nous nous attendions à ce que le C-score corrèle de façon significative avec le consensus entre experts (proportion de mouvements suivis ; corrélation de Spearman), et que ces deux mesures classent les sujets de façon comparable (kappa de Cohen). La corrélation de Spearman a en effet montré un lien entre

ces deux mesures chez les sujets contrôles ($r=0.89$; $p<0.001$, voir la figure 14). Au niveau de l'accord entre ces mesures, il était presque parfait ($\kappa=0.92$), mais un désaccord s'observait chez deux sujets (4%), comme on peut l'observer sur la figure 14.

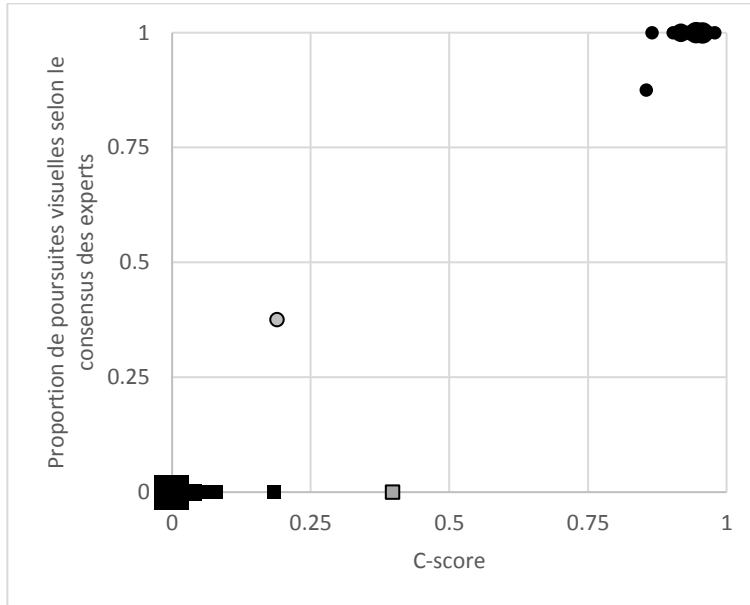


Figure 14 - Corrélation entre le C-score et le consensus entre experts chez les sujets contrôles. Au-delà d'une valeur de 0.25, le sujet était considéré comme présentant une poursuite visuelle. Les carrés représentent les sujets sans poursuite visuelle selon le consensus, les ronds les sujets avec ; leur taille représente la quantité de sujets présentant ces résultats. Deux sujets, identifiés en gris, obtenaient des résultats contradictoires entre le consensus et le C-score. Figure adaptée de l'article original [104].

Chez les patients, un accord modéré s'observait entre le consensus et le C-score ($\kappa=0.516$; 25.8% de désaccord), bien que ces derniers corrélent, comme le suggère la figure 15 ($r=0.83$, $p<0.001$).

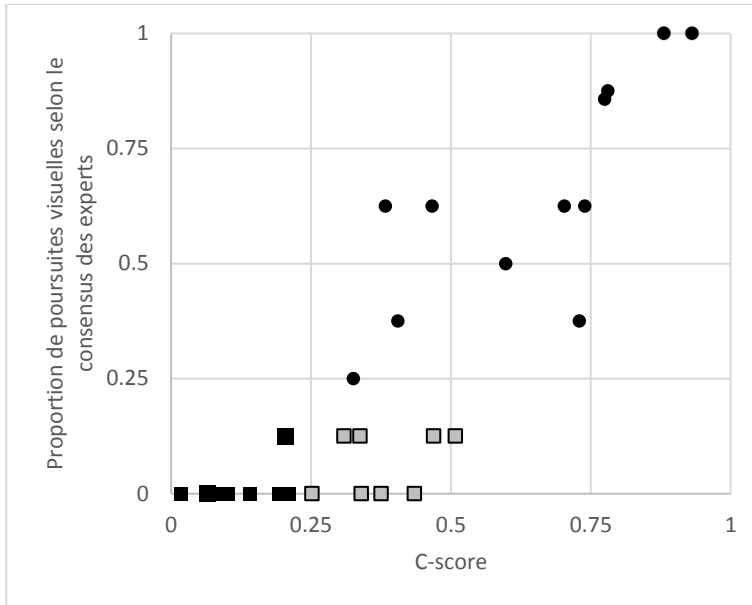


Figure 15 - Corrélation entre le C-score et le consensus entre experts chez les patients.

Au-delà d'une valeur de 0.25, le sujet était considéré comme présentant une poursuite visuelle. Les carrés représentent les sujets sans poursuite visuelle selon le consensus, les ronds les sujets avec ; leur taille représente la quantité de sujets présentant ces résultats. Huit patients (25.8%), identifiés en gris, obtenaient des résultats contradictoires entre le consensus et le C-score. Figure adaptée de l'article original [104].

L'efficacité du C-score étant limitée, vu que plus d'un quart des patients étaient mal classés, une mesure alternative a été proposée. Cette dernière reposait sur une méthode d'apprentissage par machine : les réseaux neuronaux artificiels [105]. Le classificateur recevait les coordonnées tout au long de chaque mouvement, ainsi que la décision des experts pour chaque mouvement, et ce pour tous les sujets, sauf un. Après avoir construit son modèle, il devait classer chaque mouvement du patient laissé de côté. Ce classificateur, plus précis que le C-score, déterminait pour chaque mouvement s'il était suivi ou non, et fournissait le M-score, un indice qui représentait la proportion de mouvements suivis (par exemple, six mouvements réussis sur huit valaient 0.75).

Nous nous attendions à ce que la décision du M-score pour chaque mouvement individuel soit comparable à celle du consensus entre experts, tout comme la décision globale de présence ou absence de poursuite visuelle chez chaque sujet (kappas de Cohen). Nous nous attendions également à une corrélation significative entre le M-score et le consensus entre experts (proportions de mouvements suivis ; corrélation de Spearman). L'accord entre le M-score et le consensus entre experts était parfait chez les sujets contrôles ($\kappa=1$) : aucune dissonance n'était observée, que ce soit au niveau des mouvements individuels ou au niveau global. Le classificateur était donc capable de produire exactement les mêmes résultats que trois experts évaluant les vidéos. De plus, il corrélait parfaitement avec ce consensus ($r=1, p<0.001$; voir la figure 16).

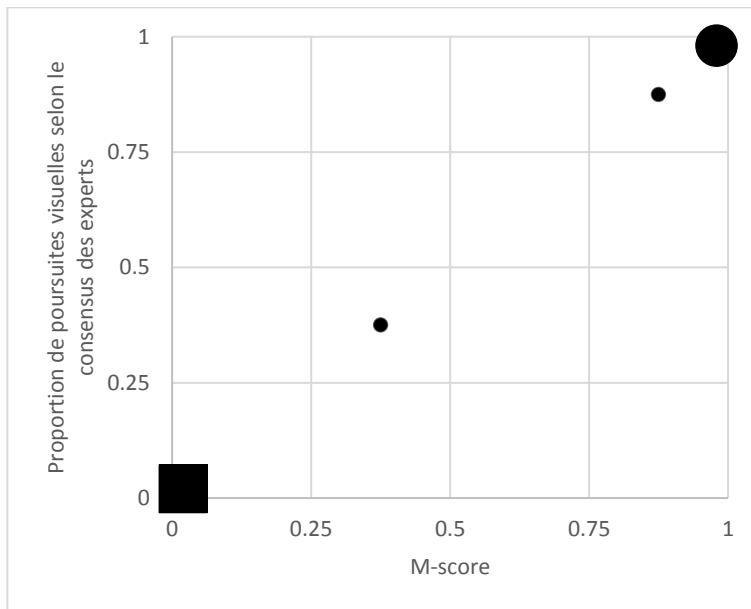


Figure 16 - Corrélation entre le M-score et le consensus entre experts chez les sujets contrôles. Au-delà d'une valeur de 0.25, le sujet était considéré comme présentant une poursuite visuelle. Les carrés représentent les sujets sans poursuite visuelle selon le consensus, les ronds les sujets avec ; leur taille représente la quantité de sujets présentant ces résultats. Une parfaite corrélation s'observait entre le consensus des trois experts et le M-score. Figure adaptée de l'article original [104].

Chez les patients, un accord presque parfait s'observait entre le consensus et le M-score au niveau des mouvements individuels ($\kappa=0.907$). Les mesures ne s'accordaient pas pour neuf mouvements (3.6%). Au niveau global, en revanche, tous les patients étaient classés de la même façon ($\kappa=1$). Le M-score corrélait d'ailleurs significativement avec le consensus ($r=0.913$, $p<0.001$), comme le montre la figure 17.

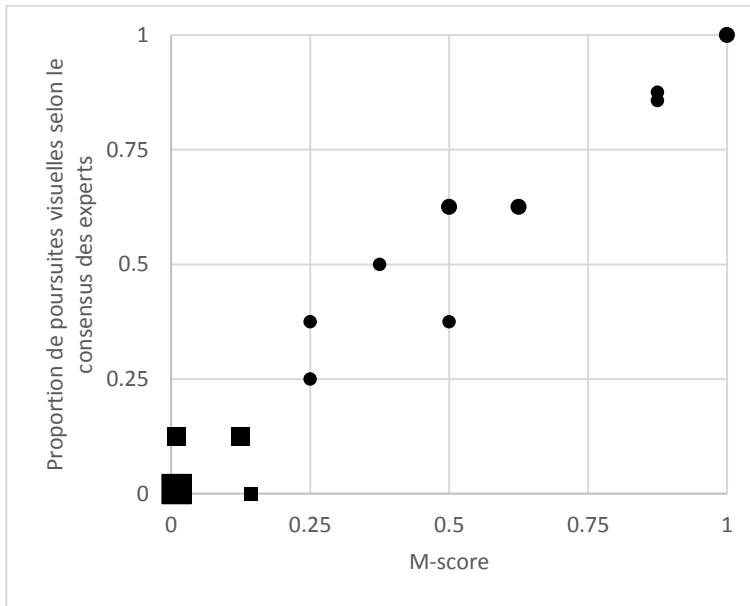


Figure 17 - Corrélation entre le M-score et le consensus entre experts chez les patients. Au-delà d'une valeur de 0.25, le sujet était considéré comme présentant une poursuite visuelle. Les carrés représentent les sujets sans poursuite visuelle selon le consensus, les ronds les sujets avec ; leur taille représente la quantité de sujets présentant ces résultats. Une forte corrélation significative s'observait entre le M-score et le consensus des experts. Figure adaptée de l'article original [104].

3.4 Discussion

La poursuite visuelle est un item qu'il est très important de tester lorsqu'un diagnostic doit être posé, car elle fait partie des signes de l'état de conscience minimale les plus fréquents [82]. Il s'agit également d'un signe de conscience qui risque de ne pas être repéré lors d'une évaluation neurologique [42]. Il est donc particulièrement important de la tester de façon correcte. L'échelle de référence pour l'évaluation des patients en état de conscience altérée, la CRS-R [44,45], recommande l'utilisation d'un miroir. Une étude subséquente a investigué l'intérêt d'utiliser un miroir plutôt qu'une personne ou un objet, et a confirmé que le miroir détectait plus souvent une poursuite visuelle que les autres stimuli [75].

Dans un premier temps, nous avons voulu répliquer cette supériorité du miroir, et avons pu prouver que ce stimulus était effectivement plus efficace qu'un objet ou une personne pour détecter une poursuite visuelle. Le peu de patients qui ne suivaient pas le miroir (3%) montraient alors une préférence uniquement pour la personne, mais aucun patient n'a montré de poursuite visuelle qu'avec l'objet. La différence significative entre le miroir et la personne n'était pas confirmée dans le sous-groupe de nouveaux patients ayant été ajoutés à l'échantillon de l'étude précédente [75]. Cela peut être expliqué par la taille réduite de l'échantillon ajouté, qui ne comptait que 37 patients. Cependant, malgré l'absence de différence statistique survivant à la correction, le même pattern s'observait, avec le miroir numériquement supérieur aux deux autres stimuli. Le même cas de figure se présentait également dans certains sous-groupes (état de conscience minimale *plus*, stade aigu et étiologie non traumatique), probablement parce que la taille de l'échantillon diminuait la puissance statistique des tests. En effet, la proportion de patients suivant chaque stimulus était similaire dans le sous-groupe de l'étude précédente et dans celui des

patients nouvellement ajoutés. De façon générale, les patients en état de conscience minimale *moins*, bien que constituant un échantillon restreint, semblaient très sensibles à la supériorité du miroir, puisque ce dernier se révélait être de façon significative plus efficace que la personne et que l'objet, et que l'entièreté de ces patients ont suivi le miroir. En effet, les deux patients suivant la personne mais pas le miroir étaient en état de conscience minimale *plus*. Aucune explication définitive ne peut être apportée pour rendre compte de cette différence entre les sous-catégories de l'état de conscience minimale. Nous pouvons supposer que les patients en état de conscience minimale *plus*, qui montrent des comportements de plus haut niveau [22], sont capables de suivre plus facilement différents stimuli, et qu'ils n'ont pas besoin d'avoir un stimulus très attirant *per se* pour se plier à la consigne. Les patients en état de conscience minimale *moins*, en revanche, auraient peut-être plus de difficultés attentionnelles ou cognitives, et réagiraient mieux à un stimulus très attractif. Le fait que les seuls patients qui ne suivaient pas le miroir étaient en état de conscience minimale *plus* devrait être investigué plus en profondeur, mais pourrait suggérer que ces patients seraient plus conscients d'eux-mêmes, et refuseraient de fixer leur reflet.

Nos résultats montrent également que la poursuite visuelle n'était pas observée chez tous les patients, même lorsqu'elle était testée avec un miroir, puisque 25% des patients en état de conscience minimale n'en montraient pas. D'autres items de la CRS-R, tels que le mouvement sur demande, avaient détecté une conscience résiduelle. Cela confirme le fait que malgré l'importance des comportements visuels lors de l'évaluation de l'état de conscience, le diagnostic ne peut pas uniquement reposer sur ces derniers [64,65,81,82,85]. Il est également possible que notre évaluation unique n'ait pas permis de la détecter, puisque ce signe de conscience risque de fluctuer au cours de la journée et au fil des différents jours [15,16,81].

Il n'en reste pas moins qu'utiliser un miroir permet plus fréquemment de détecter une poursuite visuelle, bien que la raison fasse encore débat. Il se pourrait en effet que ce stimulus déclenche une poursuite plus fluide, ce qui diminuerait le risque de faux négatif [77]. Que ce soit parce qu'il déclenche plus souvent une poursuite visuelle, ou parce que cette dernière est plus fluide, le miroir reste indéniablement le stimulus le plus efficace pour évaluer les mouvements oculaires volontaires des patients en état de conscience altérée. En effet, la détection de la fixation visuelle est également dépendante du stimulus utilisé [94]. Cette efficacité du miroir est supposée être due à l'aspect autoréférentiel, étant bien connu que de telles propriétés permettent d'attirer - et de retenir- l'attention des sujets [106–109]. Cela pourrait donc permettre d'évaluer la conscience de soi résiduelle chez les patients. Cependant, aucune étude n'avait évalué séparément l'aspect autoréférentiel du miroir et ses autres composantes : composantes physiques et familières. Pour investiguer la question de la familiarité, nous avons comparé la poursuite visuelle obtenue à l'aide de différents stimuli, à savoir le miroir, une photo du patient et une photo de Marilyn Monroe, visage familier mais non autoréférentiel. Le choix de la photo du visage actuel du patient, et non pas d'une photo d'avant l'accident, s'est imposé pour deux raisons. D'une part, nous désirions pouvoir isoler l'aspect autoréférentiel du miroir, donc obtenir la même chose que dans le miroir, mais avec une image statique et non brillante. D'autre part, il devenait beaucoup plus difficile de standardiser les stimuli si on utilisait une photo d'avant l'accident, qui aurait été fournie par les proches.

Nos résultats ont montré que le miroir se révélait plus efficace que les deux photos, alors que ces dernières ne différaient pas. Non seulement le miroir permettait de détecter plus souvent une poursuite visuelle telle que définie par la CRS-R (au moins deux mouvements suivis sur les huit effectués), mais il attirait également plus de poursuites sur les huit mouvements effectués, ce qui

augmentait les chances de détecter une poursuite visuelle. Ces résultats concordent avec une étude ayant mesuré la réaction du système autonome à l'aide de la conductance cutanée, lors de la présentation de différents stimuli visuels, dont des visages. Chez les sujets sains, cette dernière a mis en évidence que le propre visage déclenchait une réponse beaucoup plus forte que n'importe quel autre stimulus [110]. Nous savons en effet que chez ces sujets, le propre visage a une forte capacité d'attirer l'attention [76,111], même si, sous certaines conditions, le propre visage n'est pas plus efficace qu'un autre visage [108]. Chez les patients, en revanche, les réponses de conductance cutanée différaient légèrement. Chez ceux en syndrome d'éveil non répondant, aucune distinction n'était observée entre les stimuli, alors que chez les patients en état de conscience minimale, une supériorité était observée avec le propre visage [110]. La différence n'était cependant significative que lorsque le propre visage était comparé à un autre stimulus n'impliquant pas de visage : la différence entre le propre visage et un autre visage, même inconnu, n'était pas significative [110]. Ces dernières observations sont parfaitement en lien avec ce que nous avons observé dans notre étude comportementale avec les photos.

Nos résultats suggéraient donc que ce n'était pas l'aspect autoréférentiel du miroir qui expliquait pleinement son efficacité, puisqu'une même image non dynamique et non brillante ne se révélait pas aussi attirante. Dès lors, puisque le propre visage, à lui seul, ne permettait pas de déclencher autant de poursuites visuelles qu'un miroir, nous avons voulu investiguer les aspects physiques du miroir (la brillance et le dynamisme), mais sans l'aspect autoréférentiel. Le miroir fut donc comparé cette fois à la photo du patient et à un « faux miroir », à savoir un stimulus brillant et dynamique mais qui ne reflétait pas le visage du patient, car il était bosselé. Nous avons à nouveau pu montrer que le miroir se révélait être plus efficace qu'une photo du patient, en détectant plus souvent la présence d'une poursuite visuelle, et également en attirant plus de mouvements suivis

chez un même patient. Même si le faux miroir identifiait une poursuite visuelle chez un plus grand nombre de patients que la photo, cette différence n'était pas statistiquement significative. Cela serait plutôt un argument en défaveur de l'hypothèse selon laquelle l'aspect autoréférentiel à lui seul expliquerait l'attractivité du miroir, puisqu'à nouveau, une photo n'était pas aussi efficace qu'un miroir.

S'il s'avérait que le miroir était efficace de par ses propriétés physiques uniquement, d'aucuns seraient en droit de se demander si la poursuite visuelle est effectivement un signe de conscience, et si elle ne reflète pas uniquement une réponse réflexe. Une telle interrogation s'est déjà portée sur la fixation visuelle, puisqu'une étude avait montré que les patients en état de conscience minimale montrant uniquement une fixation comme signe de conscience présentaient un métabolisme cérébral équivalent à celui de patients en syndrome d'éveil non répondant [95]. Cependant cette étude ne portait que sur cinq patients, ce qui limite la généralisabilité des résultats. De plus, utiliser un miroir permet de détecter plus souvent une fixation visuelle que lorsqu'on utilise une lumière [94]. Ceci suggère, tout comme nos données, que la brillance n'explique pas tout, et que le miroir possède d'autres propriétés qui le rendent efficace pour évaluer les comportements visuels. De plus, nous n'avons pas pu montrer par nos données que le faux miroir était aussi efficace qu'un vrai miroir, tout en étant supérieur à une simple photo. Par ailleurs, lorsque nous avons investigué la nature additive ou interactive des deux aspects principaux du miroir, nous avons montré que l'effet du miroir était dû à une addition de ses deux aspects. Cela signifie également qu'il n'y aurait pas de propriété émergente qui rende le miroir attirant, mais la présence conjointe du propre visage et des caractéristiques physiques permettrait de détecter plus régulièrement la poursuite visuelle. De futures études devraient investiguer le poids relatif de ces deux composantes, et chercher à distinguer les aspects de brillance et de

dynamisme parmi les caractéristiques physiques, afin de mieux comprendre en quoi un miroir permet autant de capter le regard.

Dans les deux parties de l'étude sur la supériorité du miroir, l'utilisation de la photo actuelle du patient peut soulever différentes questions. Il est en effet possible que le patient ne se soit pas toujours reconnu, si son apparence ne correspondait plus à sa représentation de lui-même. Cet écart était impossible à quantifier et à contrôler, puisque nous ne disposions d'aucun moyen d'accéder à la représentation de soi chez les patients non communicants. De plus, nous avons inclus une variété de patients, avec des étiologies différentes (on serait en droit de penser qu'un accident traumatique modifie plus l'apparence du visage), et à des moments différents (les patients ayant eu récemment leur accident n'ont peut-être pas eu l'occasion de mettre à jour leur représentation d'eux-mêmes). L'absence de standardisation à ce niveau était indéniablement une limite inhérente à ces études investiguant le pourquoi de la supériorité du miroir. Cependant, nos résultats s'observaient de façon comparable chez tous les patients, quelle que soit l'étiologie de l'accident, ou depuis combien de temps l'accident avait eu lieu. Par ailleurs, le même problème de dissonance entre le reflet et la représentation de soi se retrouvait avec le miroir, et pourtant tous les patients l'ont suivi. Cette différence pourrait être due aux composantes physiques du miroir, qui auraient capté l'attention du patient même si l'image ne leur plaisait pas, ou ne correspondait pas à ce à quoi ils s'attendaient.

La supériorité absolue du miroir sur la photo n'était pas observée chez les patients en état de conscience minimale *plus*. En effet, bien que selon les critères de la CRS-R, le miroir détectait plus de patients présentant une poursuite visuelle que la photo, les deux stimuli déclenchaient un nombre comparable de poursuites. Il semblerait donc que, chez les patients en état de conscience minimale *plus*, si le patient suivait sa photo, il était capable de la suivre plus

souvent que le miroir. Cela pourrait suggérer que ces patients peuvent maintenir ce comportement en l'absence de caractéristiques physiques retenant leur attention. Une autre explication pourrait être qu'ils sont davantage conscients d'eux-mêmes, et ne désirent pas regarder leur reflet dans le miroir trop longtemps, bien que de prime abord leur regard soit attiré. Cela n'expliquerait cependant pas pourquoi ils acceptent de regarder l'image de la photo plus longtemps. De futures études plus qualitatives et portant sur un plus grand échantillon pourraient apporter des éléments de réponses à ces questions.

L'ensemble de nos études montrait donc que, tant pour la clinique que pour la recherche, l'utilisation d'un miroir lors de l'évaluation de la poursuite visuelle devrait être chaudement recommandée. Cependant, cela peut poser problème d'un point de vue éthique. En effet, comme déjà discuté, les blessures que le patient a peut-être subies, ou les modifications de son apparence, pourraient être une source de souffrance psychologique, son image de lui-même ne correspondant plus à la réalité. Il est cependant important de contrebalancer cela avec l'intérêt que représente la détection d'une poursuite visuelle. Nous savons en effet que c'est un signe de conscience très présent, puisque nos études rapportaient une prévalence de 52 à 75%. Il faut également rappeler que si un patient ne montre qu'un seul signe de conscience, il s'agit de la poursuite visuelle dans 20% des cas ! Malgré les risques de désagrément que la présentation du miroir peut engendrer, étant donné son efficacité et l'importance de la poursuite visuelle, nous ne pouvons donc que recommander son utilisation.

Après la question du miroir peut se poser la question de l'axe : la CRS-R recommande de tester les deux (horizontal et vertical), mais y aurait-il un axe à privilégier, ou les deux sont-ils aussi importants ? Nous avons voulu investiguer l'éventuel effet de l'axe lors de l'évaluation de la poursuite visuelle avec un miroir, étant donné que ce dernier était reconnu comme le plus efficace. Nos

résultats ont clairement montré une préférence pour l'axe horizontal, ce dernier permettant de détecter plus souvent une poursuite visuelle que l'axe vertical. Pour un patient sur trois, par ailleurs, seul l'axe horizontal permettait de détecter la présence d'une poursuite visuelle, contre 13% des patients seulement qui ne montraient qu'une poursuite visuelle verticale. L'impact clinique de nos résultats devrait cependant se limiter à la recommandation suivante : l'axe horizontal devrait être testé en premier, car il a plus de chances de déclencher une poursuite visuelle, mais si le test n'est pas concluant, l'axe vertical devrait impérativement être testé. Son importance est d'autant plus grande qu'une poursuite visuelle verticale pourrait suggérer un *locked-in* syndrome, à confirmer évidemment par des examens complémentaires. Certaines échelles d'évaluation des patients en état de conscience altérée, telles que la WHIM [50] ou la GCS [46], ne requièrent pas d'évaluation de l'axe vertical, risquant par là-même de ne pas détecter une poursuite visuelle chez près de 15% des patients, avec les implications éthiques et médicales que cela peut comporter.

De façon surprenante, la supériorité de l'axe horizontal sur le vertical ne s'observait de façon significative que chez les patients en état de conscience minimale *moins*. Chez ceux en état de conscience minimale *plus*, bien que la supériorité numérique soit toujours présente, aucune différence significative n'a pu être mise en évidence. Etant donné que ces derniers sont supposés capables de montrer des signes de conscience plus complexes [22], nous pouvons nous attendre à ce qu'ils aient plus de capacités cognitives ou attentionnelles, et puissent suivre sur les deux axes plus facilement, tout comme ils suivaient plus facilement leur photo, moins attirante que le miroir.

La présence d'une poursuite visuelle indique un meilleur pronostic pour le patient [73,112]. Etant donné les implications médicales et éthiques que cela comporte, il est nécessaire de mettre toutes les chances du côté du patient, en

l'évaluant de la façon la plus efficace possible. Mais la poursuite visuelle reste toujours sujette à un biais lié à la subjectivité de l'évaluateur. La dernière partie de nos études sur la poursuite visuelle s'est donc penchée sur cette question. Nous voulions apporter une mesure objective de la poursuite visuelle, mais qui s'intégrerait dans l'évaluation clinique sans l'altérer. En effet, la première tentative avec un *eye-tracker* existant et une calibration effectuée *a posteriori* nécessitait de faire l'évaluation avec une image se déplaçant sur un écran [78,79]. Nous voulions apporter une mesure qui permette d'évaluer la poursuite avec un miroir, sans contraindre le patient à tenir une position assise devant un écran. Une première tentative avait eu lieu sur des sujets sains, sans pour autant être évaluée sur un échantillon substantiel de patients [80]. Notre objectif était donc d'évaluer et d'améliorer cette technique.

Le premier défi fut de définir une référence à laquelle nous pourrions comparer nos résultats, puisque la poursuite visuelle est toujours évaluée de façon subjective par le clinicien. Pour ce faire, nous avons demandé à trois experts, dont l'évaluatrice initiale, de scorer l'absence ou la présence de poursuite visuelle pour chaque mouvement effectué chez les patients et chez les sujets contrôles, sur base des vidéos prises pendant l'évaluation, et ce, sans indice permettant d'identifier le sujet. Nous avons donc pu comparer la consistance de l'évaluatrice, entre sa cotation au chevet du patient (*online*) et celle sur vidéo (*offline*). Nous avons mis en évidence que 6% des mouvements étaient scorés différemment, ce qui menait à un désaccord au niveau de la décision globale de poursuite visuelle chez 10% des patients. Les mêmes résultats étaient obtenus lorsque l'évaluation *online* était comparée au consensus des trois experts. Ces résultats soulignaient réellement l'importance de disposer d'une mesure objective de la poursuite visuelle.

Le C-score, préalablement publié, n'était pas suffisant pour gérer les mouvements oculaires plus difficiles. Ce score tendait à surestimer le lien entre les mouvements oculaires et le déplacement du miroir. La valeur du C-score étant basée sur une corrélation, elle pourrait être influencée par de petits mouvements des yeux sans lien avec la tâche. Chez les sujets sains, ce score était parfois élevé en l'absence de poursuite visuelle, mais cela était d'autant plus important chez les patients, puisqu'environ un patient sur quatre (26%) était incorrectement classé avec cette méthode. Ces patients étaient systématiquement considérés comme ayant une poursuite visuelle, alors que le consensus en indiquait clairement l'absence.

Face à ces résultats mitigés, nous avons développé une autre façon de quantifier la poursuite visuelle objectivement. Nous avons utilisé une méthode basée sur les réseaux de neurones artificiels, une technique d'apprentissage par machine. Le score obtenu, appelé M-score, représentait la proportion d'essais réussis sur les huit mouvements. Ce score était en parfaite adéquation avec le consensus des experts au niveau global (présence ou absence de poursuite visuelle selon les critères de la CRS-R), tant chez les sujets sains que chez les patients. Au niveau des mouvements individuels, l'accord était presque parfait, mais certaines incohérences apparaissaient parfois, sans jamais avoir de répercussion sur la détection d'une poursuite visuelle globale. Il est à ce propos important de noter qu'aucun des patients évalués cliniquement en syndrome d'éveil non répondant ne s'est vu détecter une poursuite visuelle suffisante pour un changement de diagnostic lorsque les experts ont scoré les vidéos, ou lorsque le M-score a été calculé. Pour les sujets sains, certaines inconsistances entre le M-score et l'évaluation *online* ont été détectées, pour la simple raison que certains n'avaient pas parfaitement suivi les consignes : alors qu'il lui était demandé de ne pas suivre, un sujet a présenté des mouvements de suivi à trois reprises, et un autre n'a suivi que sept fois sur les huit où il lui était demandé de le faire. Ces quatre

mouvements ont été détectés lors de l'analyse des vidéos, que ce soit par l'évaluatrice initiale ou par les experts, et ont correctement été repérés par le M-score.

Une limite de cette étude est le manque de référence à laquelle confronter nos données. Pour nous en approcher, nous avons fait évaluer les mouvements oculaires par trois examinateurs experts, mais cela reste relativement subjectif. De plus, l'utilisation de vidéos ne montrant que l'œil du patient pourrait avoir réduit l'information habituellement disponible lors de l'évaluation de la poursuite visuelle, comme des mouvements de tête ou des expressions faciales. De futures études enregistrant les mouvements oculaires des deux yeux seraient également nécessaires (rappelons la limite de nos lunettes qui ne permettaient de filmer que l'œil droit). Une autre façon d'améliorer notre système serait également d'inclure des mesures des mouvements palpébraux afin d'obtenir une mesure plus fine, particulièrement pour la poursuite sur l'axe vertical. Un modèle de lunettes plus discret et léger pourrait également être profitable : il est en effet possible que le patient soit perturbé par son reflet avec un tel dispositif sur la tête. Un patient de notre cohorte, par ailleurs, n'a absolument pas suivi le miroir lors de l'enregistrement avec la casquette, mais bien lorsqu'on la lui a enlevée. Bien que d'autres explications puissent être envisagées (fatigue, fluctuations de la vigilance), il ne faut pas négliger le fait que la modification de l'apparence du visage du patient puisse être néfaste pour la poursuite visuelle lorsqu'on utilise un miroir, d'autant que nous avons montré dans notre précédente étude que le fait d'y voir son reflet importait, et que les caractéristiques physiques du miroir ne pouvait entièrement expliquer son efficacité. Le changement de dispositif (de casquette à lunettes) est également à déplorer pour la standardisation de nos données. Cependant, le classificateur s'en est fort bien accommodé et a pu traiter les données issues des deux dispositifs.

Malgré ces limites, notre système semble prometteur et pourrait être d'une grande utilité pour les cliniciens, étant donné que nous avons montré que leur jugement peut être biaisé. De plus, son utilisation n'altérerait en rien l'évaluation typique de la poursuite visuelle, avec le miroir, et s'intégrerait parfaitement dans la routine clinique. Mais la recherche pourrait également en profiter, d'autant plus s'il pouvait fournir des mesures plus fines du mouvement de suivi lors de la poursuite visuelle. Au-delà d'une mesure objective de la poursuite visuelle, il pourrait ainsi mieux caractériser les différents paramètres de ce comportement. De telles informations auraient été très utiles dans les études sur la supériorité du miroir, et nous auraient sans doute permis de mieux décrire la dynamique du patient face à chaque stimulus.

Toutes les études sur la poursuite visuelle mériteraient d'être menées de façon répétée, que ça soit pour la supériorité du miroir ou l'évaluation objective. Nous savons en effet que les patients fluctuent, et la poursuite visuelle n'échappe pas à la règle [15,81]. Cela permettrait d'évaluer si nos résultats sont consistants dans le temps, si la préférence pour le miroir se maintient dans le temps, ou encore si un effet d'apprentissage ou d'habituation s'observe avec la répétition des essais, par exemple.

Dans toutes ces études, l'inclusion d'un plus grand échantillon serait grandement bénéfique. Bien que les premières comportaient un nombre substantiel de patients, lorsque les sous-groupes (selon l'étiologie ou le temps écoulé depuis l'accident par exemple) étaient évalués séparément, la taille d'échantillon réduite influençait négativement la puissance du test. Il n'était pas toujours permis de comparer directement ces sous-groupes, à cause du nombre trop restreint de patients. Afin de mieux étudier l'impact de telles variables confondantes, de plus grands échantillons devraient être constitués. A ce propos, il est également important de rappeler que nos comparaisons de

groupes ont probablement été biaisées au niveau de la sous-catégorisation entre état de conscience minimale *plus* et *moins*. En effet, nous savons désormais qu'une seule évaluation concluant à un état de conscience minimale *moins* est erronée dans 57% des cas. Il est dès lors possible que nos sous-groupes « état de conscience minimale *moins* » comprennent en réalité certains patients qui seraient capables de répondre à la commande si les évaluations étaient répétées [81].

En conclusion, nos premières études sur la poursuite visuelle indiquaient que le miroir était indéniablement le principal stimulus à tester lorsque le clinicien voulait détecter une poursuite visuelle. La raison de cette préférence n'était malheureusement pas encore très claire, mais serait probablement due à la présence conjointe d'un aspect autoréférentiel (reflet du propre visage) et de propriétés physiques du miroir (brillance et dynamisme). En l'absence de réponse positive avec le miroir, l'évaluation avec une personne pourrait se révéler utile. L'axe horizontal présentant plus de chances que l'axe vertical de détecter une poursuite visuelle, il pourrait être privilégié mais ne pourrait en aucun cas se substituer entièrement à l'axe vertical. A nouveau, en l'absence de réponse sur l'axe horizontal, l'axe vertical devrait être testé. Nous avons également mis en évidence que l'évaluation clinique de la poursuite visuelle, basée sur l'interprétation de l'examineur, se révélait incorrecte chez 10% des patients, lorsqu'elle était comparée à une évaluation *a posteriori* sur vidéo, que ce soit par ce même examineur ou par un ensemble de trois experts convenant d'un consensus. Nous avons également été capables, à l'aide d'un algorithme d'apprentissage par machine, de fournir une mesure objective de la poursuite visuelle qui classe les sujets aussi bien que trois experts sur vidéo.

4 Conclusion

4.1 Discussion générale

La présente thèse avait pour ambition d'améliorer l'évaluation comportementale des patients en état de conscience altérée, en se focalisant sur deux axes principaux. Dans un premier temps, nous avons étudié l'évaluation comportementale avec la CRS-R, qui est une échelle standardisée et sensible, définie pour distinguer les différents patients en état de conscience altérée. Nous avons pu montrer qu'au fil des évaluations, le diagnostic des patients était susceptible de fluctuer, et que ces fluctuations ne représentaient pas une récupération spontanée. Comparé à un diagnostic basé sur six évaluations, une évaluation unique se révélait erronée dans 36% des cas. Suite à cette constatation, nous avons déterminé que cinq évaluations étaient nécessaires pour obtenir un diagnostic fiable, ce qui fut confirmé par un sous-groupe de patients qui avaient été évalués sept fois.

Pour être fiable, la CRS-R devrait donc être répétée, au moins cinq fois sur une courte période (moins de 10 jours). En outre, nous avons montré que parmi les 11 items qui dénotent un état de conscience minimale, certains devraient être privilégiés. Nous avons en effet découvert que certains items étaient particulièrement fréquents, tandis que d'autres ne s'observaient que rarement. De façon plus intéressante, nous avons pu montrer que plus de 40% des patients en état de conscience minimale ne montraient qu'un seul signe de conscience. Ces patients étaient alors détectés, pour la plupart, par un des cinq signes de conscience préalablement considérés comme les plus fréquents (mouvement reproductible sur demande, poursuite visuelle, fixation, localisation des stimulations nociceptives et réaction motrice automatique). Sur base de notre échantillon, nous avons mis en évidence que si on n'évaluait que ces cinq items, 99% des patients en état de conscience minimale seraient détectés. Une étude prospective devrait permettre de confirmer cela sur un nouvel échantillon

indépendant. Par ailleurs, développer un outil d'évaluation comportementale plus court permettrait aux cliniciens d'agir de façon plus efficace : cela éviterait de fatiguer le patient, et pourrait sans aucun doute être répété plus facilement, ce qui augmenterait la fiabilité du diagnostic.

Dans un second temps, nous avons concentré nos efforts sur la poursuite visuelle, qui est un signe de conscience clef de l'état de conscience minimale, puisqu'il est particulièrement fréquent. Nous voulions d'abord définir des recommandations claires concernant son évaluation, à propos du stimulus et de l'axe. Sur base de nos données, nous pouvons donc conseiller aux cliniciens de tester la poursuite visuelle avec un miroir sur l'axe horizontal, puis sur l'axe vertical si aucune réponse n'est observée. En l'absence de réaction face au miroir, l'évaluation de la poursuite visuelle devrait se faire lorsque l'évaluateur se déplace silencieusement autour du patient, puisque la poursuite de la personne survient occasionnellement en l'absence de la poursuite du miroir. Le miroir restait donc le stimulus le plus attirant, celui déclenchant le plus souvent une poursuite visuelle, et nous avons pu montrer que cette préférence n'était pas due uniquement à l'aspect autoréférentiel du reflet, puisqu'une photo ne se révélait pas être aussi efficace. Cependant, un faux miroir présentant toutes les caractéristiques physiques du miroir sans l'aspect autoréférentiel n'était pas non plus aussi puissant que le miroir. Nous en avons donc conclu que le miroir était efficace parce qu'il cumulait des propriétés physiques attirantes et un aspect autoréférentiel.

Un important reproche qui peut être adressé aux études sur la poursuite visuelle demeure l'absence de mesures objectives, malgré certaines tentatives effectuées en recherche [78–80]. Nous avons donc mis au point une technique d'évaluation objective de la poursuite visuelle, qui se révélait être aussi efficace que trois experts scorant les vidéos de suivi du miroir. Cette technique

permettait de garder l'évaluation clinique aussi conforme que possible aux recommandations (utilisation d'un miroir), sans contraindre le patient à adopter une position précise. Le besoin de tels dispositifs est d'autant plus important que nos données ont montré que 10% des patients étaient erronément classés lors de l'évaluation clinique.

D'autres items de la CRS-R profiteraient sans doute également de moyens de mesure objective, particulièrement ceux que l'on sait fréquents. Il est en effet possible que, tout comme pour la poursuite visuelle, des erreurs d'interprétation surviennent lors de l'évaluation d'autres signes de conscience. La fixation pourrait sans doute également profiter de notre dispositif, et des mesures d'électromyographie (enregistrement très sensible des contractions musculaires) adaptées à l'utilisation en clinique pourraient par exemple objectiver les réponses à la commande, comme cela a déjà été étudié en recherche [113–115].

Bien qu'elle reste la référence, l'évaluation comportementale n'est pas sans limites : elle peut être biaisée par différents facteurs, tels que la connaissance des critères diagnostiques, les capacités motrices et la motivation du patient, la fluctuation de l'état du patient, une éventuelle aphasie, l'expertise de l'examineur, le temps alloué à l'évaluation et à l'observation, l'outil utilisé, ou encore le lien entre l'examineur et le patient, qui peut faciliter ou compliquer la détection de signes de conscience (pour des revues, voir [116–119]). Dans ce contexte, il nous semble donc indispensable de conseiller la répétition des évaluations comportementales, et de les compléter au maximum avec des mesures objectives. En effet, lorsque l'évaluation comportementale, même répétée, est comparée à l'évaluation d'une éventuelle capacité de conscience résiduelle basée sur des examens de neuroimagerie, on observe qu'un diagnostic de syndrome d'éveil non répondant ne se vérifie pas toujours (pour une revue,

voir [120]). Ainsi, la tomographie par émission de positons, qui évalue le métabolisme cérébral de base, indique un métabolisme compatible avec une conscience résiduelle chez 33 à 55% des patients en syndrome d'éveil non répondant [121,122]. Une autre technique, la stimulation magnétique transcrânienne couplée à l'EEG, peut également s'avérer utile. Pour cet examen, le cerveau est perturbé par un choc magnétique, et la réponse cérébrale est enregistrée. Les patients inconscients et ceux en état de conscience minimale présentent des réponses bien distinctes, qui permettent de les différencier [123]. La mise au point d'un index représentant la complexité de cette réponse a également permis d'apporter une mesure objective du niveau de conscience des patients [124]. Ces outils ont ainsi détecté une activité cérébrale compatible avec une conscience résiduelle chez 44% des patients cliniquement diagnostiqués en syndrome d'éveil non répondant [122]. Le grand avantage de ces techniques est que le patient ne doit ni comprendre, ni intervenir ou réagir. Une critique a cependant été émise à ce sujet, si l'on considère que la conscience est présente dès que le patient présente des comportements intentionnels, en réponse à une stimulation extérieure [125], ce qui n'est pas évalué par ces paradigmes dits passifs. Il existe néanmoins des paradigmes de type actif, où le patient doit se concentrer sur des tâches mentales, afin que son activité cérébrale se modifie comme chez les sujets sains, ce qui est plus en lien avec la notion d'interaction intentionnelle. Alors que l'IRMf identifie une telle activité chez 11% des patients cliniquement en syndrome d'éveil non répondant [121], des techniques plus abordables telles que des mesures à l'aide d'EEG peuvent détecter une réponse à la commande basée sur la modification de l'activité cérébrale chez environ 20% des patients en état de conscience altérée [89,126]. Lorsque la clinique indique un syndrome d'éveil non répondant mais que l'activité cérébrale est compatible avec une conscience résiduelle, le patient est considéré en état de conscience minimale non comportemental [127]. Cette dissociation cognitivo-motrice rend

impossible l'évaluation correcte du patient sans techniques complémentaires [128]. L'utilisation de telles techniques ne peut donc qu'être conseillée lors de la mise au point diagnostique, afin de compléter les évaluations comportementales [129,130]. Il est également envisageable, comme récemment suggéré dans la littérature, que la différence entre le syndrome d'éveil non répondant et l'état de conscience minimale tienne plus du continuum que de la distinction binaire [131]. Cela aurait alors d'importantes implications, si les patients en syndrome d'éveil non répondant présentaient, en réalité, une sorte de conscience que nos techniques actuelles ne permettaient pas de détecter [131]. De futures études sont nécessaires pour investiguer plus profondément cette question.

Quoi qu'il en soit, malgré ces limites indéniables, l'évaluation clinique reste le *gold standard* pour le diagnostic des patients en état de conscience altérée. Il s'agit de l'outil le plus simple à utiliser, quels que soient l'environnement et l'état du patient ; aucune contre-indication ne s'oppose à un examen clinique, à l'exception d'une sédation qui rendrait le patient non répondant. Il est donc particulièrement important que la recherche continue à s'intéresser aux techniques comportementales, et cherche toujours à les améliorer.

4.2 Perspectives

Comme développé ci-dessus, il importe que la recherche continue à s'intéresser aux évaluations comportementales. Suite à l'identification des items les plus fréquents, d'autres études prospectives devraient confirmer ces résultats. Si l'intérêt des cinq items se vérifiait, la définition d'une échelle similaire à la CRS-R, mais ne comportant que ces signes de conscience, serait un excellent projet. Cette échelle devrait également inclure les signes de l'émergence de l'état de conscience minimale ainsi qu'une mesure de l'éveil, afin d'offrir un outil aussi complet que la CRS-R. Après la validation d'une telle échelle, son utilisation répétée permettrait de confirmer l'utilité des cinq évaluations comportementales, ou au contraire de définir de nouvelles recommandations, adaptées à ce nouvel outil.

La poursuite visuelle semblait positivement influencée par l'utilisation d'un miroir, mais de futures études devraient creuser plus profondément la question de la raison de cette supériorité. Comparer le miroir reflétant le patient à un miroir reflétant un autre visage permettrait d'isoler définitivement l'aspect autoréférentiel du miroir, et de progresser dans la compréhension de sa supériorité. La mesure objective de la poursuite visuelle devrait être poussée plus loin, afin d'offrir aux cliniciens un système « tout-en-un » qui leur fournirait aisément une mesure chiffrée de la poursuite visuelle. Une mesure plus fine et détaillée de la poursuite visuelle qui décrirait différents paramètres serait également hautement profitable, particulièrement pour les chercheurs qui disposeraient alors de nombreux indices caractérisant la poursuite visuelle.

Le développement d'un dispositif intégré, mesurant objectivement tous les signes de conscience à l'aide de caméras et de capteurs sensoriels, serait également particulièrement intéressant. Grâce aux technologies actuelles, nous pourrions tout à fait envisager un système qui indique à l'évaluateur comment

mener son test, vérifie que cela est bien fait selon les instructions, et mesure objectivement les réponses du patient. La subjectivité de l'évaluateur serait alors fortement réduite, et les mesures objectives pourraient apporter plus de granularité et de finesse. Ces nouvelles mesures permettraient assurément de mieux caractériser les réponses des patients en état de conscience altérée.

5 Références bibliographiques

- 1 Zeman A. What in the world is consciousness? *Prog Brain Res* 2005;**150**:1–10. doi:10.1016/S0079-6123(05)50001-3
- 2 Vanhaudenhuyse A, Demertzi A, Schabus M, *et al.* Two Distinct Neuronal Networks Mediate the Awareness of Environment and of Self. *J Cogn Neurosci* 2011;**23**:570–8. doi:10.1162/jocn.2010.21488
- 3 Plum F, Posner JB. *The diagnosis of stupor and coma*. 3rd ed. Oxford University Press 1982.
- 4 Horsting MW, Franken MD, Meulenbelt J, *et al.* The etiology and outcome of non-traumatic coma in critical care: a systematic review. *BMC Anesthesiol* 2015;**15**. doi:10.1186/s12871-015-0041-9
- 5 Laureys S, Celesia G, Cohadon F, *et al.* Unresponsive wakefulness syndrome: a new name for the vegetative state or apallic syndrome. *BMC Med* 2010;**8**. doi:10.1186/1741-7015-8-68
- 6 The Multi-Society Task Force on PVS. Medical aspects of the persistent vegetative state (1). *N Engl J Med* 1994;**330**:1499–508. doi:10.1056/NEJM199405263302107
- 7 Laureys S, Lemaire C, Maquet P. Cerebral metabolism during vegetative state and after recovery to consciousness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1999;**67**:121.
- 8 Thibaut A, Bruno M-A, Chatelle C, *et al.* Metabolic activity in external and internal awareness networks in severely brain-damaged patients. *J Rehabil Med* 2012;**44**:487–94. doi:10.2340/16501977-0940
- 9 Royal College of Physicians. Prolonged disorders of consciousness: National clinical guidelines. 2013.
- 10 Yelden K, Duport S, James LM, *et al.* Late recovery of awareness in prolonged disorders of consciousness – a cross-sectional cohort study. *Disabil Rehabil* Published Online First: 2017. doi:10.1080/09638288.2017.1339209
- 11 Estraneo A, Moretta P, Loreto V, *et al.* Clinical and Neuropsychological Long-Term Outcomes After Late Recovery of Responsiveness: A Case Series. *Arch Phys Med Rehabil* 2014;**95**:711–6. doi:10.1016/j.apmr.2013.11.004

- 12 Illman NA, Crawford S. Late-recovery from 'permanent' vegetative state in the context of severe traumatic brain injury: A case report exploring objective and subjective aspects of recovery and rehabilitation. *Neuropsychol Rehabil* Published Online First: 2017. doi:10.1080/09602011.2017.1313167
- 13 Dhamapurkar SK, Rose A, Florschütz G, *et al.* The natural history of continuing improvement in an individual after a long period of impaired consciousness: The story of I.J. *Brain Inj* 2016;**30**:230–6. doi:10.3109/02699052.2015.1094132
- 14 Giacino JT, Ashwal S, Childs N, *et al.* The minimally conscious state: Definition and diagnostic criteria. *Neurology* 2002;**58**:349–53.
- 15 Candelieri A, Cortese MD, Dolce G, *et al.* Visual Pursuit: Within-Day Variability in the Severe Disorder of Consciousness. *J Neurotrauma* 2011;**28**:2013–7. doi:10.1089/neu.2011.1885
- 16 Cortese M, Riganello F, Arcuri F, *et al.* Coma recovery scale-r : variability in the disorder of consciousness. *BMC Neurol* 2015;**15**. doi:10.1186/s12883-015-0455-5
- 17 Stender J, Kupers R, Rodell A, *et al.* Quantitative rates of brain glucose metabolism distinguish minimally conscious from vegetative state patients. *J Cereb Blood Flow Metab* 2014;**35**:58–65. doi:10.1038/jcbfm.2014.169
- 18 Luauté J, Maucort-Boulch D, Tell L, *et al.* Long-term outcomes of chronic minimally conscious and vegetative states. *Neurology* 2010;**75**:246–52. doi:10.1212/WNL.0b013e3181e8e8df
- 19 Steppacher I, Kaps M, Kissler J. Will time heal? A long-term follow-up of severe disorders of consciousness. *Ann Clin Transl Neurol* 2014;**1**:401–8. doi:10.1002/acn3.63
- 20 Giacino JT, Kalmar K. Diagnostic and prognostic guidelines for the vegetative and minimally conscious states. *Neuropsychol Rehabil* 2005;**15**:166–74. doi:10.1080/09602010443000498
- 21 Hirschberg R, Giacino JT. The Vegetative and Minimally Conscious states: Diagnosis, Prognosis and Treatment. *Neurol Clin* 2011;**29**:773–86. doi:10.1016/j.ncl.2011.07.009
- 22 Bruno M-A, Vanhauzenhuysse A, Thibaut A, *et al.* From unresponsive wakefulness to minimally conscious PLUS and functional locked-in syndromes: recent advances in our understanding of disorders of consciousness. *J Neurol* 2011;**258**:1373–84. doi:10.1007/s00415-011-6114-x
- 23 Bruno M-A, Majerus S, Boly M, *et al.* Functional neuroanatomy underlying the

- clinical subcategorization of minimally conscious state patients. *J Neurol* 2012;**259**:1087–98. doi:10.1007/s00415-011-6303-7
- 24 Bauer G, Gerstenbrand F, Rimpl E. Varieties of the Locked-in Syndrome. *J Neurol* 1979;**221**:77–91.
- 25 Schnakers C, Majerus S, Goldman S, *et al.* Cognitive function in the locked-in syndrome. *J Neurol* 2008;**255**:323–30. doi:10.1007/s00415-008-0544-0
- 26 Cassol H, Aubinet C, Thibaut A, *et al.* Diagnostic, pronostic et traitements des troubles de la conscience. *NPG Neurol - Psychiatr - Gériatrie* Published Online First: June 2017. doi:10.1016/j.npg.2017.04.001
- 27 Demertzi A, Ledoux D, Bruno M-A, *et al.* Attitudes towards end-of-life issues in disorders of consciousness: a European survey. *J Neurol* 2011;**258**:1058–65. doi:10.1007/s00415-010-5882-z
- 28 Jox RJ, Kuehlmeier K, Klein A-M, *et al.* Diagnosis and decision making for patients with disorders of consciousness: a survey among family members. *Arch Phys Med Rehabil* 2015;**96**:323–30. doi:10.1016/j.apmr.2014.09.030
- 29 Demertzi A, Schnakers C, Ledoux D, *et al.* Different beliefs about pain perception in the vegetative and minimally conscious states: A European survey of medical and paramedical professionals. *Prog Brain Res* 2009;**177**:329–38. doi:10.1016/S0079-6123(09)17722-1
- 30 Thibaut A, Bruno M-A, Ledoux D, *et al.* tDCS in patients with disorders of consciousness. *Neurology* 2014;**82**:1112–8. doi:DOI: 10.4415/ANN_14_03_03
- 31 Laureys S, Faymonville ME, Peigneux P, *et al.* Cortical Processing of Noxious Somatosensory Stimuli in the Persistent Vegetative State. *Neuroimage* 2002;**17**:732–41. doi:10.1006/nimg.2002.1236
- 32 Boly M, Faymonville M, Schnakers C, *et al.* Perception of pain in the minimally conscious state with PET activation : an observational study. *Lancet Neurol* 2008;**7**:1013–20. doi:10.1016/S1474-4422(08)70219-9
- 33 Boly M, Faymonville M-E, 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**:283–9. doi:10.1080/09602010443000371
- 34 Laureys S, Faymonville M, Degueldre C, *et al.* Auditory processing in the vegetative state. *Brain* 2000;**123**:1589–601. doi:10.1093/brain/123.8.1589
- 35 Boly M, Faymonville M-E, 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**:233–8. doi:10.1001/archneur.61.2.233
- 36 Laureys S, Perrin F, Faymonville M-E, *et al.* Cerebral processing in the minimally conscious state. *Neurology* 2004;**63**:916–8.
- 37 Bruno M-A, Ledoux D, Vanhauzenhuyse A, *et al.* Pronostic des patients récupérant du coma. In: Schnakers C, Laureys S, eds. *Coma et états de conscience altérée*. Paris: : Springer-Verlag Paris 2011. 17–30. doi:10.1007/978-2-8178-0127-8_3
- 38 Godbolt AK, DeBoussard CN, Stenberg M, *et al.* Disorders of consciousness after severe traumatic brain injury: A swedish-icelandic study of incidence, outcomes and implications for optimizing care pathways. *J Rehabil Med* 2013;**45**:741–8. doi:10.2340/16501977-1167
- 39 Avesani R, Roncari L, Khansefid M, *et al.* The Italian National Registry of severe acquired brain injury: Epidemiological, clinical and functional data of 1469 patients. *Eur J Phys Rehabil Med* 2013;**49**:611–8.
- 40 Childs NL, Mercer WN, Childs HW. Accuracy of diagnosis of persistent vegetative state. *Neurology* 1993;**43**:1465–7. doi:10.1212/WNL.43.8.1465
- 41 Andrews K, Murphy L, Munday R, *et al.* Misdiagnosis of the vegetative state: retrospective study in a rehabilitation unit. *BMJ* 1996;**313**:13–6. doi:10.1136/bmj.313.7048.13
- 42 Schnakers C, Vanhauzenhuyse A, Giacino J, *et al.* Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: Clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment. *BMC Neurol* 2009;**9**:35. doi:10.1186/1471-2377-9-35
- 43 van Erp WS, Lavrijsen JCM, Vos PE, *et al.* The vegetative state: Prevalence, misdiagnosis, and treatment limitations. *J Am Med Dir Assoc* 2015;**16**:85.e9–85.e14. doi:10.1016/j.jamda.2014.10.014
- 44 Giacino JT, Kalmar K, Whyte J. The JFK Coma Recovery Scale-Revised: Measurement Characteristics and Diagnostic Utility. *Arch Phys Med Rehabil* 2004;**85**:2020–9. doi:10.1016/j.apmr.2004.02.033
- 45 Kalmar K, Giacino JT. The JFK Coma Recovery Scale-Revised. *Neuropsychol Rehabil* 2005;**15**:454–60. doi:10.1080/09602010443000425
- 46 Teasdale G, Jennett B. Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 1974;**2**:81–4.

- 47 Born JD, Hans P, Dexters G, *et al.* Practical assessment of brain dysfunction in severe head trauma [author's transl]. *Neurochirurgie* 1982;**28**:1–7.
- 48 Ansell BJ, Keenan JE. The Western Neuro Sensory Stimulation Profile: A tool for assessing slow-to-recover head-injured patients. *Arch Phys Med Rehabil* 1989;**70**:104–8.
- 49 Gill-Thwaites H. The Sensory Modality Assessment Rehabilitation Technique - A tool for assessment and treatment of patients with severe brain injury in a vegetative state. *Brain Inj* 1997;**11**:723–34. doi:10.1080/026990597123098
- 50 Shiel A, Horn SA, Wilson BA, *et al.* The Wessex Head Injury Matrix (WHIM) main scale: a preliminary report on a scale to assess and monitor patient recovery after severe head injury. *Clin Rehabil* 2000;**14**:408–16. doi:10.1191/0269215500cr326oa
- 51 Wijdicks EFM, Bamlet WR, Maramattom B V, *et al.* Validation of a new coma scale: The FOUR score. *Ann Neurol* 2005;**58**:585–93. doi:10.1002/ana.20611
- 52 Stokes V, Gunn S, Schouwenaars K, *et al.* Neurobehavioural assessment and diagnosis in disorders of consciousness: a preliminary study of the Sensory Tool to Assess Responsiveness (STAR). *Neuropsychol Rehabil* Published Online First: 2016. doi:10.1080/09602011.2016.1214604
- 53 Gollega A, Meghji C, Renton S, *et al.* Multidisciplinary assessment measure for individuals with disorders of consciousness. *Brain Inj* 2015;**29**:1460–6. doi:10.3109/02699052.2015.1071426
- 54 La Porta F, Caselli S, Ianes AB, *et al.* Can we scientifically and reliably measure the level of consciousness in vegetative and minimally conscious states? Rasch analysis of the coma recovery scale-revised. *Arch Phys Med Rehabil* 2013;**94**:527–535.e1. doi:10.1016/j.apmr.2012.09.035
- 55 Gerrard P, Zafonte R, Giacino JT. Coma recovery scale-revised: Evidentiary support for hierarchical grading of level of consciousness. *Arch Phys Med Rehabil* 2014;**95**:2335–41. doi:10.1016/j.apmr.2014.06.018
- 56 Sattin D, Minati L, Rossi D, *et al.* The Coma Recovery Scale Modified Score: a new scoring system for the Coma Recovery Scale-revised for assessment of patients with disorders of consciousness. *Int J Rehabil Res* 2015;**38**:350–6. doi:10.1097/MRR.000000000000135
- 57 Sattin D, Lovaglio P, Brenna G, *et al.* A comparative study on assessment procedures and metric properties of two scoring systems of the Coma Recovery Scale-Revised items : Standard and modified scores. Published Online First: 2017. doi:10.1177/0269215517694225

- 58 Schnakers C, Majerus S, Giacino J, *et al.* A French validation study of the Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R). *Brain Inj* 2008;**22**:786–92. doi:10.1080/02699050802403557
- 59 Sacco S, Altobelli E, Pistarini C, *et al.* Validation of the Italian version of the Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R). *Brain Inj* 2011;**25**:488–95. doi:10.3109/02699052.2011.558043
- 60 Lombardi F, Gatta G, Sacco S, *et al.* The Italian version of the Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R). *Funct Neurol* 2007;**22**:47–61.
- 61 Tamashiro M, Rivas ME, Ron M, *et al.* A Spanish validation of the Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R). *Brain Inj* 2014;**28**:1744–7. doi:10.3109/02699052.2014.947621
- 62 Simoes JFFL, Jesus LMT, Voegeli D, *et al.* Assessment of comatose patients: a Portuguese instrument based on the Coma Recovery Scale – Revised and using nursing standard terminology. *J Adv Nurs* 2011;**67**:1129–41. doi:10.1111/j.1365-2648.2010.05559.x
- 63 Di H, He M, Zhang Y, *et al.* Chinese translation of the Coma Recovery Scale—Revised. *Brain Inj* 2017;**31**:363–5. doi:10.1080/02699052.2016.1255780
- 64 Estraneo A, Moretta P, Cardinale V, *et al.* A multicentre study of intentional behavioural responses measured using the Coma Recovery Scale-Revised in patients with minimally conscious state. *Clin Rehabil* 2014;**29**:803–8. doi:10.1177/0269215514556002
- 65 Bagnato S, Boccagni C, Sant’Angelo A, *et al.* Longitudinal Assessment of Clinical Signs of Recovery in Patients with Unresponsive Wakefulness Syndrome after Traumatic or Nontraumatic Brain Injury. *J Neurotrauma* 2017;**34**:535–9. doi:10.1089/neu.2016.4418
- 66 Bodien YG, Carlowicz CA, Chatelle C, *et al.* Sensitivity and Specificity of the Coma Recovery Scale-Revised Total Score in Detection of Conscious Awareness. *Arch Phys Med Rehabil* 2016;**97**:490–492.e1. doi:10.1016/j.apmr.2015.08.422
- 67 Chatelle C, Bodien YG, Carlowicz C, *et al.* Detection and Interpretation of Impossible and Improbable Coma Recovery Scale-Revised Scores. *Arch Phys Med Rehabil* 2016;**97**:1295–300. doi:10.1016/j.apmr.2016.02.009
- 68 Seel RT, Sherer M, Whyte J, *et al.* Assessment Scales for Disorders of Consciousness: Evidence-Based Recommendations for Clinical Practice and Research. *Arch Phys Med Rehabil* 2010;**91**:1795–813. doi:10.1016/j.apmr.2010.07.218

- 69 Godbolt AK, Stenson S, Winberg M, *et al.* Disorders of consciousness: Preliminary data supports added value of extended behavioural assessment. *Brain Inj* 2012;**26**:188–93. doi:10.3109/02699052.2011.648708
- 70 Lovstad M, Frosli KF, Giacino JT, *et al.* Reliability and diagnostic characteristics of the JFK coma recovery scale-revised: exploring the influence of rater's level of experience. *J Head Trauma Rehabil* 2010;**25**:349–56. doi:10.1097/HTR.0b013e3181cec841
- 71 Sattin D, Giovannetti AM, Ciaraffa F, *et al.* Assessment of patients with disorder of consciousness: do different Coma Recovery Scale scoring correlate with different settings? *J Neurol* 2014;**261**:2378–86. doi:10.1007/s00415-014-7478-5
- 72 Heine L, Tillmann B, Hauet M, *et al.* Effects of preference and sensory modality on behavioral reaction in patients with disorders of consciousness. *Brain Inj* Published Online First: 2017. doi:10.1080/02699052.2017.1306108
- 73 Dolce G, Lucca LF, Candelieri A, *et al.* Visual pursuit in the severe disorder of consciousness. *J Neurotrauma* 2011;**28**:1149–54. doi:10.1089/neu.2010.1405
- 74 Dolce G, Quintieri M, Serra S, *et al.* Clinical signs and early prognosis in vegetative state: A decisional tree, data-mining study. *Brain Inj* 2008;**22**:617–23. doi:10.1080/02699050802132503
- 75 Vanhauzenhuysse A, Schnakers C, Brédart S, *et al.* Assessment of visual pursuit in post-comatose states : use a mirror. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;**79**:223. doi:10.1136/jnnp.2007.121624
- 76 Brédart S, Delchambre M, Laureys S. One's own face is hard to ignore. *Q J Exp Psychol* 2006;**59**:46–52. doi:10.1080/17470210500343678
- 77 Cruse D, Fattizzo M, Owen AM, *et al.* Why use a mirror to assess visual pursuit in prolonged disorders of consciousness? Evidence from healthy control participants. *BMC Neurol* 2017;**17**:14. doi:10.1186/s12883-017-0798-1
- 78 Trojano L, Moretta P, Loreto V, *et al.* Quantitative assessment of visual behavior in disorders of consciousness. *J Neurol* 2012;**259**:1888–95. doi:10.1007/s00415-012-6435-4
- 79 Trojano L, Moretta P, Loreto V, *et al.* Affective saliency modifies visual tracking behavior in disorders of consciousness: a quantitative analysis. *J Neurol* 2013;**260**:306–8. doi:10.1007/s00415-012-6717-x
- 80 Hoyoux T, Wannez S, Langohr T, *et al.* A New Computer Vision-based System to Help Clinicians Objectively Assess Visual Pursuit with the Moving Mirror Stimulus for the Diagnosis of Minimally Conscious State. In: *IEEE Winter Conference on*

Applications of Computer Vision (WACV 2016). 2016.

- 81 Wannez S, Heine L, Thonnard M, *et al*. The repetition of behavioral assessments in diagnosis of disorders of consciousness. *Ann Neurol* 2017;**81**:883–9. doi:10.1002/ana.24962
- 82 Wannez S, Gosseries O, Azzolini D, *et al*. Prevalence of coma-recovery scale-revised signs of consciousness in patients in minimally conscious state. *Neuropsychol Rehabil* Published Online First: 2017. doi:10.1080/09602011.2017.1310656
- 83 Piarulli A, Bergamasco M, Thibaut A, *et al*. EEG ultradian rhythmicity differences in disorders of consciousness during wakefulness. *J Neurol* 2016;**263**:1746–60. doi:10.1007/s00415-016-8196-y
- 84 Chatelle C, Schnakers C, Bruno M-A, *et al*. The Sensory Modality Assessment and Rehabilitation Technique (SMART): A behavioral assessment scale for disorders of consciousness [French]. *Rev Neurol (Paris)* 2010;**166**:675–82. doi:10.1016/j.neurol.2010.01.011
- 85 Noé E, Olaya J, Navarro MD, *et al*. Behavioral Recovery in Disorders of Consciousness: A Prospective Study with the Spanish Version of the Coma Recovery Scale-Revised. *Arch Phys Med Rehabil* 2012;**93**:428–433.e12. doi:10.1016/j.apmr.2011.08.048
- 86 Schnakers C, Bessou H, Rubi-Fessen I, *et al*. Impact of Aphasia on Consciousness Assessment: A Cross-Sectional Study. *Neurorehabil Neural Repair* 2015;**29**:41–7. doi:10.1177/1545968314528067
- 87 Monti MM, Vanhaudenhuyse A, Coleman MR, *et al*. Willful Modulation of Brain Activity in Disorders of Consciousness. *N Engl J Med* 2010;**362**:579–89. doi:10.1056/NEJMoa0905370
- 88 Monti MM, Pickard JD, Owen AM. Visual cognition in disorders of consciousness: From V1 to top-down attention. *Hum Brain Mapp* 2013;**34**:1245–53. doi:10.1002/hbm.21507
- 89 Cruse D, Chennu S, Chatelle C, *et al*. Bedside detection of awareness in the vegetative state : a cohort study. *Lancet* 2011;**378**:2088–94. doi:10.1016/S0140-6736(11)61224-5
- 90 Stoll J, Chatelle C, Carter O, *et al*. Pupil responses allow communication in locked-in syndrome patients. *Curr Biol* 2013;**23**:R647–8. doi:10.1016/j.cub.2013.06.011
- 91 Li Y, Pan J, He Y, *et al*. Detecting number processing and mental calculation in patients with disorders of consciousness using a hybrid brain-computer interface

- system. *BMC Neurol* 2015;**15**:259. doi:10.1186/s12883-015-0521-z
- 92 Nakase-Richardson R, Yablon S a, Sherer M, *et al.* Serial yes/no reliability after traumatic brain injury: implications regarding the operational criteria for emergence from the minimally conscious state. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;**79**:216–8. doi:10.1136/jnnp.2007.127795
- 93 Pundole A, Crawford S. The assessment of language and the emergence from disorders of consciousness. *Neuropsychol Rehabil* Published Online First: 2017. doi:10.1080/09602011.2017.1307766
- 94 Di H, Nie Y, Hu X, *et al.* Assessment of visual fixation in vegetative and minimally conscious states. *BMC Neurol* 2014;**14**:147. doi:10.1186/1471-2377-14-147
- 95 Bruno M-A, Vanhaudenhuyse A, Schnakers C, *et al.* Visual fixation in the vegetative state: an observational case series PET study. *BMC Neurol* 2010;**10**:35. doi:10.1186/1471-2377-10-35
- 96 Naro A, Leo A, Buda A, *et al.* Do you see me? The role of visual fixation in chronic disorders of consciousness differential diagnosis. *Brain Res* 2016;**1653**:59–66. doi:10.1016/j.brainres.2016.10.015
- 97 Arbour C, Baril A-A, Westwick HJ, *et al.* Visual Fixation in the ICU: A Strong Predictor of Long-Term Recovery After Moderate-to-Severe Traumatic Brain Injury. *Crit Care Med* 2016;**44**:e1186–93. doi:10.1097/CCM.0000000000001960
- 98 Riganello F, Cortese MD, Dolce G, *et al.* Visual pursuit response in the severe disorder of consciousness: modulation by the central autonomic system and a predictive model. *BMC Neurol* 2013;**13**:164. doi:10.1186/1471-2377-13-164
- 99 Thibaut A, Chatelle C, Wannez S, *et al.* Spasticity in disorders of consciousness: a behavioral study. *Eur J Phys Rehabil Med* 2015;**51**:389–97.
- 100 Thibaut A, Deltombe T, Wannez S, *et al.* Impact of soft splints on upper limb spasticity in chronic patients with disorders of consciousness: A randomized, single-blind, controlled trial. *Brain Inj* 2015;**29**:830–6. doi:10.3109/02699052.2015.1005132
- 101 Thibaut A, Chatelle C, Ziegler E, *et al.* Spasticity after stroke: Physiology, assessment and treatment. *Brain Inj* 2013;**27**:1093–105. doi:10.3109/02699052.2013.804202
- 102 Thonnard* M, Wannez* S, Keen S, *et al.* Detection of visual pursuit in patients in minimally conscious state: A matter of stimuli and visual plane? *Brain Inj* 2014;**28**:1164–70. doi:10.3109/02699052.2014.920521

- 103 Wannez S, Vanhauzenhuysse A, Laureys S, *et al.* Mirror efficiency in the assessment of visual pursuit in patients in minimally conscious state. *Brain Inj.* 2017.doi:10.1080/02699052.2017.1376755
- 104 Wannez S, Hoyoux T, Langohr T, *et al.* Objective assessment of visual pursuit in patients with disorders of consciousness: an exploratory study. *J Neurol* 2017;**264**:928–37. doi:10.1007/s00415-017-8469-0
- 105 Collobert R, Kavukcuoglu K, Farabet C. Torch7: A matlab-like environment for machine learning. In: *BigLearn, NIPS Workshop*. 2011.
- 106 Laureys S, Perrin F, Brédart S. Self-consciousness in non-communicative patients. *Conscious Cogn* 2007;**16**:722–41. doi:10.1016/j.concog.2007.04.004
- 107 Perrin F, Castro M, Tillmann B, *et al.* Promoting the use of personally relevant stimuli for investigating patients with disorders of consciousness. *Front Psychol* 2015;**6**:1102. doi:10.3389/fpsyg.2015.01102
- 108 Devue C, Van der Stigchel S, Brédart S, *et al.* You do not find your own face faster; you just look at it longer. *Cognition* 2009;**111**:114–22. doi:10.1016/j.cognition.2009.01.003
- 109 Cheng L, Gosseries O, Ying L, *et al.* Assessment of localisation to auditory stimulation in post-comatose states: use the patient's own name. *BMC Neurol* 2013;**13**:27. doi:10.1186/1471-2377-13-27
- 110 Bagnato S, Boccagni C, Prestandrea C, *et al.* Autonomic correlates of seeing one's own face in patients with disorders of consciousness. *Neurosci Conscious* 2015;**2015**:niv005. doi:10.1093/nc/niv005
- 111 Devue C, Brédart S. Attention to self-referential stimuli: Can I ignore my own face? *Acta Psychol (Amst)* 2008;**128**:290–7. doi:10.1016/j.actpsy.2008.02.004
- 112 Tamashiro M, Cozzo D, Mattei M, *et al.* Early motor predictors of recovery in patients with severe traumatic brain injury. *Brain Inj* 2012;**26**:921–6. doi:10.3109/02699052.2012.661911
- 113 Bekinschtein T, Coleman MR, Niklison J, *et al.* Can electromyography objectively detect voluntary movement in disorders of consciousness? *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2008;**79**:826–8. doi:10.1136/jnnp.2007.132738
- 114 Habbal D, Gosseries O, Noirhomme Q, *et al.* Volitional electromyographic responses in disorders of consciousness. *Brain Inj* 2014;**28**:1171–9. doi:10.3109/02699052.2014.920519
- 115 Lesenfants D, Habbal D, Chatelle C, *et al.* Electromyographic decoding of

- response to command in disorders of consciousness. *Neurology* 2016;**87**:2099–107. doi:10.1212/WNL.0000000000003333
- 116 Majerus S, Gill-Thwaites H, Andrews K, *et al.* Behavioral evaluation of consciousness in severe brain damage. *Prog Brain Res* 2005;**150**:397–413. doi:10.1016/S0079-6123(05)50028-1
- 117 Gill-Thwaites H. Lotteries, loopholes and luck: Misdiagnosis in the vegetative state patient. *Brain Inj* 2006;**20**:1321–8. doi:10.1080/02699050601081802
- 118 Giacino JT, Schnakers C, Rodriguez-Moreno D, *et al.* Behavioral assessment in patients with disorders of consciousness: gold standard or fool’s gold? *Prog Brain Res* 2009;**177**:33–48. doi:10.1016/S0079-6123(09)17704-X
- 119 Majerus S, Bruno M-A, Schnakers C, *et al.* The problem of aphasia in the assessment of consciousness in brain-damaged patients. *Prog Brain Res* 2009;**177**:49–61. doi:10.1016/S0079-6123(09)17705-1
- 120 Kondziella D, Friberg CK, Frokjaer VG, *et al.* Preserved consciousness in vegetative and minimal conscious states: systematic review and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2015;**0**:1–8. doi:10.1136/jnnp-2015-310958
- 121 Stender J, Gosseries O, Bruno M-A, *et al.* Diagnostic precision of PET imaging and functional MRI in disorders of consciousness: A clinical validation study. *Lancet* 2014;**384**:514–22. doi:10.1016/S0140-6736(14)60042-8
- 122 Bodart O, Gosseries O, Wannez S, *et al.* Measures of metabolism and complexity in the brain of patients with disorders of consciousness. *NeuroImage Clin* 2017;**14**:354–62. doi:10.1016/j.nicl.2017.02.002
- 123 Rosanova M, Gosseries O, Casarotto S, *et al.* Recovery of cortical effective connectivity and recovery of consciousness in vegetative patients. *Brain* 2012;**135**:1308–20. doi:10.1093/brain/awr340
- 124 Casali AG, Gosseries O, Rosanova M, *et al.* A Theoretically Based Index of Consciousness Independent of Sensory Processing and Behavior. *Sci Transl Med* 2013;**5**:198ra105–198ra105. doi:10.1126/scitranslmed.3006294
- 125 Fischer DB, Truog RD. What is a reflex ? A guide for understanding disorders of consciousness. *Neurology* 2015;**85**:543–8. doi:10.1212/WNL.0000000000001748
- 126 Cruse D, Chennu S, Chatelle C, *et al.* Relationship between etiology and covert cognition in the minimally conscious state. *Neurology* 2012;**78**:816–22. doi:doi:10.1212/WNL.0b013e318249f764

- 127 Gosseries O, Zasler ND, Laureys S. Recent advances in disorders of consciousness: Focus on the diagnosis. *Brain Inj* 2014;**28**:1141–50. doi:10.3109/02699052.2014.920522
- 128 Schiff ND. Cognitive Motor Dissociation Following Severe Brain Injuries. *JAMA Neurol* 2015;**72**:1413–5. doi:10.1001/jamaneurol.2015.2899
- 129 Coleman MR, Bekinschtein T, Monti MM, *et al.* A multimodal approach to the assessment of patients with disorders of consciousness. *Prog Brain Res* 2009;**177**:231–48. doi:10.1016/S0079-6123(09)17716-6
- 130 Demertzi A, Vanhaudenhuyse A, Bruno M, *et al.* Is there anybody in there? Detecting awareness in disorders of consciousness. *Expert Rev Neurother* 2008;**8**:1719–30. doi:10.1586/14737175.8.11.1719
- 131 Kotchoubey B, Vogel D, Lang S, *et al.* What kind of consciousness is minimal? *Brain Inj* 2014;**28**:1156–63. doi:10.3109/02699052.2014.920523