

MÉCANISMES DE L'ANESTHÉSIE GÉNÉRALE : apport de l'imagerie fonctionnelle

P. BOVEROUX (1), V. BONHOMME (2), M. KIRSCH (3), Q. NOIRHOMME (4), D. LEDOUX (3), G. HANS (5),
S. LAUREYS (6), A. LUXEN (7), J.F. BRICHANT (8)

RÉSUMÉ : Alors que près de deux siècles d'ignorance séparent les débuts de l'anesthésie de l'époque actuelle quant à la compréhension des mécanismes cérébraux de l'inconscience induite par l'anesthésie générale, l'apport récent de l'imagerie fonctionnelle a permis un bond en avant spectaculaire dans ce domaine. De la même manière, l'étude du fonctionnement cérébral sous anesthésie est un outil majeur de la compréhension des phénomènes conscients. Cette approche est responsable de changements conceptuels dans notre connaissance du fonctionnement cérébral et pourra, à terme, fournir des pistes de nouveaux traitements et applications pratiques. Nous abordons dans cet article ces différents aspects, à la lumière de la littérature la plus récente.

MOTS-CLÉS : *Conscience - Anesthésie générale - Imagerie cérébrale fonctionnelle - Tomographie par émission de positons - Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle*

CONTRIBUTION OF FUNCTIONAL NEUROIMAGING STUDIES TO THE
UNDERSTANDING OF THE MECHANISMS OF GENERAL ANESTHESIA

SUMMARY : Since the early beginning of anesthesia, almost 2 centuries ago, ignorance has prevailed regarding the cerebral mechanisms of the loss of consciousness induced by general anesthesia. The recent contribution of functional brain imaging studies has allowed considerable progress in that domain. Similarly, the study of brain function under general anesthesia is currently a major tool for the understanding of conscious phenomena. This functional approach leads to conceptual changes about the functioning brain and may ultimately provide tracks for new treatments and practical applications. All these aspects are reviewed in this paper, at the light of the most recent literature.

KEYWORDS : *Consciousness - General anesthesia - Functional brain imaging - Positron emission tomography - Functional MRI*

INTRODUCTION

L'affirmation de Voltaire selon laquelle les médecins sont des individus «versant des drogues qu'ils connaissent peu dans un corps qu'ils connaissent encore moins», si peu flatteuse qu'elle apparaisse, contient pourtant une partie de vérité. Le corps médical utilise en effet depuis près de 160 ans des médicaments capables d'induire une perte de conscience réversible chez des patients devant bénéficier d'une intervention chirurgicale. Des milliers d'anesthésies générales sont pratiquées tous les jours dans le monde. Pourtant, les mécanismes par lesquels les agents anesthésiques produisent l'inconscience ne sont pas connus avec précision. La communauté scientifique s'est investie de longue date pour comprendre la façon dont la conscience peut émerger du fonctionnement du cerveau humain (1, 2). L'avènement de l'imagerie fonctionnelle cérébrale a, depuis une dizaine d'années, relancé les progrès dans la compréhension de ces phéno-

mènes, tant en ce qui concerne les mécanismes de la conscience elle-même, que ceux liés à la perte de conscience lors d'une anesthésie (3-6). Cette dernière constitue un outil unique pour la recherche dans le domaine des neurosciences, et plus particulièrement dans le domaine de la compréhension des phénomènes conscients.

L'IMAGERIE FONCTIONNELLE

L'imagerie fonctionnelle cérébrale, qui comprend la tomographie à émission de positons (TEP) et, plus récemment, l'imagerie fonctionnelle par résonance magnétique (IRMf), représente une part importante des outils de recherche en neuroscience (7).

LA TOMOGRAPHIE À ÉMISSION DE POSITONS

La TEP est un examen d'imagerie médicale qui permet de visualiser les activités métaboliques tissulaires, notamment chez les humains. Les images sont obtenues par injection dans l'organisme d'une molécule radioactive marquée par des isotopes du carbone, du fluor ou de l'oxygène et émetteurs de positons. Cette technique permet de localiser, en chaque point d'un organe, une substance marquée par un radioélément administré à un sujet vivant, et de suivre dans le temps l'évolution de cette substance. Elle fournit ainsi une image quantitative du fonctionnement de l'organe étudié, dans différentes conditions. Par exemple, il est possible de comparer les images obtenues au cours d'une

(1) Chef de Clinique Adjoint, (3) Chef de Clinique, Coma Science Group, Centre de Recherches du Cyclotron et Département d'Anesthésie-Réanimation, CHU et Université de Liège.

(2) Chef de Clinique, Professeur de Clinique, (5) Assistant, (8) Chef de Service, Professeur de Clinique, Département d'Anesthésie-Réanimation du CHU de Liège

(4) Ingénieur, (7) Professeur, Directeur du Centre de Recherches du Cyclotron de l'Université de Liège, Coma Science Group

(6) Chef de Clinique, Professeur de Clinique, Directeur de Recherche FNRS, Département de Neurologie du CHU de Liège, Centre de Recherches du Cyclotron de l'Université de Liège, Coma Science Group.

TEP au déoxyglucose marqué avec du fluor 18 (¹⁸F-FDG) durant l'état d'éveil avec celles obtenues dans d'autres conditions, comme, par exemple, au cours d'une anesthésie générale. On peut ensuite comparer la différence de consommation cérébrale de glucose dans ces deux états.

L'IMAGERIE FONCTIONNELLE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE

L'IRMf représente aujourd'hui un outil incontournable d'exploration du cerveau normal ou pathologique. Cette technique est sans danger, pour autant que, du fait de l'utilisation d'aimants très puissants (de 1,5 à 3 teslas), un certain nombre de contre-indications (pacemakers, clips vasculaires intracrâniens ferromagnétiques et corps étrangers ferromagnétiques intraoculaires) soient respectées. Elle connaît un essor considérable, tant dans son utilisation quotidienne en médecine comme aide au diagnostic des maladies, que dans le domaine de la recherche. L'IRMf ouvre de grandes perspectives quant à l'acquisition d'une meilleure connaissance du fonctionnement du cerveau humain.

L'IRMf cérébrale repose sur le principe de l'existence d'une augmentation du flux sanguin dans une zone corticale, dès son implication dans une tâche cognitive, par exemple, pour couvrir l'augmentation des besoins métaboliques liée à l'augmentation d'activité. Vu que la consommation d'oxygène augmente dans une moindre proportion que l'augmentation des apports dans ces mêmes régions, il en résulte un excès d'oxyhémoglobine, qui perturbe les propriétés magnétiques locales et donne lieu à une hyperintensité du signal de résonance magnétique nucléaire. C'est ce que l'on appelle le signal BOLD («Blood Oxygen Level-Dependent signal»). Une soustraction entre une image prise dans un état «activé» et celle prise dans un état de «repos» mettra donc en évidence les zones activées.

Ces deux techniques permettent d'avoir une approche macroscopique, et surtout fonctionnelle, des mécanismes qui sous-tendent la conscience, et d'en identifier les corrélats neuronaux. Plusieurs études réalisées à ce jour en anesthésie nous permettent de mieux comprendre le fonctionnement cérébral. Mais, avant de décrire ces études, nous devons nous arrêter un instant sur les moyens mis à notre disposition pour évaluer le niveau de conscience d'un individu.

MONITORISER LA CONSCIENCE ET LA PROFONDEUR DE L'ANESTHÉSIE

La référence en matière d'évaluation de la conscience est bien entendu l'examen neurologique. La profondeur de l'anesthésie est évaluée depuis près de deux siècles en se basant sur l'observation du patient, et notamment de ses réponses à des stimulations verbales, tactiles, ou douloureuses, ainsi que sur la modification de différents paramètres cliniques et para-cliniques tels que la fréquence respiratoire et cardiaque, la pression artérielle, la présence de larmes, d'une sudation, ou encore le diamètre pupillaire, etc... Ce mode d'évaluation de la profondeur de l'anesthésie est, à l'évidence, peu sensible et peu spécifique.

Grâce aux progrès technologiques, monitoner l'effet de l'anesthésie sur le cerveau est devenu chose plus aisée. Le monitoring de l'électroencéphalogramme (EEG) est l'une des méthodes les plus populaires pour évaluer les effets de l'anesthésie sur le cerveau (8). L'état d'éveil est associé à une activité EEG de haute fréquence à bas voltage, dite désynchronisée ou activité rapide. En revanche, les états tels que le sommeil, le coma ou l'anesthésie sont caractérisés par une activité EEG de basse fréquence à haut voltage, aussi appelée synchronisée ou activité lente.

L'interprétation visuelle des modifications électroencéphalographiques liées à des modifications de la profondeur de l'anesthésie n'est pas aisée. Le développement d'un index de la profondeur de la composante hypnotique de l'anesthésie dérivés de l'EEG a permis de contourner ce problème. L'index bispectral (BIS) en est un exemple. Il réduit le signal EEG complexe, enregistré au niveau du front du patient, à un simple nombre pouvant varier de 100 (éveil) à 0 (EEG isoélectrique sous anesthésie profonde). Ce nombre correspond à la profondeur de la séduction, autrement dit de la composante hypnotique de l'anesthésie. Mais, du fait qu'il s'agit seulement d'un reflet indirect de l'action de l'anesthésie sur le cerveau, le BIS ne devrait pas être considéré, *sensu stricto*, comme un moniteur de la conscience (voir, par exemple, les études de Noirhomme et al. en sommeil (9), de Bonhomme et al. en anesthésie (10-13) ainsi que de Schnakers et al. en coma (14)).

La transition entre les états de conscience et d'inconscience est bien identifiée et clairement évidente au niveau comportemental, alors qu'elle l'est moins au niveau de l'EEG et du métabolisme cérébral. La conscience peut être conservée, même si l'anesthésie induit un important

état de somnolence; par contre, elle disparaît à plus haute dose (15).

LES ÉTATS DE CONSCIENCE ALTÉRÉE

Pour mieux comprendre ce qu'est la conscience, nous devons donc nous intéresser à tous les états de conscience altérée. Ceux-ci peuvent être physiologiques (sommeil profond et paradoxal), pharmacologiques (anesthésie), ou pathologiques (coma et état végétatif) (16).

LA CONSCIENCE DISPARAÎT-ELLE LORSQUE L'ACTIVITÉ CORTICALE GLOBALE CHUTE SOUS UN CERTAIN SEUIL ?

Les études TEP-FDG montrent que le métabolisme global du cerveau en état de sommeil profond (17) chute à 60% des valeurs de l'état d'éveil, alors qu'en état de sommeil paradoxal, le métabolisme se situe presque au niveau de celui de l'état d'éveil (18).

Lors de l'utilisation d'agents anesthésiques tels que le propofol (19), l'halothane (20) ou l'isoflurane (21), dosés de manière à supprimer la réponse des sujets à la commande verbale, le métabolisme cérébral global diminue jusqu'à atteindre 40-50% des valeurs de l'état d'éveil.

Dans les comas pathologiques d'origine traumatique ou ischémique, le métabolisme de la substance grise tombe à 50-70% des valeurs normales (pour revue, voir Laureys et al. (22)). Les patients qui passent de l'état de coma à l'état végétatif gardent une diminution importante de leur métabolisme cérébral, qui avoisine les 40% de celui du sujet normal à l'état d'éveil (13, 23).

Cependant, chez certains patients qui récupèrent de l'état végétatif, le métabolisme global du cerveau ne montre pas de changement significatif (24). Quelques rares cas, mais bien documentés, de patients en état végétatif possèdent même un métabolisme cérébral global proche de la normale (25).

La relation entre le niveau de métabolisme cérébral global et l'état de conscience n'est donc pas absolue. En réalité, il semblerait que l'intégrité de certaines régions du cerveau soit plus importante que celle d'autres régions pour permettre à la conscience d'émerger (Fig. 1).

Y A-T-IL DES RÉSEAUX DE LA CONSCIENCE ?

L'imagerie fonctionnelle cérébrale a permis d'identifier un certain nombre de régions cérébrales spécifiques qui diminuent leur activité dans les états de conscience altérée par rapport aux états de conscience normale. Durant

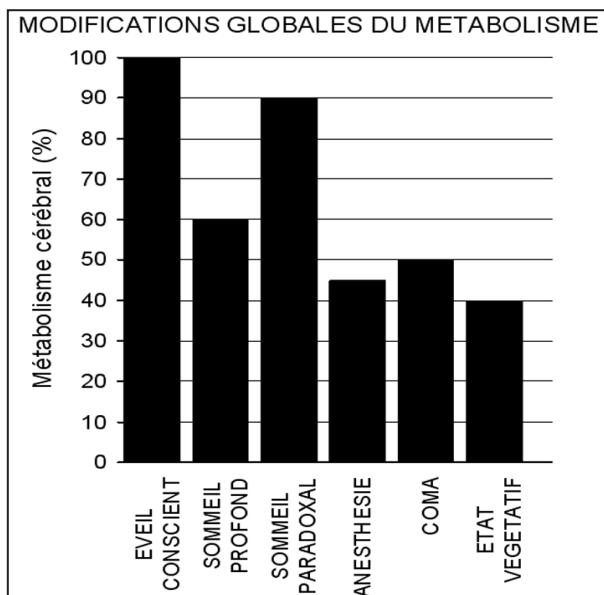


Figure 1. Diminution moyenne du métabolisme cérébral global (en pourcentage des valeurs de l'état d'éveil conscient normal) dans les états de conscience altérée physiologiques (sommeil lent et paradoxal), pharmacologiques (anesthésie générale) et pathologiques (coma et état végétatif) (16).

le sommeil, l'anesthésie et le coma pathologique, un large réseau fronto-pariétal (comprenant des régions frontales latérales bilatérales, des régions pariéto-temporales et pariétales postérieures, le cortex mésiofrontal, cingulaire postérieur et précunéal) est désactivé contrairement aux aires corticales sensorielles primaires (17, 26, 27). Ces aires corticales associatives fronto-pariétales sont maintenant reconnues comme étant activées «par défaut» dans des conditions d'éveil à l'état de repos sans stimulation (voir les études de Boly et al. (28, 29) et de Soddu et al. (30)) et pour être importantes dans diverses fonctions nécessaires à la conscience, à savoir l'attention, la mémoire et le langage (31). Ce réseau fronto-pariétal voit son activité diminuer sous anesthésie induite à l'aide d'agents anesthésiques hypnotiques variés et aux propriétés pharmacologiques et biochimiques diverses tels que le propofol intraveineux (32, 33) ou les dérivés halogénés inhalés (20). Dans le coma pathologique et l'état végétatif d'étiologie variable, ces mêmes régions corticales ont montré un dysfonctionnement (23).

EXISTE-T-IL UN MÉCANISME FINAL COMMUN DE LA PERTE DE CONSCIENCE SOUS ANESTHÉSIE ?

Du fait de l'existence de nombreuses similitudes entre les différents agents anesthésiques hypnotiques quant aux modifications de l'activité cérébrale qu'ils induisent lors de la perte de conscience sous anesthésie, c'est-à-dire non seulement une diminution de l'activité cérébrale globale, mais aussi certains effets régionaux spé-

cifiques dans les régions citées ci-dessus (34), la question de l'existence d'une sorte d'interrupteur de la conscience, actionné par l'anesthésie, a été évoquée par certains. Il a notamment été suggéré un rôle pivot du thalamus, étant donné son implication indiscutable dans la génération de la conscience par l'intermédiaire de ses nombreuses connections réciproques avec le cortex cérébral (35, 36). Les données de plusieurs études humaines en neuroimagerie, dans lesquelles des agents anesthésiques étaient administrés jusqu'à une perte de conscience, ont d'ailleurs révélé que l'activité thalamique est fortement diminuée sous anesthésie (3). L'hypothèse d'un interrupteur thalamique de la conscience («thalamic switch») (34) propose que l'inconscience induite par l'anesthésie soit due à une déconnection fonctionnelle thalamocorticale. D'autres ont proposé que ce rôle d'interrupteur soit joué par le précunéus («parietal switch»), une région cérébrale de plus en plus considérée comme un carrefour fonctionnel majeur des phénomènes conscients (37). Nos études en EEG-TMS (stimulation magnétique transcrânienne couplée à l'enregistrement EEG) en sommeil, coma et anesthésie, en collaboration avec l'équipe de Massimini et al. (38-40), ont permis d'explorer le rôle de la connectivité cortico-corticale dans l'émergence de la conscience humaine (Fig. 2).

Malheureusement, un certain nombre d'arguments ne plaident pas en faveur de ces hypothèses. Il semble que, pour des doses croissantes d'agent anesthésique, l'activité corticale soit la cible privilégiée de leur action sur la conscience, avant les structures sous-corticales comme le thalamus (41). D'autre part, l'inconscience produite par certains agents anesthésiques hypnotiques comme la kétamine est associée à des modifications de l'activité cérébrale radicalement différentes de celles rencontrées avec les autres hypnotiques (42). Enfin, certaines molécules comme les agonistes α_2 -adrénergiques, sont capables d'induire un état de conscience altérée différent de celui rencontré avec les agents hypnotiques plus classiques. Avec les agonistes α_2 -adrénergiques, il est possible d'induire un état clinique de sédation proche de celui du sommeil lent de stade II, avec préservation de certaines fonctions cognitives. Pourtant, comme nous avons pu le démontrer dans une étude TEP, le schéma des régions cérébrales désactivées dans ce cas est très similaire à celui obtenu avec les hypnotiques classiques (43).

Des données récentes suggèrent une autre piste : le mécanisme final commun de la perte de conscience sous anesthésie pourrait être lié à une altération de la connectivité fonctionnelle dans

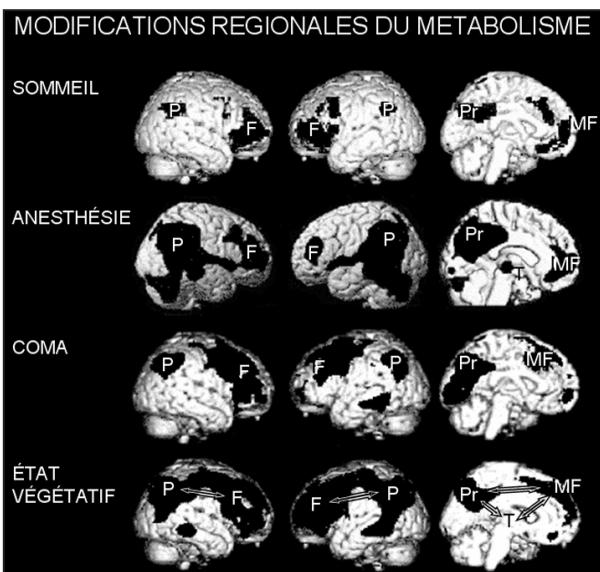


Figure 2. Variation régionale de l'activité cérébrale dans différents états de conscience altérée, soustraite de l'état d'éveil conscient. Le sommeil, l'anesthésie générale, le coma et l'état végétatif montrent tous des diminutions régionales du métabolisme dans le cortex associatif fronto-pariétaire. Cela peut être dû à des déconnexions fonctionnelles soit cortico-corticales ou cortico-thalamo-corticales (schématisées par des flèches dans l'état végétatif). Abréviations : F, préfrontal; MF, mésiofrontal; P, cortex pariétal postérieur; Pr, cortex cingulaire postérieur / précunéus; T, thalamus (16).

les réseaux de la conscience. Si elle se confirme, cette hypothèse pourrait faire le lien entre toutes les observations de modifications fonctionnelles cérébrales des états de conscience altérée par l'anesthésie.

CONCLUSION

L'utilisation de l'outil que représente l'anesthésie dans le domaine des neurosciences cognitives et de la neuroimagerie se révèle être une technique douée d'un très grand potentiel. L'étroite collaboration du département d'Anesthésie-Réanimation du CHU de Liège avec le Centre de Recherches du Cyclotron de l'Université de Liège et, plus particulièrement, le Coma Science Group, permet de combiner l'expertise de ces deux acteurs dans la recherche d'une meilleure compréhension du cerveau humain. Cette approche méthodologique peut changer notre connaissance du fonctionnement cérébral et pourrait fournir des pistes de nouveaux traitements et applications.

REMERCIEMENTS

Nous remercions le Fonds National de la Recherche Scientifique (FNRS), l'Université de Liège, le CHU Sart Tilman et la Commission Européenne (projets MindBridge, DISCOS, CATIA, DECODER), la Fondation Médicale Reine Elisabeth pour leur aide financière. S. Laureys est Maître de Recherches auprès du

FNRS, P. Boveroux est financé par un mandat de recherche clinique du CHU de Liège et par l’Action de Recherche Concertée Belge de la Communauté Française (ARC 06/11-340), D. Ledoux est chercheur clinicien FNRS, Q. Noirhomme est chargé de recherches FNRS.

BIBLIOGRAPHIE

1. Laureys S.— The boundaries of consciousness : *Neurobiology and Neuropathology*. 2005, Oxford. Elsevier. 632.
2. Laureys S, Tononi G.— The Neurology of Consciousness. 2008, New York. Elsevier. 440.
3. Alkire MT, Miller J.— General anesthesia and the neural correlates of consciousness. *Prog Brain Res*, 2005, **150**, 229-244.
4. Franks NP.— General anaesthesia: from molecular targets to neuronal pathways of sleep and arousal. *Nat Rev Neurosci*, 2008, **9**, 370-386.
5. John ER, Prichep LS.— The anesthetic cascade : a theory of how anesthesia suppresses consciousness. *Anesthesiology*, 2005, **102**, 447-471.
6. Mashour GA.— Consciousness unbound: toward a paradigm of general anesthesia. *Anesthesiology*, 2004, **100**, 428-433.
7. Laureys S PP, Goldman S.— Brain imaging, in *Biological Psychiatry*, dBJ D’haenen H, Willner P, John Wiley & Sons Ltd, Editor. 2002, New York. 155-166.
8. Voss L, Sleigh J.— Monitoring consciousness: the current status of EEG-based depth of anaesthesia monitors. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2007, **21**, 313-325.
9. Noirhomme Q, Boly M, Bonhomme V, et al.— Bispectral index correlates with regional cerebral blood flow during sleep in distinct cortical and subcortical structures in humans. *Arch Ital Biol*, 2009, **147**, 51-57.
10. Bonhomme V, Deflandre E, Hans P.— Correlation and agreement between bispectral index and state entropy of the electroencephalogram during propofol anaesthesia. *Br J Anaesth*, 2006, **97**, 340-346.
11. Bonhomme V, Desiron Q, Lemineur T, et al.— Bispectral index profile during carotid cross clamping. *J Neurosurg Anesthesiol*, 2007, **19**, 49-55.
12. Bonhomme V, Llabres V, Dewandre PY, et al.— Combined use of Bispectral Index and A-Line Autoregressive Index to assess anti-nociceptive component of balanced anaesthesia during lumbar arthrodesis. *Br J Anaesth*, 2006, **96**, 353-360.
13. Bonhomme V, Plourde G, Meuret P, et al.— Auditory steady-state response and bispectral index for assessing level of consciousness during propofol sedation and hypnosis. *Anesth Analg*, 2000, **91**, 1398-1403.
14. Schnakers C, Majerus S, Laureys S.— Bispectral analysis of electroencephalogram signals during recovery from coma : preliminary findings. *Neuropsychol Rehabil*, 2005, **15**, 381-388.
15. Alkire MT - Quantitative EEG correlations with brain glucose metabolic rate during anesthesia in volunteers. *Anesthesiology*, 1998, **89**, 323-333.
16. Boveroux P, Bonhomme V, Boly M, et al.— Brain function in physiologically, pharmacologically, and pathologically altered states of consciousness. *Int Anesthesiol Clin*, 2008, **46**, 131-146.
17. Maquet P, Degueldre C, Delfiore G, et al.— Functional neuroanatomy of human slow wave sleep. *J Neurosci*, 1997, **17**, 2807-2812.
18. Maquet P.— Functional neuroimaging of normal human sleep by positron emission tomography. *J Sleep Res*, 2000, **9**, 207-231.
19. Alkire MT, Haier RJ, Barker SJ, et al.— Cerebral metabolism during propofol anesthesia in humans studied with positron emission tomography. *Anesthesiology*, 1995, **82**, 393-403; discussion 327A.
20. Alkire MT, Pomfrett CJ, Haier RJ, et al.— Functional brain imaging during anesthesia in humans: effects of halothane on global and regional cerebral glucose metabolism. *Anesthesiology*, 1999, **90**, 701-709.
21. Alkire MT, Haier RJ, Shah NK, et al.— Positron emission tomography study of regional cerebral metabolism in humans during isoflurane anesthesia. *Anesthesiology*, 1997, **86**, 549-557.
22. Laureys S, Owen AM, Schiff ND.— Brain function in coma, vegetative state, and related disorders. *Lancet Neurol*, 2004, **3**, 537-546.
23. Laureys S, Goldman S, Phillips C, et al.— Impaired effective cortical connectivity in vegetative state : preliminary investigation using PET. *Neuroimage*, 1999, **9**, 377-382.
24. Laureys S, Lemaire C, Maquet P, et al.— Cerebral metabolism during vegetative state and after recovery to consciousness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999, **67**, 121.
25. Schiff ND, Ribary U, Moreno DR, et al.— Residual cerebral activity and behavioural fragments can remain in the persistently vegetative brain. *Brain*, 2002, **125**, 1210-1234.
26. Maquet P, Peters J, Aerts J, et al.— Functional neuroanatomy of human rapid-eye-movement sleep and dreaming. *Nature*, 1996, **383**, 163-166.
27. Bonhomme V, Fiset P, Meuret P, et al.— Propofol anaesthesia and cerebral blood flow changes elicited by vibrotactile stimulation : a positron emission tomography study. *J Neurophysiol*, 2001, **85**, 1299-1308.
28. Boly M, Phillips C, Balteau E, et al.— Consciousness and cerebral baseline activity fluctuations. *Hum Brain Mapp*, 2008, **29**, 868-874.
29. Boly M, Phillips C, Tshibanda L, et al.— Intrinsic brain activity in altered states of consciousness: how conscious is the default mode of brain function? *Ann NY Acad Sci*, 2008, **1129**, 119-129.
30. Soddu A, Boly M, Nir Y, et al.— Reaching across the abyss: recent advances in functional magnetic resonance imaging and their potential relevance to disorders of consciousness, in *Prog Brain Res*, L S, Ed. 2009, Elsevier, 261-274.
31. Baars BJ, Ramsoy TZ, Laureys S.— Brain, conscious experience and the observing self. *Trends Neurosci*, 2003, **26**, 671-675.
32. Fiset P, Paus T, Dalozze T, et al.— Brain mechanisms of propofol-induced loss of consciousness in humans : a positron emission tomographic study. *J Neurosci*, 1999, **19**, 5506-5513.
33. Kaisti KK, Langsjo JW, Aalto S, et al.— Effects of sevoflurane, propofol, and adjunct nitrous oxide on regional cerebral blood flow, oxygen consumption, and blood volume in humans. *Anesthesiology*, 2003, **99**, 603-613.

34. Alkire MT, Haier RJ, Fallon JH.— Toward a unified theory of narcosis: brain imaging evidence for a thalamocortical switch as the neurophysiologic basis of anesthetic-induced unconsciousness. *Conscious Cogn*, 2000, **9**, 370-386.
35. Tononi G.— An information integration theory of consciousness. *BMC Neurosci*, 2004, **5**, 42.
36. Laureys S, Faymonville ME, Moonen G, et al.— PET scanning and neuronal loss in acute vegetative state. *Lancet*, 2000, **355**, 1825-1826; author reply 1827.
37. Cavanna AE, Trimble MR.— The precuneus : a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain*, 2006, **129**, 564-583.
38. Massimini M, Ferrarelli F, Esser SK, et al.— Triggering sleep slow waves by transcranial magnetic stimulation. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2007, **104**, 8496-8501.
39. Massimini M, Ferrarelli F, Huber R, et al.— Breakdown of cortical effective connectivity during sleep. *Science*, 2005, **309**, 2228-2232.
40. Massimini M, Tononi G, Huber R.— Slow waves, synaptic plasticity and information processing : insights from transcranial magnetic stimulation and high-density EEG experiments. *Eur J Neurosci*, 2009, **29**, 1761-1770.
41. Velly LJ, Rey MF, Bruder NJ, et al.— Differential dynamic of action on cortical and subcortical structures of anesthetic agents during induction of anesthesia. *Anesthesiology*, 2007, **107**, 202-212.
42. Sprenger T, Valet M, Woltmann R, et al.— Imaging pain modulation by subanesthetic S-(+)-ketamine. *Anesth Analg*, 2006, **103**, 729-737.
43. Bonhomme V, Maquet P, Phillips C, et al.— The effect of clonidine infusion on distribution of regional cerebral blood flow in volunteers. *Anesth Analg*, 2008, **106**, 899-909, table of contents.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Dr P. Boveroux, Coma Science Group, Centre de Recherche du Cyclotron et Département d'Anesthésie-Réanimation, CHU et Université de Liège, Domaine Universitaire du Sart-Tilman B35, 4000 Liège, Belgique.
Email : Pierre.Boveroux@chu.ulg.ac.be