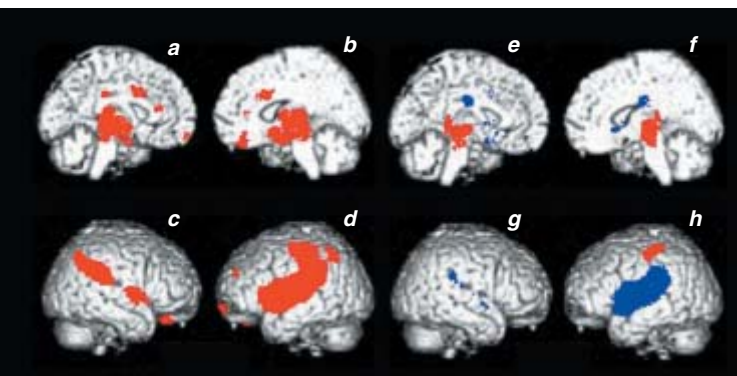




7. UNE STIMULATION DOULOUREUSE active certaines zones cérébrales chez des témoins (les aires rouges en a, b, c, d). Chez les personnes en état végétatif (de e à h), on a indiqué en rouge les zones activées et en bleu les aires moins activées que chez les témoins. On pense que, les aires corticales associatives 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.

Les troubles de la conscience dans la maladie d'Alzheimer

PHILIPPE ROBERT

La maladie d'Alzheimer, en détruisant de nombreux neurones, perturbe les capacités cognitives et comportementales des malades. Évaluer leurs handicaps aide à les accompagner et à mieux les prendre en charge.

Une personne âgée et un de ses enfants consultent un médecin : «Vous savez docteur, c'est difficile de vieillir, moi qui faisais tant de choses, et qui avais une si bonne mémoire...» La consultation se termine, et, en aparté, la fille demande : «Docteur, j'aimerais savoir... Est-ce qu'elle souffre?» Ces extraits de conversation sont fréquents lors des consultations dédiées au dépistage et au traitement de la maladie d'Alzheimer et des maladies apparentées. Ils traduisent les problèmes de la conscience du malade sur ses difficultés et sur lui-même.

Bien que le terme de conscience ait donné lieu à de nombreuses définitions dans des domaines aussi divers que la philosophie, la littérature ou la psychologie, il correspond ici à ce que le philosophe anglais John Locke (1632 - 1704) a défini comme la perception par l'individu de ce qui se passe dans son propre esprit. La conscience de soi est un moyen de contrôle sur les cognitions et sur le comportement. Les cognitions rassemblent les «actes de connaissance», c'est-à-dire les processus par lesquels on acquiert, on organise et on utilise l'information et les connaissances. Le terme de comportement définit une action observable de l'extérieur. Les comportements dirigés vers un but sont l'expression ultime du fonctionnement cérébral dans la mesure où ils résultent de l'intégration des composantes sensorielle, motrice, émotionnelle et de leur organisation au sein d'un mécanisme adapté et cohérent.

La maladie d'Alzheimer se traduit par des troubles du fonctionnement cognitif, mais aussi par des troubles du comportement qui altèrent progressivement l'autonomie et l'adaptation des malades aux activités quotidiennes. Après avoir rappelé ce qu'est la maladie d'Alzheimer et son déroulement, nous décrirons les troubles de la conscience associés à ce type de pathologie, puis comment les détecter et évaluer leur importance.

La maladie d'Alzheimer est la plus fréquente des maladies dégénératives du système nerveux central : elle atteint environ 400 000 personnes en France et on estime qu'en 2025, près de 22 millions d'individus dans le monde en seront victimes. L'examen du tissu nerveux des malades met en évidence des lésions cérébrales diffuses, qui, isolées, sont peu spécifiques de la maladie et sont parfois

observées dans d'autres pathologies, voire lors du vieillissement physiologique. Seule la présence de lésions nommées plaques séniles est un critère spécifique de la maladie. Ces plaques séniles résultent, d'une part, d'un défaut des protéines tau, des protéines essentielles à l'élaboration du «squelette» des neurones et de leurs prolongements et, d'autre part, de l'accumulation à l'extérieur des cellules d'un peptide nommé bêta-amyloïde. Les agrégats de ce peptide attirent les prolongements nerveux anormaux, mais aussi des prolongements d'autres cellules nerveuses du cerveau et des cellules microgliales, l'ensemble formant la plaque sénile (voir la figure 1). C'est l'accumulation de ces plaques séniles qui constitue le phénomène de dégénérescence.

L'évolution de la maladie

Dans les premiers stades de la maladie, les lésions sont localisées dans la partie interne des lobes temporaux, et en particulier dans la région de l'hippocampe qui participe aux processus de mémorisation. Puis, progressivement, elles s'étendent et gagnent d'autres régions corticales. Quelles sont les conséquences de cette progression dans le cerveau ?

L'installation des troubles liés à la maladie d'Alzheimer est insidieuse et discrète ; la maladie évolue lentement. Elle commence par des troubles de la mémoire passant souvent inaperçus aux yeux de l'entourage, qu'ils soient mis sur le compte du vieillissement normal ou qu'ils soient dissimulés par le malade. Les désordres affectent en priorité la mémoire des faits récents : les oublis simples, les «mots manquants» s'accumulent et deviennent plus fréquents. En revanche, la récupération de souvenirs anciens est longtemps préservée. La composante dite déclarative ou épisodique de la mémoire est la plus spécifiquement touchée : grâce à elle, on enregistre des informations en les reliant à un contexte spatio-temporel précis. On se souvient ainsi d'une façon précise des circonstances associées à un fait ou à une information. À l'inverse, le stock de souvenirs anciens accumulés auparavant est moins concerné, car il est conservé dans d'autres régions du cerveau ; seule leur actualisation est parfois perturbée.