



6. LES AIRES CÉRÉBRALES activées par des hallucinations visuelles ont été enregistrées. Des personnes ayant des hallucinations visuelles décrivent leurs hallucinations (à gauche, pour



ce patient) pendant l'examen. On constate que les hallucinations colorées activent les mêmes aires cérébrales que celles qu'activent certains mots «colorés» chez les synesthètes.

Synesthésies et qualia

L'attribution d'états conscients à des substrats biologiques déterminés reste débattue. Au fil de l'évolution, le cerveau des hominidés s'est développé et le nombre des états conscients n'a cessé d'augmenter. Cependant, l'étude des synesthésies révèle que la sélection des qualia pourrait être distincte de celle des fonctions comportementales. En effet, quel est l'avantage évolutionniste procuré par l'effet fausse-couleur? La compréhension du langage a manifestement un rôle important pour la survie, de même que la vision des couleurs, mais on ne voit aucune explication naturelle au fait qu'un lien neuronal relie la perception de couleurs déclenchée à des mots : une telle disposition est, au mieux, fonctionnellement neutre, et dans le cas de l'effet fausse-couleur, désavantageuse. Peut-être les effets néfastes d'une éventuelle mutation génétique, cause des couleurs perçues par la voie auditive, n'ont-ils pas encore eu le temps de provoquer une sélection quelconque. Dans ce cas, les qualia et les fonctions organiques connaîtraient chacun leur propre dynamique évolutive.

Cette conclusion ne saurait être remise en cause par un caractère illusoire de la perception synesthétique. On admet en effet que les couleurs,

en tant que telles, ne sont pas des propriétés des objets perçus comme colorés : c'est la réflexion de la lumière incidente sur leur surface qui leur confère leur couleur. Il n'y a qu'une corrélation entre ces réflexions lumineuses – mesurées sur les surfaces ou traitées par le cerveau – et les impressions conscientes (les qualia) qu'en a l'individu. Ainsi, «entendre» les couleurs n'est pas plus absurde que de les «voir». En toute logique, les synesthètes entendant des couleurs n'en sont peut-être qu'à la première étape d'une voie évolutive qui pourrait mener à l'attribution de qualia de couleurs à des mots (si cette voie n'était déjà empruntée par le système visuel).

L'étude des synesthésies souligne que la recherche sur les liens entre cerveau et états conscients peut être menée de façon concrète en laboratoire, et pas seulement au travers d'expériences de pensée. Elle révèle surtout que les états conscients ont vraisemblablement leur existence et leur dynamique évolutive propre, souvent reliées à l'évolution des fonctions de l'organisme, mais pas par des liens nécessaires ou immuables. Le monde des qualia, ébranlé par le petit talon d'Achille qu'est la synesthésie, pourrait offrir aux chercheurs une nouvelle *terra incognita* dont l'exploration ne fait que commencer.

Jeffrey GRAY est professeur à l'Institut de Psychiatrie de Londres.

D. FFYTCHÉ *et al.*, *The anatomy of conscious vision: an fMRI study of visual hallucinations*, in *Nature Neuroscience*, vol. 1, pp. 738-742, 1998.

J. GRAY *et al.*, *Implications of Synaesthesia for Functionalism: Theory and Experiments*, *Journal of Consciousness Studies*, 2003, sous presse.

V. RAMACHANDRAN *et* E. Hubbard, *Synaesthesia - A Window into Perception, Thought and Language*, in *Journal of Consciousness Studies*, vol. 8 (12), pp. 3-34, 2001.

J. NUNN *et al.*, *Functional magnetic resonance imaging of synesthesia: activation of V4/V8 by spoken words*, in *Nature Neuroscience*, vol. 5, pp. 371-375, 2002.

R. E. CYTOWIC, *Synesthesia: A Union of the Senses*, deuxième édition, MIT Press, Cambridge Mass, 2002.

Quelle conscience durant le coma?

STEVEN LAUREYS • MARIE-ÉLISABETH FAYMONVILLE • PIERRE MAQUET

*Comment déterminer l'état de conscience d'une personne dans le coma ?
Les méthodes d'imagerie aident les médecins à évaluer les divers degrés
de conscience des personnes ayant subi une grave lésion cérébrale.*

Parce que la médecine et, notamment, la réanimation et les soins intensifs ont progressé, le nombre de personnes qui survivent à une lésion cérébrale grave ne cesse d'augmenter. Certaines d'entre elles sortent du coma en quelques jours ; pour d'autres, les mécanismes de réparation sont beaucoup plus longs, et ces personnes traversent différentes phases avant de récupérer, partiellement ou totalement, leur état de conscience. D'autres enfin perdent définitivement toute activité cérébrale : c'est la mort cérébrale. Les médecins réanimateurs savent combien il est difficile de reconnaître sans ambiguïté les signes d'une perception ou d'une action consciente chez des personnes plongées dans le coma, cette difficulté se traduisant par de fréquents diagnostics erronés. On sait mal évaluer objectivement les fonctions cérébrales résiduelles après une lésion grave du cerveau, parce que les réactions motrices, qui permettent de communiquer, sont souvent, elles aussi, perturbées. De surcroît, la conscience n'est pas un phénomène de tout ou rien, mais plutôt un continuum d'états.

Comment évaluer l'état de conscience (ou d'absence de conscience) chez une personne autre que soi ? Sur quels critères pouvons-nous définir la conscience d'après un examen clinique ? Peut-on relier des états de conscience particuliers à des signes cliniques spécifiques dus à des lésions cérébrales graves ? Quel est l'apport des méthodes d'imagerie, telle la tomographie par émission de positons, lorsque l'on cherche à relier une lésion anatomique au trouble fonctionnel observé ? Les personnes ayant subi une lésion cérébrale grave peuvent être dans le coma profond, c'est-à-dire ni éveillées ni conscientes ; dans un état dit végétatif, c'est-à-dire éveillées, mais sans conscience ; dans un état de conscience minimale, c'est-à-dire éveillées et présentant des accès transitoires d'ébauches de conscience ; elles peuvent aussi présenter un syndrome dit *locked-in*, c'est-à-dire éveillées et conscientes, mais totalement paralysées. Enfin, elles peuvent être dans un état de mort cérébrale, c'est-à-dire de coma irréversible.

Nous examinerons ces cinq stades. Après en avoir donné la définition clinique, nous étudierons le fonctionnement du cerveau dans chacun de ces états. Nous nous intéresserons surtout aux personnes en état végétatif, parce qu'elles posent un important problème médical, en termes de diagnostic, de pronostic, de traitement et de soins quoti-

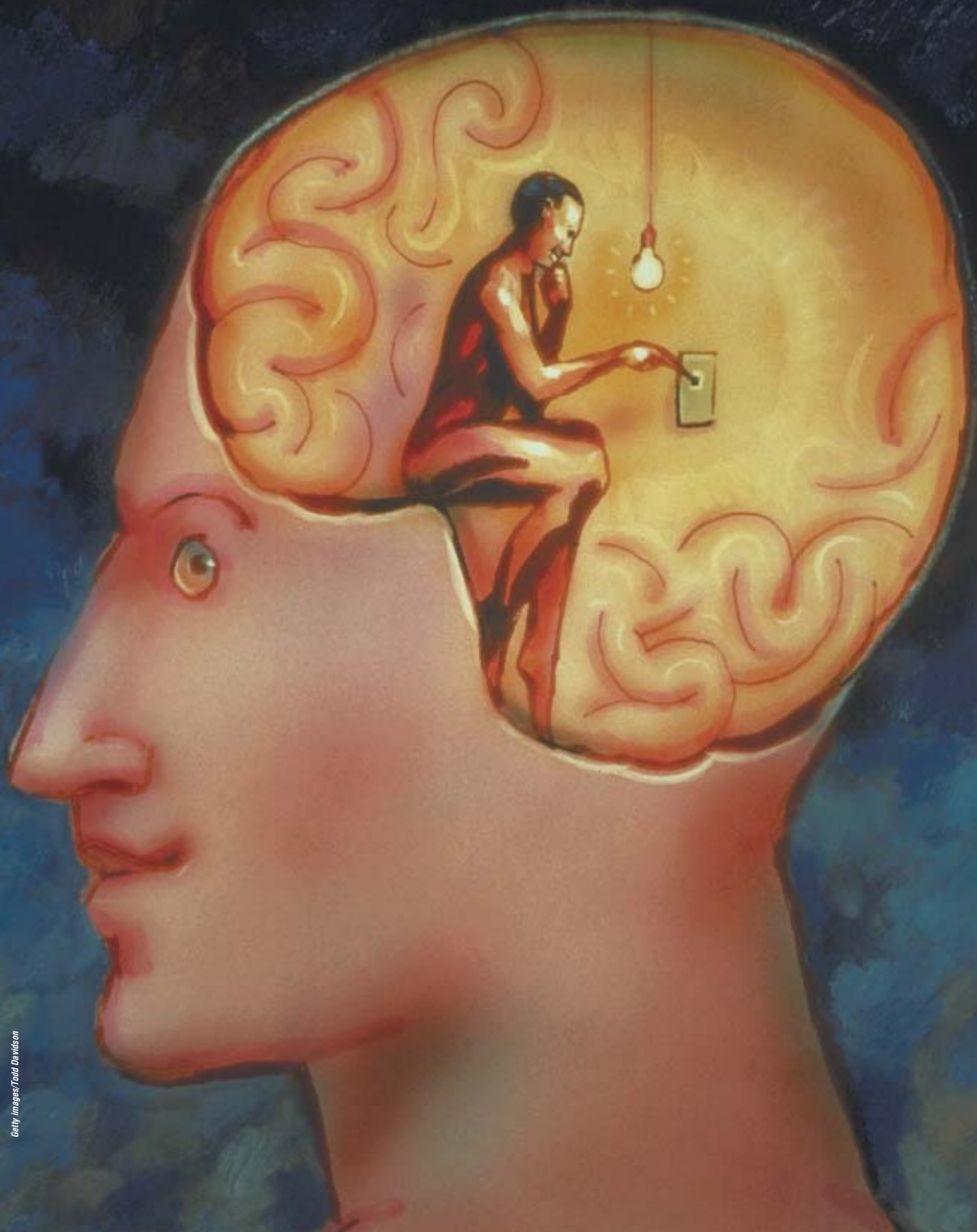
diens, et parce qu'elles permettent d'étudier la conscience humaine et d'identifier les supports neuronaux de la conscience ; chez les personnes en état végétatif, la conscience est abolie, mais contrairement aux patients dans le coma, elles sont éveillées.

Connaissance de soi et conscience du monde

Le mot conscience vient du latin *conscio*, formé de *cum* (avec) et de *scio* (je sais). Cette racine latine fait référence à un savoir que l'on partage avec quelqu'un d'autre. La conscience serait la connaissance de soi et de son environnement. On parle de conscience de soi quand des stimulus ont un impact direct sur soi (avoir conscience du siège sur lequel on est assis) ; on parle aussi d'« idée de soi » (se reconnaître dans un miroir). Chez l'homme, cette conscience de soi apparaît vers l'âge de 15 mois. Elle se manifeste aussi chez certains animaux tels le chimpanzé et le dauphin, par exemple. La « conscience de la conscience de soi », c'est-à-dire la connaissance de soi en tant que personne dans un environnement social ou culturel, émergerait vers quatre ans. Pour le clinicien, la conscience nécessite à la fois l'éveil et la perception du monde extérieur (voir la figure 3).

Tout comme la conscience, qui représente un continuum d'états, l'éveil présente un continuum de comportements, du sommeil profond à l'éveil total. De surcroît, ce n'est pas non plus un mécanisme de tout ou rien : même durant le sommeil, nous restons sensibles au monde environnant et une stimulation extérieure intense, inattendue ou nouvelle peut nous éveiller : même durant le sommeil, la vigilance subsiste. Un patient est considéré en état d'éveil quand il ouvre spontanément les yeux pendant des périodes prolongées (plus d'une dizaine de minutes).

1. LES PERSONNES ayant une lésion cérébrale grave présentent différents états de conscience : certaines sont éveillées, mais sans conscience ; certaines semblent dormir et ne réagissent pas au monde ; certaines ont de brèves phases d'éveil où l'on peut détecter quelques réactions intentionnelles ; d'autres encore sont parfaitement conscientes, mais ne peuvent communiquer, car leur corps est totalement immobile. Les progrès réalisés dans l'identification des états de conscience de ces patients devraient aider les médecins à poser leur diagnostic. Un patient dans le coma peut recouvrer la conscience, comme si « quelqu'un » avait allumé la lumière dans le cerveau endormi, rétablissant le fonctionnement des connexions cérébrales.



Face à un malade ayant une lésion cérébrale grave (quel que soit le stade), on doit évaluer ses possibilités de percevoir le monde extérieur et sa volonté d'interagir avec lui : en un mot, on doit évaluer sa conscience perceptive. On y parvient en faisant des examens approfondis et répétés de sa capacité à formuler des réponses reproductibles, volontaires, adaptées et prolongées à des stimulus auditifs, tactiles, visuels.

Le coma

Le coma se caractérise par une absence d'éveil et, par conséquent, de la conscience. C'est un état où la personne ne se réveille pas lorsqu'elle est stimulée ; elle est étendue, les yeux fermés, insensible à elle-même et à son environnement. Le patient en état de coma ne présente pas les cycles d'éveil suivis de périodes de sommeil ; seule l'activité réflexe subsiste. Normalement la formation réticulée (voir la figure 2) a une fonction activatrice : elle « bombarde » le cortex d'informations qui maintiennent éveillé. Durant le coma, la formation réticulée ne remplit plus son rôle. La question se pose alors : comment peut-on distinguer une syncope, une commotion, une perte de conscience temporaire et un coma ? Ce dernier n'est établi que si la perte de conscience dure plus d'une heure. Généralement, les personnes qui sont dans le coma commencent à se réveiller et à récupérer en deux à quatre semaines au maximum, sinon elles entrent dans un état végétatif ou dans un état de conscience minimale.

Le coma résulte de lésions diffuses du cortex des deux hémisphères ou de la substance blanche ; elles-mêmes résultent de lésions de neurones ou d'axones (les longs prolongements des neurones), ou de lésions du tronc cérébral qui perturbent le système d'activation de la formation réticulée. Avec la tomographie par émission de positons, on évalue le niveau d'activité du cerveau en suivant sa consommation de glucose. Ainsi, on a observé que le métabolisme global du glucose dans la substance grise de personnes dans le coma à la suite d'un traumatisme ou d'un accident vasculaire cérébral est réduit de 40 à 50 pour cent. Chez les personnes qui récupèrent d'un coma dû à un manque d'oxygène (une anoxie), le métabolisme cérébral reste souvent inférieur de 25 pour cent à la normale. Aujourd'hui, on sait que le cerveau des personnes dans le coma fonctionne « au ralenti », mais on ne sait pas déduire l'évolution de l'état d'un patient de la consommation de glucose de son cerveau.

Toutefois, une diminution globale du métabolisme cérébral n'est pas spécifique du coma ; elle accompagne aussi l'anesthésie durant laquelle le métabolisme cérébral diminue parfois de 70 pour cent (par exemple lors d'une anesthésie au propofol). Enfin, on constate également une diminution relativement importante du métabolisme cérébral durant certaines phases du sommeil : les phases de sommeil lent (par opposition au sommeil paradoxal, celui où surviennent les rêves). Le métabolisme est parfois réduit de 60 pour cent. Ainsi un métabolisme bas n'est pas nécessairement irréversible : après avoir dormi, on se réveille !

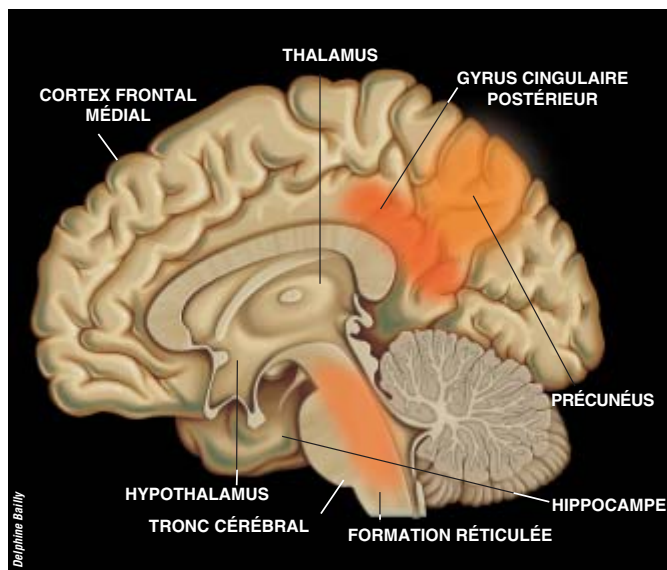
Le terme d'état de conscience minimale est utilisé pour décrire les personnes incapables de suivre des instructions de façon reproductible ou de communiquer ; toutefois, elles présentent des comportements fugaces, mais reproductibles, témoignant d'une conscience de soi ou de l'environnement. Ces personnes peuvent, par exemple, fixer un objet de façon reproductible, manifester des compor-

tements émotionnels ou moteurs qui sont déclenchés par des stimulus particuliers. Ainsi, elles peuvent se mettre à pleurer en entendant la voix d'un proche, obéir à un ordre, manipuler un objet, émettre un son ou encore faire un geste signifiant oui ou non.

État de conscience minimale et syndrome *locked-in*

Une des difficultés des médecins, comme nous l'avons évoqué, consiste à évaluer le degré de conscience de patients en état de coma. Les critères définissant la conscience minimale ayant été établis récemment, la neuropathologie est mal décrite et les images fonctionnelles sont rares. Le mutisme résulte généralement de lésions bilatérales du cortex frontal médial. L'inertie globale semble résulter d'une activation corticale inadéquate due à des anomalies des circuits reliant la formation réticulée et le cortex, ainsi que la formation réticulée et le système limbique.

Le tableau clinique de l'état de conscience minimale diffère de celui du syndrome *locked-in*, terme introduit en 1966, par Fred Plum et Jérôme Posner, de l'Université de New York, pour décrire les personnes paraplégiques (qui ne peuvent bouger les membres) et celles qui ne peuvent bouger ni la bouche ni la face. Contrairement à l'état de conscience minimale, la cognition est bien préservée dans le syndrome. La première description du syndrome *locked-in* est donnée dans *le Comte de Monte-Cristo*, publié par Alexandre Dumas en 1844 : à la suite d'un accident vasculaire cérébral, Noirtier de Villefort, le père d'un des comploteurs que recherche le Comte de Monte-Cristo pour se venger, ne peut plus communiquer qu'en clignant des yeux : « Monsieur Noirtier, immobile comme un cadavre, regardait avec ses yeux intelligents et vifs ses enfants, dont la cérémonieuse révérence lui annonçait quelque démarche officielle inattendue. La

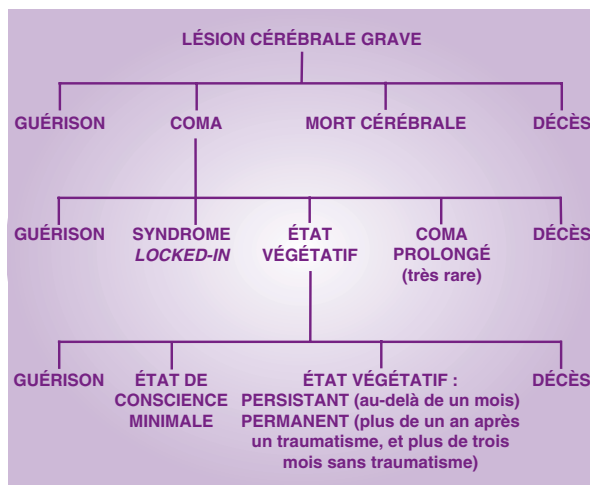


2. LES ZONES ESSENTIELLES pour la conscience sont la formation réticulée et le thalamus, ainsi que le cortex associatif, dont on a représenté le cortex frontal médial, le gyrus cingulaire postérieur et le précunéus. Les aires perturbées sont, dans le coma, la formation réticulée ou l'ensemble du cortex ; dans l'état végétatif, le cortex associatif ; dans l'état de conscience minimale, essentiellement le cortex frontal médial ; dans le syndrome *locked-in*, une partie du tronc cérébral.

vue et l'ouïe étaient les deux seuls sens qui animassent encore, comme deux étincelles, cette matière humaine déjà aux trois quarts façonnée pour la tombe. [...] Certes, le geste du bras, le son de la voix, l'attitude du corps manquaient, mais cet œil puissant suppléait à tout : il commandait avec les yeux ; il remerciait avec les yeux ; c'était un cadavre avec des yeux vivants, et rien n'était plus effrayant parfois que ce visage de marbre au haut duquel s'allumait une colère ou luisait une joie. Trois personnages seulement savaient comprendre ce langage du pauvre paralytique. [...] Valentine alla chercher un dictionnaire qu'elle posa sur un pupitre devant Noirtier ; elle l'ouvrit, et quand elle eut vu le regard du vieillard fixé sur les feuilles, son doigt parcouru vivement du haut en bas les colonnes. Au mot notaire, Noirtier fit signe de s'arrêter.»

En 1868, Émile Zola publia *Thérèse Raquin* : paralysée, elle parlait avec ses yeux, et les autres devaient deviner ce qu'elle voulait dire. À l'époque, ces deux personnages, atteints d'une lésion du tronc cérébral d'origine vasculaire, cause de la paralysie, n'auraient probablement pas survécu longtemps. Aujourd'hui, grâce aux progrès de la médecine, les patients ayant un syndrome *locked-in* peuvent survivre longtemps (une personne vit encore 28 ans après la lésion). Récemment deux auteurs français, atteints de ce syndrome, ont apporté leur témoignage : Jean-Dominique Bauby a écrit, lettre par lettre, grâce aux infimes mouvements d'une de ses paupières *Le scaphandre et le papillon*. Philippe Vigand a écrit à l'aide d'un ordinateur et d'une caméra qui détectait le mouvement de ses yeux, *Putain de silence*.

En apparence, une personne ayant un syndrome *locked-in* ressemble à une personne en état végétatif ou en état de conscience minimale : les patients ne tiennent pas de propos cohérents et ne font pas de mouvements coordonnés. Pourtant, la conscience, les mouvements verticaux des yeux et les battements de paupières sont intacts, parce que le mésencéphale postérieur est préservé, permettant au patient

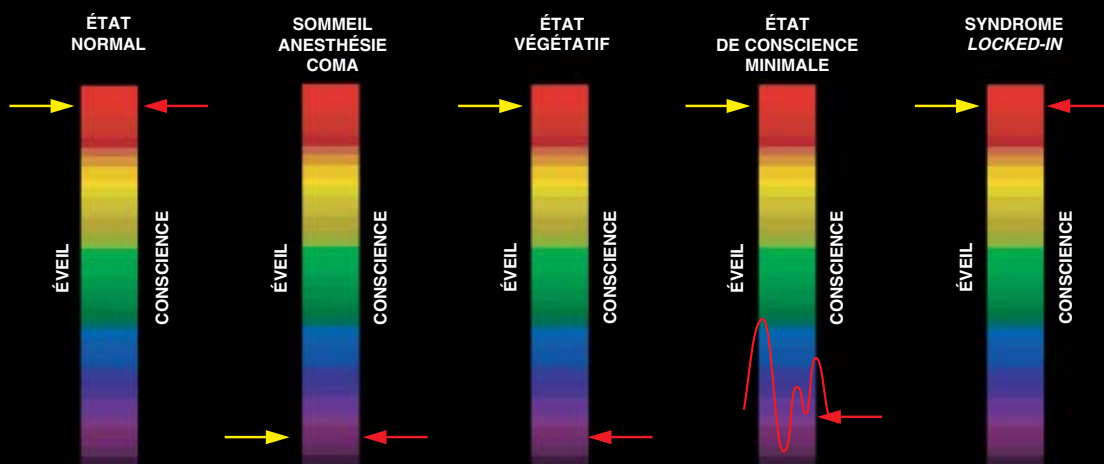


4. CONSÉQUENCES POSSIBLES d'une lésion cérébrale grave.

de suivre des ordres et de répondre à un interlocuteur. Le syndrome *locked-in* peut être dû à des anomalies des nerfs moteurs périphériques ou à une paralysie résultant de l'administration d'agents bloquant l'activité neuromusculaire, par exemple, lors d'une anesthésie inadaptée. Dans ce cas, le patient ne s'endort pas, mais il est paralysé par les substances administrées : il est conscient de tout ce qui se passe autour de lui, mais ne peut le signaler à l'anesthésiste.

Insistons sur le fait que nous avons constaté à de nombreuses reprises que les personnes ayant un syndrome *locked-in* témoignent d'une grande volonté de vivre et d'être réanimées si nécessaire, bien qu'elles soient conscientes du caractère souvent irréversible de leur atteinte.

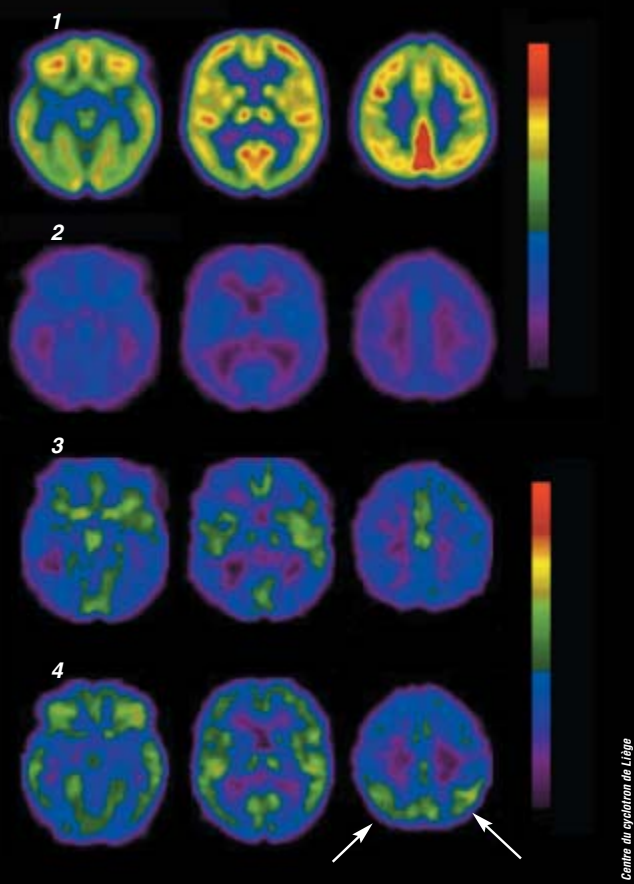
Généralement, l'imagerie par résonance magnétique montre des lésions isolées dues à un accident vasculaire, à



3. L'ÉTAT DE CONSCIENCE nécessite la coexistence de deux composantes, l'éveil et la conscience de soi et du monde extérieur. Sur une échelle arbitraire, on a indiqué l'état d'éveil, maximal en haut et minimal en bas, et l'état de conscience, maximal en haut et minimal en bas. Dans un état d'éveil normal, les deux composantes sont maximales : la personne est consciente. Chez une personne endormie (en phase de sommeil lent), anesthésiée ou dans le coma, aucune de ces

deux composantes n'est présente : la personne n'est pas consciente. Dans l'état végétatif, la personne est éveillée, mais n'a aucune conscience de soi ni de son environnement. Une personne dans un état de conscience minimale est éveillée et présente parfois des signes fugaces d'actions conscientes. Enfin, une personne ayant un syndrome *locked-in* est éveillée, parfaitement consciente, mais, comme elle est paralysée, elle communique très difficilement avec son entourage.

un traumatisme, à une hémorragie ou à une tumeur, lésions situées dans la portion ventrale du pont du tronc cérébral. Notons que l'électroencéphalogramme ne permet pas de distinguer de façon fiable un syndrome *locked-in* et un état végétatif. La tomographie par émission de positons a montré que le métabolisme cérébral des patients ayant un syndrome *locked-in* est supérieur à celui des patients en état végétatif. Qui plus est, nous avons étudié deux cas de syndrome *locked-in*, où le métabolisme du glucose dans la substance grise au-dessus du cervelet était identique à celui des sujets sains. Ce résultat confirme, s'il en était besoin, la situation terrible de ces personnes ayant une conscience intacte de soi et du monde environnant et prisonnières d'un corps immobile. Chez toutes les personnes ayant un syndrome *locked-in* et pour lesquelles nous avons réalisé une tomographie par émission de positons, nous avons constaté que le traitement sensoriel et le traitement cognitif sont intacts.



5. LA CONSOMMATION du glucose indique l'état d'activation du cerveau. Le métabolisme est faible dans les zones sombres et bleues et élevé dans les zones jaunes et rouges. Les images de ce métabolisme ont été obtenues en moyennant les images obtenues chez 50 personnes saines (1) et chez 20 personnes en état végétatif (2). On constate une diminution du métabolisme de l'ordre de 60 pour cent chez les personnes en état végétatif. On observe la récupération de ces personnes en suivant le métabolisme du glucose. Certains patients en état végétatif récupèrent. Leur métabolisme cérébral augmente. Chez un patient (3 et 4), le retour à la conscience a été observé au moment où l'on a constaté une augmentation du métabolisme dans le cortex pariétal associatif (flèches).

La mort cérébrale

Aujourd'hui, on admet généralement que la mort cérébrale signe le décès. Plusieurs pays ont émis des recommandations pour le diagnostic de la mort cérébrale, nécessaire pour que l'on puisse prélever des organes qui seront greffés sur des receveurs en attente d'organes. Toutefois, les critères admis diffèrent d'un pays à l'autre. Certains ne considèrent que la mort du tronc cérébral, d'autres considèrent que l'on doit enregistrer la mort du cerveau entier, pas seulement celle du tronc cérébral. Pourquoi ces critères varient-ils alors que les signes cliniques de la mort cérébrale sont universellement admis : perte de tous les réflexes et notamment des mouvements spontanés des muscles de la respiration, entraînant une apnée, chez les personnes plongées dans un coma irréversible. Les différences viennent des méthodes utilisées pour confirmer ces signes cliniques.

Beaucoup recommandent d'utiliser l'électroencéphalogramme, qui doit indiquer un «silence cortical» total. D'autres tests neurophysiologiques, notamment des mesures du flux sanguin, sont demandés dans certains pays pour confirmer que le cerveau a cessé d'être irrigué. Les diverses méthodes d'imagerie fonctionnelle montrent des «crânes vides» confirmant la mort de tout le cerveau.

Un coma, les yeux ouverts

Après avoir passé en revue ces différents états de coma, nous allons examiner plus en détail l'état végétatif. En 1972, Brian Jennet, à Glasgow, et F. Plum ont défini l'état végétatif comme un état d'éveil dépourvu de perception ; on qualifie parfois de «zombies» ces patients inconscients qui ont les yeux grands ouverts. Quiconque vit «physiquement» tout en étant privé d'activité intellectuelle ou d'interactions sociales est dans un état végétatif. Le corps est capable de se développer et de fonctionner, mais les sensations et les pensées en sont absentes. Qui plus est, un état végétatif peut être persistant ou permanent : il est persistant quand il dure plus de un mois après un traumatisme grave ou après une lésion cérébrale non traumatique, mais il n'est pas nécessairement irréversible. Au contraire, on déclare une personne en état végétatif permanent quand on pense qu'elle n'en sortira pas. On considère généralement qu'un coma végétatif est irréversible s'il dure plus de 3 mois après une lésion non traumatique et s'il dure plus de 12 mois après une lésion traumatique. Pourtant, même après de si longues périodes, certains patients, exceptionnellement, peuvent récupérer.

Les patients en état végétatif conservent leurs réflexes, respirent spontanément et ouvrent les yeux. Quand ils semblent éveillés, ils bougent les yeux et, parfois, ont des mouvements désordonnés du tronc et des membres. À d'autres moments, ils ont les yeux fermés et semblent dormir. Ils peuvent être éveillés par des stimulus douloureux ou sonores, par exemple : ils ouvrent les yeux, leurs rythmes respiratoire et cardiaque s'accroissent, la pression sanguine augmente et, parfois, ils grimacent ou remuent. Plusieurs réflexes sont souvent conservés : le réflexe pupillaire (la pupille se contracte sous l'effet d'une lumière intense), le réflexe cornéen (la paupière se ferme quand on touche la cornée), le réflexe de haut-le-cœur quand on met un doigt dans la gorge, par exemple. Les personnes en état végétatif peuvent présenter toute une série de mouvements spontanés : elles mâchent,

grincement des dents ou déglutissent. Elles peuvent sembler en colère, pleurer, grogner, gémir, crier ou encore sourire, mais elles réagissent ainsi sans raison, sans relation avec une stimulation qui aurait pu provoquer ces réactions.

On observe de telles réactions chez un autre type de patients, qui sont éveillés, mais sans conscience perceptive : les enfants nés sans encéphale. On considère que l'origine du trouble est sous-corticale. Doit-on remettre en question le diagnostic d'état végétatif quand la personne est partiellement capable de suivre un objet que l'on déplace devant elle, quand elle peut fixer un objet ou réagir à un geste menaçant ? La capacité de suivre un objet du regard est l'un des tout premiers – et des plus fréquents – signes cliniques observés quand les patients passent d'un état végétatif à un état conscient. Pour être sûr que le patient est toujours en état végétatif, on doit s'assurer de l'absence totale de tout signe de perception consciente ou d'action délibérée. Le diagnostic doit impérativement être revu dès que l'on a l'impression d'une tentative de communication, d'une réponse cohérente à une commande ou d'un mouvement fait à dessein.

État végétatif et conscience

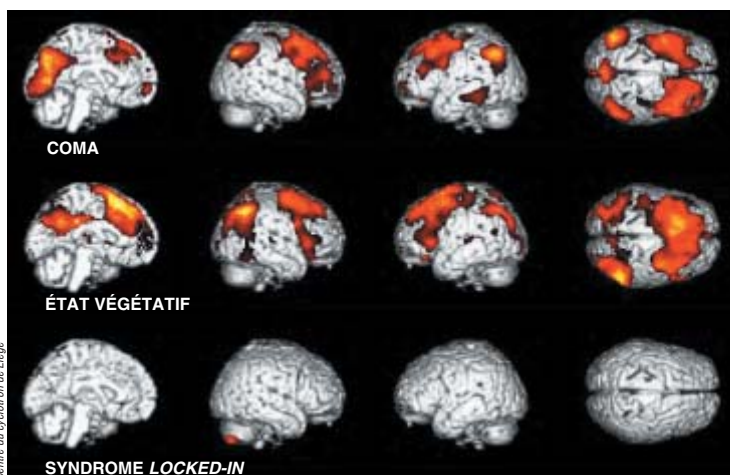
Toutefois, ces mouvements risquent de passer inaperçus, notamment chez les personnes dont les capacités sensorielles et motrices sont réduites ; quand, par exemple, seul un clignement d'œil (c'est le cas des syndromes *locked-in*) ou bien un imperceptible mouvement d'un doigt, pouvant correspondre à un état de conscience minimale, sont les seules preuves d'un état de conscience de soi et du monde environnant. Une observation attentive et prolongée est indispensable, car on peut confondre des réactions aléatoires avec une conscience minimale, mais bien réelle.

Aucun des moyens dont on dispose (examen clinique, électroencéphalogramme ou données d'imagerie) ne permet de prévoir l'évolution d'une personne en état végétatif. On savait seulement que trois facteurs déterminent la récupération : l'âge, la cause et la durée de l'état végétatif. Le pronostic est meilleur si la cause du trouble est traumatique, meilleur chez un enfant que chez un adulte, et se détériore à mesure que le temps passe.

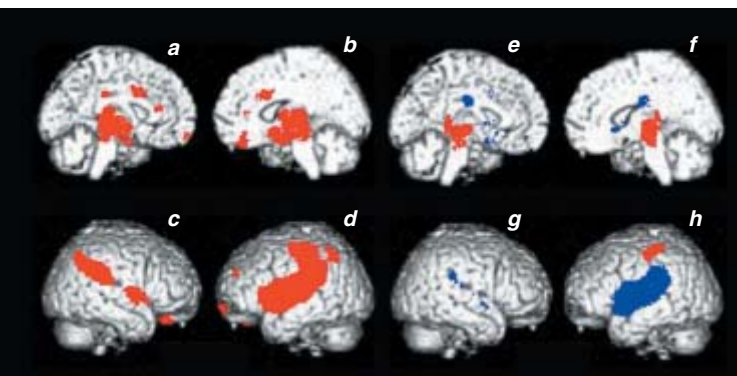
Dans l'état végétatif, le tronc cérébral est relativement épargné, tandis que la substance grise et la substance blanche des deux hémisphères cérébraux présentent des lésions étendues et multiples. Dans ces conditions, la tomographie par émission de positons révèle une réduction de 50 à 60 pour cent du métabolisme cérébral global. Chez les patients en état végétatif permanent, le métabolisme cérébral ne dépasse guère 30 à 40 pour cent de sa valeur normale. Ce ralentissement des fonctions métaboliques résulte d'une dégénérescence progressive des neurones. Pourtant, les patients en état végétatif ont une activité métabolique quasi normale dans le tronc cérébral (y compris dans la formation réticulée), dans l'hypothalamus et dans le télencéphale basal. Comme ces structures continuent à fonctionner, certaines fonctions sont préservées : l'éveil et la respiration, par exemple. Nous avons établi une autre caractéristique de l'état végétatif : un dysfonctionnement systématique du cortex associatif, notamment les régions préfrontales bilatérales, les aires de Broca, les aires temporo-pariétale et pariétale postérieure et le précunéus (voir la figure 2). Ces aires cérébrales sont importantes dans diverses fonctions reliées à la conscience, tels l'attention, la mémoire, le langage ou la perception consciente.

Nous avons eu la possibilité de faire des examens à plusieurs patients en état végétatif et après récupération de la conscience. Nous avons observé une personne chez qui le métabolisme du glucose dans la substance grise n'avait pas notablement augmenté après récupération. Chez elle, le retour à la conscience semblait avoir résulté davantage d'une modification locale du métabolisme cérébral (une zone silencieuse s'était remise à « fonctionner ») plutôt que d'une augmentation globale de ce métabolisme (voir la figure 5). Nous avons identifié des aires cérébrales qui présentaient une diminution notable du métabolisme durant l'état végétatif et retrouvaient une activité métabolique proche de la normale après récupération de la conscience. Ces aires sont localisées dans le cortex associatif pariétal (latéral et médian) des deux hémisphères, c'est-à-dire à l'endroit du précunéus et du gyrus cingulaire postérieur. Ces résultats soulignent le rôle essentiel des aires corticales associatives postérieures dans l'émergence de la conscience.

Nous avons également montré que le rétablissement de connexions fonctionnelles à longue distance entre les aires corticales associatives et entre certaines de ces aires et le thalamus joue un rôle essentiel dans la restauration de leur intégrité fonctionnelle. En utilisant des méthodes d'analyse élaborées, on peut évaluer la connectivité fonctionnelle, c'est-à-dire la communication entre des aires cérébrales éloignées. On peut mettre au jour des « dysconnexions fonctionnelles » entre le cortex préfrontal gauche et le précunéus, et entre les noyaux thalamiques intralaminaires et le précunéus, quand on compare des patients en état végétatif et des sujets sains. Les anomalies des connexions fronto-pariétales associées à l'état végétatif confirment les expériences faites sur des primates non humains, chez qui l'intégrité fonctionnelle du cortex préfrontal et l'intégrité de ses interactions avec les régions postérieures du cerveau sont essentielles pour la mémoire de travail (l'espace cérébral où les informations immédiates sont triées, envoyées vers d'autres centres cérébraux ou éliminées).



6. AIRES CÉRÉBRALES LÉSÉES (les zones en rouge) dans un état de coma (en haut), dans un état végétatif (au milieu) et dans un syndrome *locked-in* (en bas). Dans le coma et dans l'état végétatif, de nombreuses aires du cortex associatif présentent un métabolisme anormal. Dans ces deux états, ce sont quasiment les mêmes aires qui sont touchées : les patients ne sont pas conscients. Au contraire, dans le syndrome *locked-in*, seule une aire limitée du cervelet est endommagée : les personnes atteintes de ce syndrome sont parfaitement conscientes, prisonnières dans un corps immobile.



7. UNE STIMULATION DOULOUREUSE active certaines zones cérébrales chez des témoins (les aires rouges en a, b, c, d). Chez les personnes en état végétatif (de e à h), on a indiqué en rouge les zones activées et en bleu les aires moins activées que chez les témoins. On pense que, les aires corticales associatives n'étant pas activées chez les patients en état végétatif, ces derniers ne sont pas conscients des stimulus externes et qu'ils sont insensibles à la douleur. Les images obtenues chez les patients en état de conscience minimale ou ayant un syndrome *locked-in* sont très proches de la normale.

Chez les patients en état végétatif, les relations entre le cortex et le thalamus sont perturbées. Or, il est nécessaire que les activités électriques du thalamus et du cortex soient «accordées» pour qu'il y ait perception consciente. Qui plus est, nous avons montré que ces boucles qui lient le cortex au thalamus et le thalamus au cortex, cessent d'être perturbées après restauration de la conscience. Plusieurs mécanismes cellulaires pourraient autoriser cette normalisation fonctionnelle, par exemple le bourgeonnement axonal ou la division cellulaire (c'est précisément dans le cortex associatif, siège de la conscience, que l'on a découvert que des neurones se divisent chez l'adulte). Il nous reste à préciser les mécanismes cellulaires et moléculaires qui autorisent la récupération de la conscience, et les conditions nécessaires à cette récupération.

La quantification de l'activation cérébrale lors d'une stimulation

L'étude du traitement des informations chez les personnes en état de coma ou en état végétatif s'est, jusqu'à présent, limitée à quelques cas anecdotiques. Nous avons été les premiers à utiliser la tomographie par émission de positons pour évaluer la perception de la douleur chez les patients en état végétatif. Nous avons mesuré les modifications du débit sanguin dans certaines régions du cerveau en réaction à des stimulations électriques intenses d'un nerf du poignet de patients en état végétatif, et comparé ces résultats avec ceux que l'on obtenait sur des volontaires sains. Simultanément, nous avons enregistré les modifications électriques de l'activité cérébrale. Enfin, nous avons comparé tous ces résultats à des mesures du métabolisme cérébral du glucose.

Chez les patients en état végétatif, où l'activité métabolique du cerveau est réduite de 60 pour cent par rapport à la normale, la stimulation douloureuse active encore le mésencéphale, le thalamus et le cortex somatosensoriel primaire (de l'hémisphère opposé au côté du poignet testé), même en l'absence de potentiels évoqués corticaux détectables. Ainsi, une stimulation somatosensorielle chez les patients en état végétatif au stade persistant, à des intensités que des sujets témoins qualifient de douloureuses,

montre une augmentation de l'activité neuronale dans le cortex somatosensoriel primaire, même quand le métabolisme cérébral résiduel est très bas. Toutefois, cette activation du cortex primaire est dissociée de celle du cortex associatif supérieur, nécessaire à la perception consciente. De même, nous avons montré que des stimulations auditives (des clics à 95 décibels) activent le cortex auditif primaire (mais pas associatif) dans les deux hémisphères, chez des patients en état végétatif. Au contraire, le cortex auditif est «déconnecté» du cortex pariétal postérieur, du cortex cingulé antérieur et de l'hippocampe (voir la figure 7).

Ainsi, malgré un métabolisme altéré, le cortex primaire semble encore être activé par les stimulations externes chez ces patients, mais les aires associatives multimodales (qui intègrent plusieurs types de stimulus) ne le sont pas. Cette activation du cortex primaire semble isolée et dissociée du cortex associatif d'ordre supérieur, de sorte que le traitement cortical résiduel est insuffisant pour engendrer un processus intégratif, supposé nécessaire à l'accès à la conscience. Outre leur intérêt clinique, ces données alimentent le débat sur les relations entre l'activité neuronale du système nerveux (en particulier dans le cortex primaire) et la conscience, chez l'homme.

Les personnes dans le coma, dans un état végétatif, dans un état de conscience minimale ou encore qui ont un syndrome *locked-in* posent des difficultés aux médecins. L'évaluation du degré de perception consciente ou d'une possible activité motrice chez ces personnes est difficile, car les mouvements volontaires peuvent être infimes, brefs et non reproductibles. La neuro-imagerie fonctionnelle décrit de façon objective l'écart à la normale de l'activité cérébrale, de sa localisation, au repos ou en réaction à diverses stimulations sensorielles. Cette «quantification» de l'activité cérébrale permet d'identifier les patients où un clignement d'œil, infime et fugace, est le seul signe de conscience. Nous pensons que l'utilisation croissante de la neuro-imagerie fonctionnelle (tomographie par émission de positons et surtout imagerie par résonance magnétique fonctionnelle) nous permettra de mieux déchiffrer les lésions des patients dont le cerveau est gravement atteint et de mieux évaluer le fonctionnement résiduel des patients dits inconscients.

Steven LAUREYS et Pierre MAQUET sont chercheurs FNRS au Centre de recherche du cyclotron, dirigé par André Luxen, et dans le Département de neurologie, dirigé par Gustave Moonen, de l'Université de Liège. S. LAUREYS travaille aussi au Centre biomédical du cyclotron et de la caméra à positons de l'Université libre de Bruxelles, dirigé par Serge GOLDMAN. Marie-Élisabeth FAYMONVILLE travaille au Département d'anesthésiologie et de soins intensifs du Centre hospitalo-universitaire Sart Tilman de Liège, dirigé par Maurice LAMY.

S. LAUREYS et al., *Cerebral metabolism during vegetative state and after recovery to consciousness*, in *J. Neurol. Neurosurg. Psychiatry*, vol. 67, p. 121, 1999.

S. LAUREYS et al., *Auditory processing in the vegetative state*, in *Brain*, vol. 123, pp. 1589-1601, 2000.

S. LAUREYS et al., *Restoration of thalamocortical connectivity after recovery from persistent vegetative state*, in *The Lancet*, vol. 355, pp. 1790-1791, 2000.

S. LAUREYS et al., *Cortical processing of noxious somatosensory stimuli in the persistent vegetative state*, in *Neuroimage*, vol. 17, pp. 732-741, 2002.

