

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

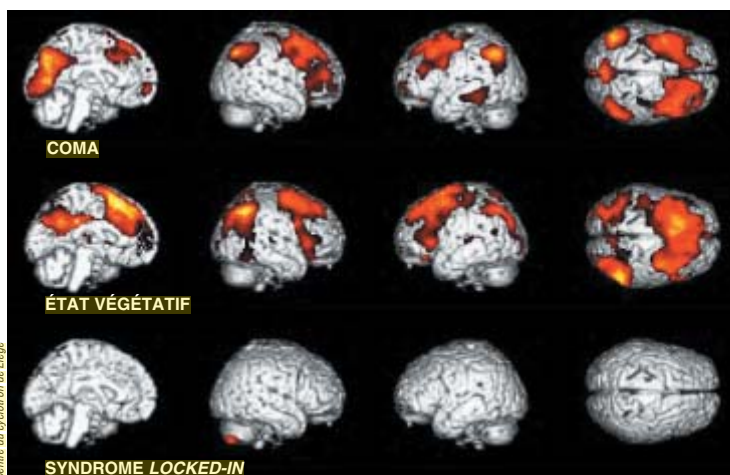
Toutefois, ces mouvements risquent de passer inaperçus, notamment chez les personnes dont les capacités sensorielles et motrices sont réduites ; quand, par exemple, seul un clignement d'œil (c'est le cas des syndromes *locked-in*) ou bien un imperceptible mouvement d'un doigt, pouvant correspondre à 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.

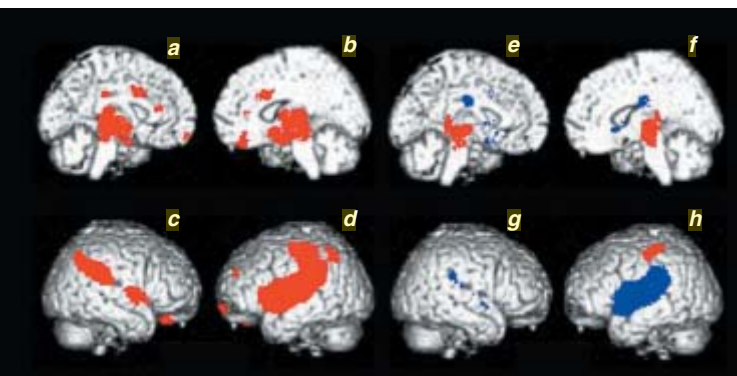
Dans l'état végétatif, le tronc cérébral est relativement épargné, tandis que la substance grise et la substance blanche des deux hémisphères cérébraux présentent des lésions étendues et multiples. Dans ces conditions, la tomographie par émission de positons révèle une réduction de 50 à 60 pour cent 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.



Centre du cyclotron de Liège

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'accession 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.