

confronté lorsqu'il lui faut distinguer un comportement réflexe d'un comportement volontaire. On aboutit à des erreurs diagnostiques dans environ 40 pour cent des cas, quand le diagnostic est réalisé sans l'appui d'échelles standardisées fiables.

Une récente méta-analyse préconise l'utilisation de l'échelle de récupération du coma nommée *Coma Recovery Scale-Revised* mise au point par Joseph Giacino, aux États-Unis, en 2004, pour évaluer le niveau de conscience de ces patients. Cette échelle permet de rechercher systématiquement la présence de comportements non réflexes, par exemple des réponses volontaires faisant suite à une commande verbale. On peut aussi demander aux sujets de suivre du regard un objet qu'on leur présente. Toutefois, il est préférable de demander aux patients de suivre du regard un miroir dans lequel ils se voient que de suivre un objet quelconque. Ainsi, nous avons montré, dans une étude, que 29 pour cent des sujets auraient été diagnostiqués en état d'éveil non répondant sans l'utilisation du miroir (ils ne suivent pas un objet quelconque, mais suivent un miroir). Il est vraisemblable qu'ils sont plus attentifs, car ils se voient dans le miroir.

Ainsi, de très nombreuses expériences confirment que des sujets non répondants ou dans un état de conscience minimale présentent, quand on utilise des méthodes appropriées, plus de signes de conscience que ne le laissent penser les tests classiques d'évaluation de la conscience. Par ailleurs, divers facteurs compliquent encore le diagnostic, mais doivent être pris en compte lors de l'évaluation clinique de la conscience : l'effet sédatif de certains médicaments, la présence d'infections et les complications médicales. Malgré des examens cliniques réalisés dans les meilleures conditions possibles, on peut sous-estimer l'état de conscience de certaines personnes, parce que nous devons nous contenter d'observer les comportements moteurs en réaction à des stimulus extérieurs, et qu'il est impossible d'avoir accès à la conscience interne des patients qui ne communiquent pas.

C'est pourquoi les techniques de neuro-imagerie sont de plus en plus utilisées, car non seulement elles permettent d'évaluer l'étendue des lésions structurales cérébrales, mais aussi de mesurer l'activité cérébrale au repos, lors de stimulations sensorielles et pendant des

tâches d'imagerie mentale. Nous allons voir pourquoi l'imagerie cérébrale pourrait aider les cliniciens et les chercheurs à préciser l'état de conscience des personnes qui sortent du coma.

## L'apport de la neuro-imagerie

Pour évaluer les lésions structurales, on utilise diverses méthodes d'imagerie. L'imagerie par résonance magnétique par tenseur de diffusion a révélé des altérations étendues de la substance blanche dans le cerveau des patients en état de conscience altérée. On a également observé des lésions sous-corticales et thalamiques de la substance blanche plus importantes chez les sujets en état d'éveil non répondant que chez les patients en état de conscience minimale.

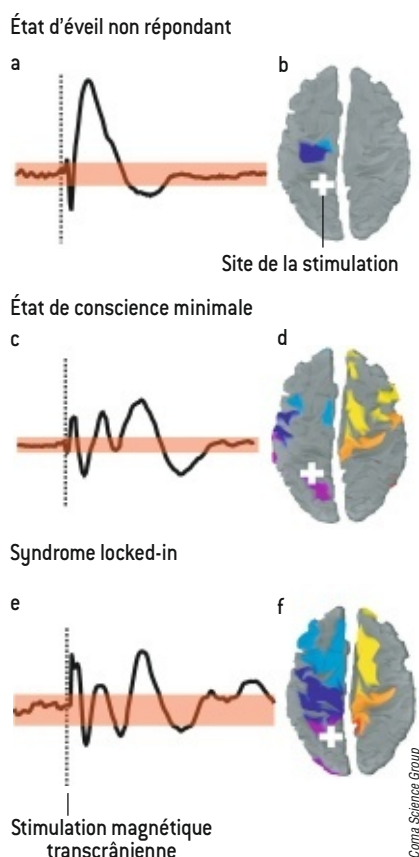
Par ailleurs, l'équipe de Nicholas Schiff, à la Faculté de médecine Weill Cornell, à New York, a constaté chez un patient ayant émergé de l'état de conscience minimale après 19 ans une repousse des axones (qui constituent la substance blanche) au niveau du précuneus (dans le cortex pariétal). Le précuneus est une aire cérébrale impliquée notamment dans les processus cognitifs de haut niveau, qui semble en outre jouer un rôle important dans la conscience.

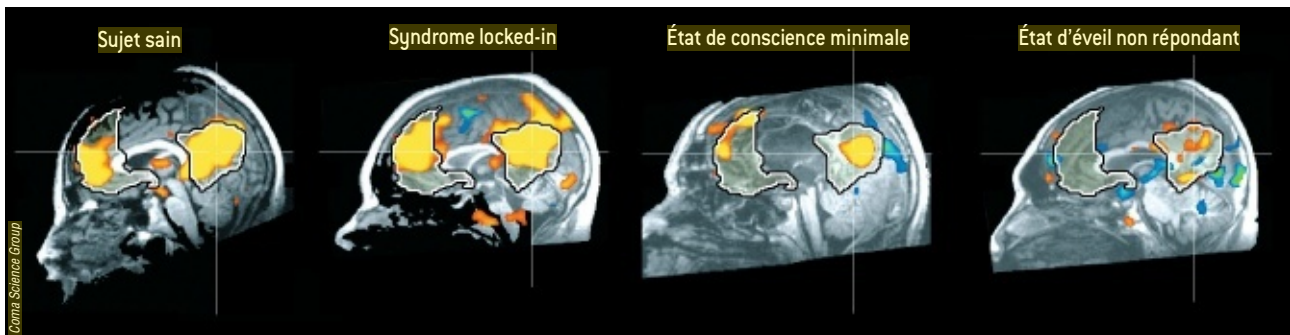
Pour préciser le rôle du précuneus, les neuroscientifiques utilisent la tomographie par émissions de positons, TEP, et l'IRM fonctionnelle. Les premières études réalisées au moyen de la TEP ont montré que le métabolisme cérébral diminue notablement chez les patients en état de conscience altérée (rappelons que la TEP utilise un marqueur radioactif qui permet de mesurer la consommation du glucose, ce qui reflète l'activité du cerveau). Il a ensuite été montré que ces patients présentent plus particulièrement un déficit métabolique dans le réseau fronto-pariétal et le thalamus alors que les structures sous-corticales et le tronc cérébral restent relativement préservés.

Des études chez des sujets sains éveillés, durant le sommeil et au cours d'une anesthésie générale, ont également confirmé le rôle du réseau fronto-pariétal dans la genèse de la conscience. Au sein de ce réseau, le précuneus semble jouer un rôle primordial, notamment car c'est la région la plus endommagée chez les patients en état de conscience altérée. De



**2. LA TMS, ou stimulation magnétique transcrânienne, donne des profils d'activation différents selon l'état de conscience.** Chez un sujet en état d'éveil non répondant, on observe une brève activation juste après la stimulation (a), mais elle disparaît rapidement et reste très localisée (b, en bleu). Dans l'état de conscience minimale, l'activité électrique se prolonge dans le temps (c), et se propage plus loin (d). Dans le syndrome locked-in, l'activité se prolonge encore plus (e) et se propage dans tout le cerveau (f). Ce dernier profil d'activation cérébrale par la TMS est identique à celui d'un sujet sain.





**3. LE RÉSEAU DU MODE PAR DÉFAUT** reflète l'activité cérébrale spontanée (*en jaune*), sans stimulus externes. Chez les sujets sains, ce réseau est généralement entièrement activé. Chez les sujets présentant un syn-

drome locked-in, l'activation est identique à celle d'un sujet sain. Le réseau est moins activé chez les sujets en état de conscience minimale, et l'activité est quasi nulle chez les personnes en état d'éveil non répondant.

surcroît, nous avons pu suivre un patient en état d'éveil non répondant chez qui il n'y avait plus de connexions entre le réseau fronto-pariétal et le thalamus. Quand il a recouvré la conscience, nous avons observé ces connexions réapparaître.

## La stimulation profonde du thalamus

Ainsi, les connexions entre le cortex, le thalamus et le tronc cérébral seraient indispensables à la conscience. Une étude réalisée par N. Schiff et ses collègues, l'a confirmé : chez un patient en état de conscience minimale, ils ont implanté une électrode profonde dans le thalamus de chaque hémisphère, et y ont fait passer un courant électrique.

Cette stimulation cérébrale profonde a stimulé la reconnexion du thalamus et du cortex cérébral, et a permis au sujet de prononcer des phrases plus intelligibles. La méthode est certes invasive, puisqu'elle nécessite l'implantation d'électrodes profondes, mais ce type de stimulation donne de bons résultats dans le traitement de certaines pathologies (la maladie de Parkinson, par exemple) et semble efficace chez certains patients en état de conscience modifiée.

Plus récemment, les neuroscientifiques se sont intéressés au réseau du mode par défaut : il représente l'activité de notre cerveau quand nous sommes éveillés, mais au repos, et est inhibé au moment où nous réalisons des tâches précises. Ce réseau semble impliqué dans les processus internes tels que les pensées spontanées, le discours intérieur, la mémoire épisodique et les représentations de soi. Il comprend notamment le précuneus, les jonctions temporo-pariétales et le cortex préfrontal.

Avec nos collègues, nous avons montré que ce réseau du mode par défaut est inactif chez les personnes en état de mort cérébrale et peu actif chez les sujets en état d'éveil non répondant. Les patients en état de conscience minimale montrent quant à eux une activité cérébrale similaire à celle observée chez les sujets contrôles, mais une connectivité fonctionnelle plus importante du précuneus avec les autres aires cérébrales que les sujets en état d'éveil non répondant. Ces données ont été confirmées récemment par une étude en tomographie par émission de positons réalisée dans notre équipe : le niveau de conscience augmente avec l'activité de ce réseau.

La stimulation magnétique transcrânienne combinée à l'électroencéphalographie est une autre technique qui permet de stimuler le cerveau et d'enregistrer directement l'activité électrique qui en découle. Cette nouvelle méthode nous a permis très récemment, en collaboration avec l'équipe de Marcello Massimini et de Mario Rosanova, de l'Université de Milan, de distinguer des patients en état d'éveil non répondant et d'autres en état de conscience minimale. Chez les premiers, l'activité cérébrale déclenchée par la stimulation était toujours la même (identique aux ondes lentes enregistrées durant le sommeil), disparaissait rapidement et restait localisée au site de stimulation.

Ce résultat suggère que ces patients présentent un syndrome de déconnexion cérébrale. En revanche, chez les patients en état de conscience minimale, l'activation initiale enregistrée sur le site de stimulation est suivie d'une séquence complexe d'ondes cérébrales qui se propagent aux aires corticales adjacentes, comme on l'observe chez les patients présentant un syndrome locked-in (*voir la*

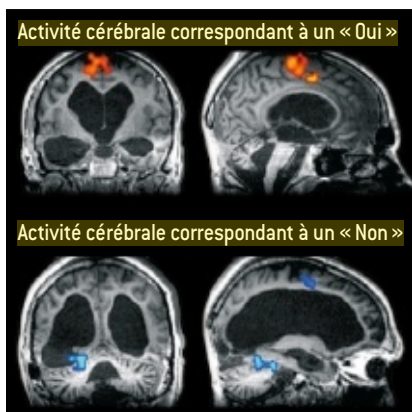
*figure 2*). Chez tous les patients qui récupèrent progressivement une conscience normale, on observe un rétablissement d'interactions cérébrales rapides et à longue distance.

Les études réalisées en tomographie par émission de positons et en IRMf ont montré qu'en réponse à des stimulus externes (auditif, visuel ou tactile), les personnes en état d'éveil non répondant présentent une activité cérébrale uniquement dans les cortex sensoriels primaires. Ces îlots d'activation sont déconnectés de l'ensemble du réseau fronto-pariétal. Toutefois, d'autres études ont révélé que certains patients en état d'éveil non répondant présentent une activation cérébrale étendue jusqu'aux cortex associatifs multimodaux. Ce schéma d'activation laisse présager une évolution favorable pour le patient, et s'observe souvent chez les patients en état de conscience minimale.

## Le rôle essentiel des connexions à longue distance

Au moyen de l'électroencéphalographie, qui présente une meilleure résolution temporelle, nous avons constaté des anomalies des connexions cérébrales rétrogrades (allant du cortex frontal au cortex temporal), chez les patients en état d'éveil non répondant à qui l'on fait entendre des sons simples. En revanche, les réponses cérébrales des patients en état de conscience minimale sont similaires à celles mesurées chez les sujets contrôles.

Les patients en état de conscience minimale semblent donc percevoir les stimulations auditives, visuelles et nociceptives alors que l'activation cérébrale observée



Coma Science Group

**4. POUR COMMUNIQUER** avec un patient en état de conscience minimale, on commence par lui demander d'imaginer qu'il joue au tennis (*en haut, l'aire motrice supplémentaire s'active*) ou qu'il se promène chez lui (*en bas, l'hippocampe s'active*) et l'on enregistre l'activité cérébrale correspondante. Ensuite, on lui dit que, pour répondre « Oui » à une question, il doit s'imaginer jouer au tennis ; et pour répondre « Non », il doit imaginer qu'il se déplace chez lui. En suivant son activité cérébrale par IRM, on peut savoir quelles sont ses réponses aux questions qu'on lui pose.

chez la majorité des patients en état d'éveil non répondant ne semble pas suffisante pour déclencher une conscience des stimulus externes. Comment mettre en évidence une telle perception des stimulus extérieurs chez les sujets en état de conscience minimale ? Pour ce faire, nous avons utilisé l'IRM fonctionnelle et des tâches simples d'imagerie mentale.

En collaboration avec l'équipe de Adrian Owen de l'Université de Cambridge, nous avons demandé à 54 patients en état de conscience altérée, d'une part, de s'imaginer en train de jouer au tennis et, d'autre part, de s'imaginer parcourir les pièces de leur maison alors que leur activité cérébrale était enregistrée par IRM. Cinq d'entre eux ont montré une activité cérébrale cohérente avec les tâches demandées (activation du cortex prémoteur lors de l'imagerie motrice et du cortex parahippocampique lors des déplacements mentaux dans l'espace). Pourtant deux de ces cinq personnes n'avaient jamais montré aucun signe comportemental de conscience.

## Répondre sans geste ni parole

Ce modèle a ensuite été adapté : après avoir enregistré l'activité cérébrale correspondant à ces deux tâches mentales (*voir la figure 4*), on demandait au sujet de s'imaginer jouer au tennis pour répondre « Oui » à une question et de s'imaginer parcourir sa maison pour répondre « Non ». Le patient étudié qui était en état de conscience minimale a ainsi pu répondre correctement à des questions en modulant son activité cérébrale.

Une autre récente étude utilisant l'électroencéphalographie a également permis de montrer que trois patients diagnostiqués en état d'éveil non répondant présentaient une activité cérébrale particulière quand on leur demandait de s'imaginer en train de serrer le poing ou de bouger les orteils. Ainsi, on a détecté une activité cérébrale spécifique en réponse à une commande particulière. Le niveau de conscience de ces patients diagnostiqués en état d'éveil non répondant a été revu. Comme les dispositifs permettant ces examens par électroencéphalographie sont transportables, on peut imaginer les utiliser pour déterminer l'état de conscience d'un patient accidenté.

Ces données permettront de prendre des décisions plus pertinentes en

matière d'évaluation de l'état du sujet, de traitement, voire d'arrêt des soins. Les résultats obtenus en neuro-imagerie suscitent quelques considérations concernant la pratique clinique. D'une part, nous devons être prudents lorsque nous nous adressons aux patients ou à l'entourage, puisqu'ils sont potentiellement conscients. D'autre part, nous devons envisager d'administrer un traitement analgésique à ces patients, s'ils présentent un comportement traduisant un inconfort. Nous avons récemment proposé une échelle de nociception (*Nociception Coma Scale Revised*) pour évaluer les signes de douleur chez ces sujets incapables de communiquer après un coma.

De plus, les nouvelles technologies nous conduisent à remettre en question le diagnostic reposant uniquement sur des comportements observés, car certains patients sont capables de montrer qu'ils sont conscients et même de communiquer par l'intermédiaire des techniques d'imagerie cérébrale fonctionnelle. C'est pourquoi, notre groupe propose des bilans diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques d'une semaine au Centre hospitalo-universitaire de Liège, en Belgique, pour les patients en état de conscience altérée. Nous essayons d'identifier le niveau de conscience de ces patients, et, s'ils présentent des signes de conscience, nous cherchons un moyen de communication fiable avec eux pour qu'ils puissent exprimer leurs émotions et leurs souhaits, mais aussi pour déterminer leur qualité de vie. L'étape suivante consistera à définir leurs compétences en termes de décisions concernant leur avenir.

Par ailleurs, l'étude de ces patients présente également un intérêt scientifique dans l'élucidation des corrélats neuronaux de la conscience humaine. La conscience ne semble pas être binaire, c'est-à-dire un phénomène de tout ou rien, mais présenterait plutôt une continuité non linéaire avec des transitions, comme observé chez les patients en état de conscience altérée. Qui plus est, aujourd'hui, grâce à la neuro-imagerie, on perçoit des signes d'une conscience que les évaluations précédentes ne mettaient pas au jour. Ces évolutions nous obligeront sans doute à redéfinir les états de conscience. Comme à cela s'ajoute la possibilité de stimuler le thalamus pour réveiller la conscience, le champ de la conscience présente des frontières sans cesse repoussées. ■

### ■ SUR LE WEB

www.comascience.org  
www.cyclotron.ulg.ac.be

### ■ BIBLIOGRAPHIE

M. Rosanova *et al.*, Recovery of cortical effective connectivity and recovery of consciousness in vegetative patients, *Brain*, vol. 135 [Pt 4], pp. 1308-1320, 2012.

M. Boly *et al.*, Preserved feedforward but impaired top-down processes in the vegetative state, *Science*, vol. 332 [6031], pp. 858-862, 2011.

S. Laureys *et al.*, Unresponsive wakefulness syndrome : a new name for the vegetative state or apallic syndrome, *BMC Medicine*, vol. 8, p. 68, 2010.

M. Monti *et al.*, Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness, *New England Journal of Medicine*, vol. 362 [7], pp. 579-89, 2010.