

Impact théorique des études des patients en état végétatif et en état de conscience minimale

Theoretical Impact of Vegetative State and Minimal Conscious State Patients Studies

C. Verdonk · A. Petit · F. Bompaire · J. Potet

Reçu le 23 juillet 2017 ; accepté le 16 août 2017
© SRLF et Lavoisier SAS 2017

Résumé Les études qui ont été réalisées ces trente dernières années auprès des patients en état végétatif (EV) et en état de conscience minimale (ECM) ont eu un impact clinique majeur. Elles ont permis, grâce au développement des techniques d'électrophysiologie et d'imagerie cérébrale, la mise en place d'outils paracliniques d'aide au diagnostic, ainsi que l'amélioration des méthodes d'évaluation du pronostic neurologique à long terme. Cependant, l'impact de ces études ne se restreint pas au domaine de la clinique. Il nous semble pouvoir être étendu au champ plus large de la recherche biomédicale sur la conscience. En effet, les données recueillies chez les patients EV et ECM ont permis la description de différents états cérébraux en fonction du niveau de conscience. L'objectif de ce travail est de présenter l'impact théorique de l'étude des patients en EV et en ECM sur la description des bases neurales de la conscience. Pour cela, nous avons choisi de nous placer dans le cadre théorique de la dualité de la conscience. Dans la première partie de notre travail, nous présentons (i) les régions cérébrales qui

sont impliquées dans l'émergence de la conscience (composante spatiale), et (ii) la chronologie des différents événements neuronaux qui aboutissent à l'émergence de la conscience (composante temporelle). Ensuite, dans une seconde partie, nous nous intéressons aux données de connectivité cérébrale qui semblent permettre l'intégration des composantes *spatiale* et *temporelle* dans la description des bases neurales de la conscience.

Mots clés État végétatif · État de conscience minimale · Conscience · Imagerie cérébrale · Potentiel évoqué

Abstract Over the last thirty years, studies carried out with patients Vegetative State (VS) and Minimal Conscious State (MCS) have had a major clinical impact. Since the development of electrophysiology and neuroimaging techniques, they have enabled the improvement of diagnostic process and assessment of long-term neurological prognosis. However, the impact of these studies is not restricted to the clinical field. It seems to us that it can be extended to the wider field of biomedical research on consciousness. Indeed, data collected in patients VS and MCS allowed the description of different brain states according to the level of consciousness. The aim of this work is to describe the theoretical impact of the study of VS and MCS patients on the description of neural bases of consciousness. For this, we have chosen the theoretical framework of the duality of consciousness. In the first part of our work we present (i) the brain regions that are involved in the emergence of consciousness (spatial component), and (ii) the chronology of the different neuronal events that lead to the emergence of consciousness (temporal component). Then, in a second part, we are interested in the data of cerebral connectivity which seem to allow the integration of the *spatial* and *temporal* components in the description of the neural bases of the consciousness.

Keywords Vegetative state · Minimal conscious state · Consciousness · Neuroimaging · Evoked potential

C. Verdonk (✉)

Institut de Recherche Biomédicale des Armées,
BP 73 – F-91223 Brétigny-sur-Orge cedex, France
e-mail : verdonk.charles@gmail.com

École du Val de Grâce, F-75230 Paris cedex 05, France

A. Petit

Département d'études cognitives, École Normale Supérieure,
PSL Research University

Université Paris-Est Créteil Val de Marne, Faculté de médecine

Neuropsychologie interventionnelle (équipe 1),
IMRB – Inserm U955, Faculté de médecine de Créteil

F. Bompaire

Hôpital d'Instruction des Armées Percy, service de neurologie

J. Potet

Hôpital d'Instruction des Armées Percy,
service d'imagerie médicale

Introduction

L'état végétatif (EV) et l'état de conscience minimale (ECM) marquent l'évolution du coma vers un état clinique caractérisé par la présence de déficits neurologiques sévères à long terme [1]. L'EV est un état d'inconscience associé à des comportements exclusivement automatiques. On observe chez ces patients la persistance d'un cycle veille-sommeil (ouverture des yeux), des mouvements de respiration spontanés ou encore une thermorégulation corporelle qui résultent uniquement du fonctionnement du système nerveux autonome. Ces patients ne répondent à aucune stimulation de leur environnement [2]. L'ECM se distingue de l'EV par l'existence de comportements non automatiques et la capacité du patient à répondre à certaines stimulations de l'environnement. Ainsi un patient ECM peut présenter des mouvements de poursuite visuelle, des réponses émotionnelles adaptées (un sourire à la vue d'un visage familier) ou encore des réactions localisées à la douleur [3]. L'EV et l'ECM restent cependant difficiles à distinguer sur le plan clinique. L'échelle de Glasgow, initialement destinée à l'évaluation des traumatisés crâniens [4], ne permet pas une évaluation fine de l'état de conscience, en particulier chez les patients intubés pour lesquels la réponse verbale n'est évaluable [5]. Des nouvelles échelles ont été proposées (*Coma Recovery Scale-Revised*, *Full Outline of UnResponsiveness [FOUR coma scale]*) pour améliorer l'évaluation clinique de l'état neurologique à la phase aiguë initiale et à distance du coma [6,7]. Celles-ci présentent une bonne valeur prédictive pronostique chez les patients intubés admis en soins intensifs ou en réanimation [5].

Ces trente dernières années, les nombreuses études réalisées auprès des patients EV et ECM ont eu un impact clinique majeur. Elles ont permis, grâce au développement des techniques d'électrophysiologie et d'imagerie cérébrale, la mise en place d'outils paracliniques d'aide au diagnostic, ainsi que l'amélioration des méthodes d'évaluation du pronostic neurologique à long terme. Cependant, il est important de noter que l'impact des études des patients EV et ECM ne se limite pas au domaine de la clinique. Il nous semble pouvoir être étendu au champ plus large de la recherche biomédicale sur la conscience. Les données recueillies chez ces patients ont contribué à la description de différents états cérébraux en fonction du niveau de conscience. En conséquence, l'analyse par contraste des données recueillies chez des patients EV, des patients ECM et chez des sujets sains a contribué à la description des bases neurales de la conscience.

Notre travail a ici pour ambition de présenter l'impact théorique de l'étude des patients en EV et en ECM sur la description des bases neurales de la conscience. Pour ce faire, nous faisons le choix de nous placer dans le cadre théorique de la dualité de la conscience proposée par Laureys et al. [8]. Selon ce modèle, la conscience peut être définie

en distinguant ses deux composantes¹ : 1) *awakeness*, qui correspond à l'état de vigilance ; et 2) *awareness*, qui se rapporte à la conscience que l'individu a de lui-même et de son environnement. La dépendance mutuelle de ces deux composantes de la conscience est variable selon les situations cliniques (Fig. 1). Certains états correspondent à une modulation des composantes *awakeness* et *awareness* (sommeil léger et profond, anesthésie générale, coma), tandis que d'autres situations cliniques sont définies par la modulation isolée de la composante *awareness* de la conscience (état végétatif, état de conscience minimale, sommeil paradoxal, crise d'épilepsie partielle complexe ou absence, somnambulisme). L'ECM et l'EV correspondent donc à des états d'*awakeness* sans *awareness* [8].

La description des bases neurales de la conscience peut être schématisée en 1) une composante spatiale, qui décrit les bases neurales de la conscience selon les régions cérébrales qui sont impliquées ; et 2) une composante temporelle, qui décrit de manière chronologique les différents événements

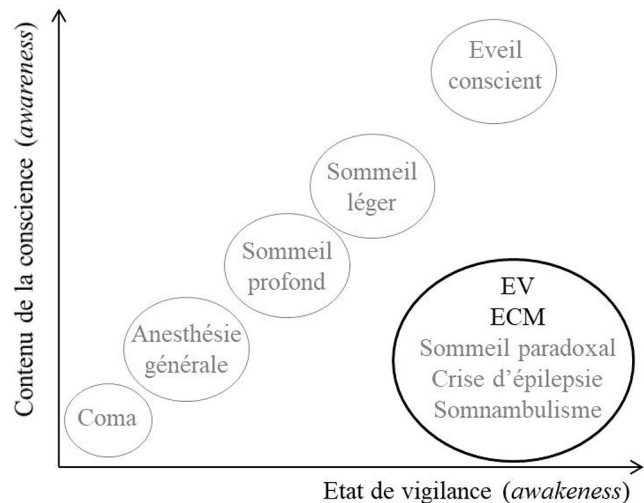


Fig. 1 Selon le modèle proposé par Laureys et al. (2005), la conscience peut être définie en distinguant une composante *awakeness* (en abscisse) et une composante *awareness* (en ordonnée). La composante *awakeness* correspondant à l'état de vigilance, tandis que la composante *awareness* se rapporte à la conscience que l'individu a de lui-même et de son environnement. L'état végétatif (EV) et l'état de conscience minimale (ECM) correspondent à une altération isolée de la composante *awareness* de la conscience, sans atteinte de la composante *awakeness*. D'autres situations physiologiques et cliniques, schématisées en gris clair, sont caractérisées par une modulation conjointe des composantes *awakeness* et *awareness* de la conscience

1. La traduction distincte en français des termes *awakeness* et *awareness* étant difficile, nous faisons le choix d'utiliser les termes anglais pour faciliter leur différenciation

neuronaux aboutissant à l'émergence de la conscience. Dans la première partie de notre travail, nous présenterons successivement chacune de ces deux composantes. Puis, dans une seconde partie, nous nous intéresserons à l'étude de la connectivité cérébrale qui semble permettre l'intégration des deux composantes, à la fois spatiale et temporelle, dans la description des bases neurales de la conscience.

Les composantes spatiale et temporelle des bases neurales de la conscience

Il est classiquement admis que l'imagerie présente l'avantage d'une bonne résolution spatiale, tandis que l'électrophysiologie propose une meilleure résolution temporelle. Chacun de ces deux outils participe donc préférentiellement à la description d'une des deux composantes des bases neurales de la conscience.

Description de la composante spatiale grâce à l'imagerie

L'étude du métabolisme cérébral

L'analyse du métabolisme cérébral permet de rendre compte du fonctionnement cérébral, à un niveau global ou à l'échelle des réseaux neuronaux. En tomographie par émission de positons (TEP), l'étude des patients EV et ECM montre une diminution franche de leur métabolisme cérébral global. Cette diminution est de l'ordre de 30 à 60 % par comparaison au sujet sain [9-12]. Cependant, ces mêmes données montrent que cette diminution n'est pas systématique ni spécifique des troubles du niveau de conscience. Ainsi, certains patients EV ne présentent pas d'altération de leur métabolisme cérébral global [11], tandis qu'une altération persistante du métabolisme cérébral global a été observée chez une patiente ayant retrouvé la conscience après 19 jours d'EV [9]. Dans ce dernier cas, la récupération de la conscience serait liée à une récupération du métabolisme cérébral dans des régions spécifiques (les lobes pariétaux dont le precuneus) plutôt qu'à une normalisation du métabolisme cérébral global.

L'étude plus précise d'un large réseau frontopariétal, comprenant les régions frontales médiales et latérales bilatérales, les aires pariéto-temporales bilatérales et pariétales postérieures ainsi que le cortex cingulaire postérieur, a mis en évidence des différences entre les patients ECM et EV. Chez les patients ECM, la diminution du métabolisme au sein du réseau frontopariétal est moins importante que chez les patients EV [12,13]. Étant donné que les patients ECM présentent un niveau de conscience plus élevé que les patients EV, les données de TEP suggèrent que le réseau frontopariétal pourrait constituer une région d'intérêt dans la description des bases neurales de la conscience.

Les données de l'imagerie fonctionnelle cérébrale

Dans un cadre expérimental, la TEP et l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRM_f) permettent d'étudier, dans plusieurs conditions différentes, l'activation des différentes régions cérébrales :

- lorsque le cerveau n'est soumis à aucune stimulation, c'est alors l'activité cérébrale basale qui est étudiée ;
- en présence d'une stimulation externe passive de nature sensorielle ;
- à l'occasion d'une tâche cognitive nécessitant la participation active du sujet.

Il est ensuite possible de comparer, pour une même condition expérimentale, les zones cérébrales qui sont activées en fonction du niveau de conscience des patients [14]. Les données des patients EV peuvent être comparées à celles de patients ECM, et les données de patients EV ou ECM peuvent être comparées à celles de sujets sains. La comparaison des données recueillies chez des individus présentant un niveau de conscience différent permet, d'un point de vue théorique, d'identifier les aires cérébrales qui pourraient être impliquées dans l'émergence de la conscience.

Tout d'abord, chez le sujet sain, les explorations menées dans ces trois conditions expérimentales ont mis en exergue deux réseaux neuronaux largement distribués [15]. Le premier correspond au réseau frontopariétal décrit plus haut, dont l'activité diminue au repos et augmente au cours des tâches attentionnelles [16]. Le second est le « réseau cérébral par défaut », plus couramment nommé *Default Mode Network* (DMN), qui regroupe le cortex pariétal médial et latéral, le cortex cingulaire postérieur et le cortex préfrontal médian [17]. L'activité au sein de DMN est augmentée au repos et diminue au cours d'une tâche attentionnelle² [15]. Il n'existe pas, à notre connaissance, de données dans la littérature qui montrent des différences d'activation au sein de ces deux réseaux entre les patients EV et les patients ECM. Nous reviendrons, dans la seconde partie de ce travail consacrée à l'étude de la connectivité, sur les différences au sein de ces deux réseaux en fonction du niveau de conscience.

Dans la condition d'une stimulation externe passive de nature sensorielle (somesthésique ou auditive), il a été observé une dissociation de l'activation des aires primaires et associatives en fonction du niveau de conscience. Ainsi, les patients EV présentent une activation isolée du cortex sensoriel primaire [18], tandis que les patients ECM présentent une activation des cortex sensoriels primaire et associatif [19,20]. Ces données suggèrent que l'activation isolée des aires primaires ne suffit pas à l'émergence d'une information

2. La diminution d'activité au sein du DMN peut être atténuée dans les tâches qui comportent des aspects autoréférencés (émotion, mémoire épisodique) ou lors de l'intrusion de pensées indépendantes de la tâche.

sensorielle à la conscience. Par contre, l'activation des aires cérébrales de plus haut niveau, telles que les cortex associatifs multimodaux (dans le cadre de la perception sensorielle), semblent constituer un élément pertinent pour la description des bases neurales de la conscience.

Enfin, plus récemment, des paradigmes expérimentaux « actifs » ont été développés pour évaluer le niveau de conscience des patients EV et ECM [21]. Il s'agit de tâches d'imagerie mentale, nécessitant la participation active du sujet, au cours desquelles il a été observé l'activation de différentes aires cérébrales de haut niveau [22-24]. Les aires activées étant essentiellement dépendantes de la tâche à effectuer (navigation spatiale, activité motrice), ces paradigmes ne contribuent pas spécifiquement à la description des bases neurales de la conscience et nous faisons le choix de ne pas les développer dans le cadre de ce travail.

L'électrophysiologie participe à la description de la composante temporelle

L'activité électro-encéphalographique qualitative et quantitative

L'enregistrement de l'activité électro-encéphalographique (EEG) permet l'identification du rythme prédominant de l'activité électrique cérébrale, ainsi que sa réactivité à diverses stimulations. Chez le sujet sain éveillé, le rythme prédominant est le plus souvent compris entre 8 et 12 Hz, et il est prédominant en région postérieure. Chez les patients EV et ECM, l'EEG standard se caractérise par un ralentissement diffus du rythme prédominant [21].

Cependant, il est classiquement admis que l'interprétation qualitative de l'EEG présente l'inconvénient d'être dépendante de l'expérience de l'investigateur [25]. Il est donc intéressant de recourir à l'EEG quantitatif (qEEG) qui propose, à partir du calcul de paramètres complexes issus des tracés EEG bruts, un large spectre de mesures objectives de l'activité cérébrale, parmi lesquelles :

- la densité spectrale de puissance³. Chez les patients EV et ECM, la puissance dans les bandes de fréquences élevées (α et β) diminue alors que la puissance dans les bandes inférieures (δ et θ) augmente proportionnellement à la gravité du trouble [26] ;
- l'indice BISpectral (BIS)⁴. Une étude a montré que les patients en EV, à l'échelle du groupe, ont une BIS significativement plus faible que les patients en ECM. Les

valeurs BIS ne permettent pas le diagnostic différentiel d'EV ou d'ECM à l'échelle individuelle [27] ;

- l'entropie EEG⁵. Elle est élevée chez le sujet sain. Elle est réduite de 48 % chez les patients et de 18 % chez les patients ECM [25].

Bien que ces mesures objectives soient utilisées en pratique courante pour déterminer le niveau de conscience d'un patient, elles n'apportent que peu d'informations sur les processus neuronaux impliqués dans l'émergence de la conscience.

L'analyse chronologique du signal EEG après une stimulation

Une autre approche électrophysiologique contribuant à la description des bases neurales de la conscience repose sur les potentiels évoqués (PE). Les PE sont des variations de l'activité électrique cérébrale en réponse à une stimulation sensorielle ou cognitive. Les PE constituent un indice électrophysiologique du traitement de l'information qui provient de l'environnement.

D'un point de vue temporel, deux catégories de PE peuvent être définies : 1) les PE de latence courte, ainsi nommés car ils apparaissent moins de 100 ms après la stimulation sensorielle ; et 2) les PE cognitifs dont la latence est supérieure à 100 ms. Les PE de latence courte sont associés à l'activation des voies neurales ascendantes, qui vont des récepteurs sensoriels périphériques jusqu'au cortex sensoriel primaire. Les PE cognitifs reflètent quant à eux les processus, plus tardifs, d'activation des aires corticales associatives impliquées dans le traitement de l'information [28]. Les PE cognitifs permettent, dans le cadre des paradigmes passifs et actifs que nous avons décrits plus haut, d'évaluer les fonctions cognitives résiduelles. Ils participent donc, dans le cadre de la comparaison des patients EV avec les patients ECM et les sujets sains, à la description des bases neurales de la conscience.

Dans le cadre de ce travail, nous faisons le choix de focaliser notre propos sur l'onde P300b car ce PE cognitif semble, au regard des données de la littérature, contribuer le plus fortement à la description des bases neurales de la conscience [29-31].

L'onde P300b : un potentiel évoqué d'intérêt

Chez les patients EV et ECM, l'étude des PE cognitifs est particulièrement intéressante avec le paradigme du stimulus déviant (*odd ball* pour les Anglo-saxons). Dans ce paradigme, un essai correspond à la présentation répétée d'un stimulus X à une fréquence fixe (ex : XXXXX). De manière aléatoire, au cours de certains essais, un stimulus Y dit « rare » est inséré

3. La densité spectrale de puissance permet de décrire la répartition de la puissance d'un signal dans le domaine fréquentiel pour chaque électrode électro-encéphalographique.

4. L'entropie représente l'irrégularité, la complexité et l'imprévisibilité d'un signal EEG stochastique.

5. L'entropie représente l'irrégularité, la complexité et l'imprévisibilité d'un signal EEG stochastique.

dans la séquence de stimuli (ex : XXXXY). Ce stimulus Y, nouveau et inattendu, entraîne l'activation des processus cérébraux de détection automatique de la nouveauté. Cet effet dit « local » peut être objectivé grâce à plusieurs PE cognitifs (*MisMatch Negativity*, P300a et N400). Ces PE sont enregistrés à la fois chez les patients EV et ECM, ainsi que chez les sujets sains inattentifs [32,33]. Ils reflètent plutôt un processus automatique inconscient et ne semblent donc pas pertinents pour décrire les bases neurales de la conscience [28].

Au sein de ce même paradigme, il est possible de faire se succéder plusieurs essais comprenant le stimulus Y et constituer ainsi une régularité dite « globale ». Puis, de manière intermittente, une séquence de stimuli violant la régularité globale mais pas la régularité locale (ex : XXXXX), est présentée au patient. On observe alors la présence d'un PE cognitif spécifique, nommé P300b, maximal en région centropariétale. La détection de la violation de la régularité globale sous-entend que le patient a maintenu activement une certaine quantité d'informations au sein de sa mémoire de travail. Autrement dit, la détection de la P300b pourrait suggérer que le patient est conscient des informations qui proviennent de son environnement [32]. L'onde P300b pourrait refléter la mobilisation active de l'attention pour faciliter le traitement de l'information, ainsi que la mise en jeu de la mémoire de travail [34]. D'autres études ont par ailleurs montré que, chez les patients ECM, l'amplitude de la P300b était augmentée quand le stimulus déviant était le prénom du patient ou lorsqu'il était prononcé par une voie familière [30].

Nous venons de présenter, dans cette première partie, un certain nombre de données d'imagerie et d'électrophysiologie qui renseignent sur la localisation et la dynamique temporelle des bases neurales de la conscience. Des régions cérébrales distantes semblent être impliquées, à des temps différents, dans l'émergence de la conscience.

L'étude de la connectivité cérébrale contribue à la description intégrée des composantes spatiales et temporelles

Nous allons nous intéresser, dans la seconde partie de notre travail, à la connectivité entre ces différentes régions cérébrales. L'étude de la connectivité cérébrale semble permettre l'intégration des composantes spatiale et temporelle de la description des bases neurales de la conscience. Nous faisons le choix de dissocier la connectivité fonctionnelle et la connectivité structurale, que seront présentée successivement après un rappel de leur définition.

La connectivité fonctionnelle

L'étude de la connectivité fonctionnelle consiste à analyser les interactions qui existent, au sein d'un même réseau

neuronal, entre plusieurs aires cérébrales. La connectivité fonctionnelle est inférée sur la base de la dépendance statistique et des corrélations d'activité entre plusieurs événements neuronaux distants. Elle permet la description, à la fois de la dimension spatiale et temporelle, d'événements cérébraux dont la survenue peut avoir lieu au sein d'une même aire cérébrale ou bien dans deux aires cérébrales distinctes [35].

La Transcranial Magnetic Stimulation combined with EEG

Nous avons présenté, dans la première partie, les PE en soulignant leur pertinence pour 1) évaluer le niveau de conscience du patient ; et 2) participer à la description des bases neurales de la conscience. Cependant, ces PE peuvent être mis en défaut en cas de fluctuation des ressources attentionnelles du patient, ou si la consigne de la tâche expérimentale n'est pas comprise. En réponse à cette problématique, la *Transcranial Magnetic Stimulation combined with EEG* (TMS-EEG) est une technique particulièrement intéressante car elle n'implique pas la participation active du patient. En effet, le fonctionnement de la TMS-EEG permet de stimuler directement, au niveau du cuir chevelu, le cortex cérébral. Le contrôle des paramètres de stimulation (intensité, angle et direction du courant) permet de cibler la région corticale d'intérêt. La TMS-EEG entraîne l'activation des neurones corticaux qui sont situés en regard de la zone de stimulation. Cette activation neuronale locale se propage, en quelques dizaines de millisecondes, aux zones corticales connectées transsynaptiquement. L'enregistrement simultané de l'EEG permet la détection des variations de l'activité électrique cérébrale, sous la forme de TMS-Potentiel Évoqué (TEP). La résolution temporelle des TEP étant de l'ordre de la milliseconde, il est ainsi possible de capturer les interactions synaptiques efficaces parmi les neurones et d'étudier la connectivité corticale [36].

La TMS-EEG est un outil pertinent chez les patients EV et ECM pour étudier la connectivité au sein des réseaux corticaux intra- et inter-hémisphériques. Ainsi, chez les patients ECM par comparaison à des sujets sains, il a été observé que l'amplitude des TEP est plus faible. Par ailleurs, chez les patients ECM, la distribution spatiale des TEP couvre les deux hémisphères cérébraux, alors qu'elle est le plus souvent confinée à un seul hémisphère cérébral chez les patients EV [37]. Ces données, bien que limitées, suggèrent que la connectivité corticale⁶ est altérée en fonction du niveau de conscience. Elle constitue donc un paramètre neural d'intérêt dans la description des bases neurales de la conscience.

6. L'analyse de l'amplitude des TMS-Potentiels Évoqués permet de rendre compte de la réactivité corticale en regard de la zone de stimulation.

Les apports de l'imagerie cérébrale

Les données obtenues en IRM_f permettent aussi l'analyse de la connectivité fonctionnelle. Dans la littérature, à notre connaissance, les données disponibles portent essentiellement sur la connectivité entre des régions cérébrales distantes appartenant à un même réseau neuronal.

Chez le sujet sain, on observe qu'il existe une connectivité fonctionnelle au sein du DMN alors même que le sujet n'effectue aucune tâche [38]. Ces données sont cohérentes avec celles présentées plus haut, dans lesquelles il est rapporté que l'activation du DMN est augmentée au repos [15]. Chez les patients EV et ECM, la connectivité au sein du DMN diminue de façon proportionnelle avec l'altération du niveau de conscience [39,40]. L'ensemble de ces données suggèrent que le niveau de connectivité intrinsèque au DMN constitue un paramètre d'importance dans la description des bases neurales de la conscience.

Par ailleurs, une étude en TEP chez un patient EV montre que la connectivité fonctionnelle est altérée dans le réseau frontopariétal et au sein des boucles thalamocorticales [41], qui comprennent le noyau thalamique intralaminaire, le cortex préfrontal (CPF) droit (aires de Broadman 8, 9 et 10) et le cortex cingulaire antérieur (CCA). Les boucles thalamocorticales sont connues pour leur implication dans les mécanismes de la conscience [42]. Il convient de noter que, dans le cas de ce patient EV, la connectivité fonctionnelle au sein des boucles thalamocorticales s'est normalisée après le retour à un niveau de conscience normal [41]. Ces données, bien que limitées à un seul cas, suggèrent que la connectivité fonctionnelle au sein du réseau frontopariétal et des boucles thalamocorticales puisse aussi jouer un rôle important dans l'émergence de la conscience.

Enfin, l'étude de la corrélation entre la connectivité intrinsèque du DMN et celle du réseau frontopariétal montre, chez le sujet sain, que celle-ci est négative. Ce travail récent suggère que le réseau frontopariétal pourrait être impliqué dans la conscience externe (i.e. la perception de l'environnement via les récepteurs sensoriels), tandis que le DMN serait plutôt associé à la conscience interne (pensée vagabonde, imagerie mentale, etc.). La corrélation négative serait un argument en faveur de la distinction fonctionnelle de ces deux réseaux [43]. Dans une étude portant sur un seul patient EV, il a été observé une diminution de cette corrélation négative entre les connectivités intrinsèques au DMN et au réseau frontopariétal [44].

Chez les patients EV et ECM, les études de connectivité fonctionnelle se sont essentiellement focalisées sur le réseau frontopariétal, le DMN et les boucles thalamocorticales. Plus récemment, des travaux chez le sujet sain ont identifié de nouveaux réseaux comme fonctionnellement pertinents pour l'étude des bases neurales de la conscience. Il s'agit des réseaux du contrôle exécutif droit et gauche, du réseau de saillance, du réseau sensori-moteur, des réseaux visuels et

auditifs, ainsi que du réseau cérébelleux [45,46]. À notre connaissance, une seule étude s'est intéressée à ces différents réseaux chez les sujets EV et ECM. Les données montrent une altération de la connectivité fonctionnelle dans les réseaux auditifs et du contrôle exécutif droit [47]. Des études complémentaires sont nécessaires pour confirmer ces données, mais celles-ci laissent suggérer que les bases neurales de la conscience pourraient impliquer un plus grand nombre de réseaux neuronaux que ceux identifiés jusqu'à présent.

La connectivité structurale

La connectivité structurale doit être distinguée de la connectivité fonctionnelle. Son étude consiste à analyser les structures anatomiques de la substance blanche qui assurent les connexions neuronales entre deux aires cérébrales distantes. Elle est possible en IRM grâce à la séquence d'imagerie en tenseur de diffusion (ITD) [48,49].

L'absence de voie neuro-anatomique unique pour la conscience

Les premières études en ITD avaient pour objectif de décrire les mécanismes physiopathologiques associés au trouble du niveau de conscience. Ainsi, il a été observé chez les patients EV et ECM une altération de l'intégrité structurale des faisceaux de substance blanche [50]. La localisation de cette atteinte est dépendante de l'étiologie du trouble de conscience [51]. Cette absence de spécificité topographique a longtemps laissé croire, par transposition chez l'individu sain, que l'émergence de la conscience n'était pas liée à une voie neuro-anatomique spécifique.

L'étude du DMN et des boucles thalamocorticales

Chez les patients EV et ECM, des récentes études ont montré que la connectivité structurale était altérée au sein du DMN et des boucles thalamocorticales. La fraction d'anisotropie⁷ est plus faible chez ces patients par comparaison aux sujets sains [52,53]. Dans une de ces études, où l'IRM_f était couplée à de la TEP, il a été observé chez les patients EV et ECM une altération de la connectivité structurale associée à la diminution du métabolisme cérébral. Ces résultats mettent en avant le lien existant entre la structure et la fonction des aires cérébrales [53]. L'étude de ces liens souligne par ailleurs l'intérêt d'une approche intégrative dans la description des bases neurales de la conscience.

7. La Fraction d'Anisotropie (FA) caractérise la diffusion des molécules d'eau au sein du tissu cérébral. Elle permet ainsi d'évaluer l'intégrité structurelle des faisceaux de substance blanche.

Le système réticulé activateur ascendant (SRAA)

Une autre structure cérébrale très intéressante est la formation réticulée. Il s'agit d'une formation de substance blanche, localisée au sein du tronc cérébral, qui est constituée de trois voies neuronales connectant le tronc cérébral au cortex. Ces différents faisceaux de substance blanche, associés à plusieurs noyaux gris du tronc cérébral, constituent le SRAA [54-56]. Les études portant sur le SRAA avaient jusqu'à présent montré son rôle fondamental dans la fonction d'éveil, en association avec d'autres groupes neuronaux et sous la dépendance de l'orexine sécrétée par l'hypothalamus [55]. Cette fonction se rapporte à la composante *awakeness* de la conscience. Plus récemment, des études chez les patients EV et ECM semblent établir un lien entre la dégradation des faisceaux de substance blanche au sein du SRAA et les troubles du niveau de conscience [57-59]. Nous avons évoqué dans l'introduction que l'EV et l'ECM correspondaient à un état de *wakefulness* sans *awareness*. La connectivité structurale au sein du SRAA pourrait donc constituer une des bases neurales de la composante *awareness* de la conscience. Cependant, ces données doivent être interprétées avec prudence car les études sur le SRAA sont aujourd'hui encore peu nombreuses et regroupent un faible nombre de patients.

Conclusion

Au-delà de leur impact clinique majeur, les études des patients EV et ECM ont largement contribué à la description des bases neurales de la conscience. Cela a été possible grâce à une approche par contraste, comparant les données recueillies chez des individus qui présentent un niveau de conscience différent et croissant : les patients EV, les patients ECM et les sujets sains.

Plusieurs structures cérébrales d'intérêt ont pu être mises en évidence et elles sont synthétisées dans le Tableau 1. Il y a tout d'abord le réseau frontopariétal, qui est impliqué dans les tâches attentionnelles effectuées de manière consciente par le sujet, ainsi que dans la prise de conscience de l'information issue de l'environnement. Le DMN est lui-aussi une structure particulièrement importante, et son intégrité structurale et fonctionnelle semble être un prérequis à l'émergence de la conscience. Les boucles thalamocorticales, dans lesquelles s'intègre le SRAA, semble aussi constituer une région cérébrale d'intérêt, mais les données de la littérature restent à ce jour encore trop peu nombreuses. Si ces structures ont été largement étudiées en imagerie, leur rôle dans l'émergence de la conscience est aussi mis en exergue dans les études impliquant

Tableau 1 Les études des patients en état végétatif et en état de conscience minimale ont contribué à une meilleure connaissance des bases neurales de la conscience. Dans ce tableau, les connaissances apportées par ces études sont présentées en fonction de leurs caractéristiques expérimentales (outil, paramètre et cible)

Caractéristiques expérimentales des études			Description des bases neurales de la conscience
Outil	Paramètre	Cible	
Imagerie			
Imagerie fonctionnelle cérébrale : TEP, IRM _f	Activation cérébrale Connectivité fonctionnelle	Aires sensorielles Réseau frontopariétal <i>Default Mode Network</i> Boucles thalamo-corticales	Activation des aires sensorielles de haut niveau (cortex associatifs multimodaux) Corrélation négative entre les connectivités fonctionnelles intrinsèques des réseaux Présence d'une connectivité fonctionnelle
Imagerie structurale : IRM (séquence d'imagerie en tenseur de diffusion)	Connectivité structurale	Substance blanche (dont le SRAA)	Intégrité structurale des faisceaux neuronaux
Électrophysiologie			
EEG	Potentiel évoqué cognitif (P300b)	Cortex centro-pariétal	Détection de l'onde P300b signant la mobilisation active de l'attention et la mise en jeu de la mémoire de travail
Transcranial magnetic stimulation	<i>Transcranial Magnetic Stimulation</i> - Potentiel évoqué	Variable	Distribution spatiale des potentiels évoqués couvrant les deux hémisphères cérébraux

TEP : tomographie par émission de positon ; IRM_f : imagerie par résonance magnétique fonctionnelle ; EEG : électroencéphalographie

des outils d'électrophysiologie. L'électrophysiologie présente l'intérêt de permettre l'étude des phénomènes cérébraux « en temps réel ». Ainsi, l'analyse des PE cognitifs a permis de mettre en évidence l'onde P300b, aux alentours de 300 ms après une stimulation auditive, qui semble spécifique de l'émergence d'une information sensorielle à la conscience.

La mise en évidence de ces différentes structures neuro-anatomiques distantes, pour tenter de décrire les bases neurales de la conscience, a fait germer l'idée de l'existence de « réseaux cérébraux de la conscience ». L'existence de ces réseaux impliquant l'interaction entre plusieurs régions cérébrales, l'étude de la connectivité cérébrale a constitué une avancée majeure dans la description des bases neurales de la conscience. En effet, ce paramètre, mesurable à la fois en imagerie et en électrophysiologie, présente l'avantage d'intégrer à la fois les composantes spatiale et temporelle des phénomènes cérébraux impliqués dans l'émergence de la conscience. Cette approche intégrative réfute donc l'hypothèse d'une ou plusieurs structures isolées qui permettraient l'émergence de la conscience. Elle est la cible d'un engouement des travaux de recherche les plus récents, et constitue donc une perspective intéressante pour préciser la description des bases neurales de la conscience.

Liens d'intérêts : Les auteurs déclarent ne pas avoir de lien d'intérêt.

Références

1. Stevens RD, Hannawi Y, Puybasset L, (2014) MRI for coma emergence and recovery. *Curr Opin Crit Care* 20: 168-173
2. Jennett B, Plum F, (1972) Persistent vegetative state after brain damage. A syndrome in search of name. *Lancet* 1: 734-737
3. Giacino JT, Ashwal S, Childs N, Cranford R, Jennett B, Katz DI, Kelly JP, (2002) The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria. *Neurology* 58: 349-353
4. Teasdale G, Jennett B, (1974) Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale. *Lancet* 2: 81-84
5. Ledoux D, Piret S, Boveroux P, Bruno MA, Vanhauendhuysse A, Damas P, Moonen G, (2008) Les échelles d'évaluation des états de conscience altérée. *Réanimation* 17: 695-701
6. Giacino JT, Kalmar K, Whyte J, (2004) The JFK Coma Recovery Scale-Revised: measurement characteristics and diagnostic utility. *Arch Phys Med Rehabil* 85: 2020-2029
7. Wijdicks EFM, Bamlet WR, Maramattom BV, Manno EM, McClelland RL, (2005) Validation of a new coma scale: the FOUR score. *Ann Neurol* 58: 585-593
8. Laureys S, (2005) The neural correlate of (un)awareness: lessons from the vegetative state. *Trends Cogn Sci* 9: 556-559
9. Laureys S, Lemaire C, Maquet S, (1999) Cerebral metabolism during vegetative state and after recovery to consciousness. *Journal of Neurology Neurosurg Psych* 67: 121-122
10. Levy DE, Sidtis JJ, Rottenberg DA, Jarden JO, Strother SC, Dhaan V, Ginos JZ, (1987) Differences in cerebral blood flow and glucose utilization in vegetative versus locked-in patients. *Ann Neurol* 22: 673-682
11. Schiff ND, Ribary U, Moreno DR, Beattie B, Kronberg E, Blasberg R, Giacino J, (2002) Residual cerebral activity and behavioral fragments can remain in the persistently vegetative brain. *Brain* 2002: 1210-1234
12. Stender J, Kupers R, Rodell A, Thibaut A, Chatelle C, Bruno MA, Gejl M, Bernard C, Hustinx R, Laureys S, Gjedde A, (2015) Quantitative rates of brain glucose metabolism distinguish minimally conscious from vegetative state patients. *J Cereb Blood Flow Metab* 35: 58-65
13. Laureys S, Perrin F, Faymonville M, Schnakers C, Boly M, Bartsch V, (2004) Cerebral processing in the minimally conscious state. *Neurol Dis* 63: 916-918
14. Baars BJ, (1988) A cognitive theory of consciousness. NY: Cambridge University Press p 270-273
15. Fox MD, Snyder AZ, Vincent JL, Corbetta M, Van Essen DC, Raichle ME, (2005) The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proc Natl Acad Sci U S A* 102: 9673-9678
16. Corbetta M, Shulman GL, (2002) Control of goal-directed and stimulus-driven attention in the brain. *Nat Rev Neurosci* 3: 201-215
17. Raichle ME, Snyder AZ, (2007) A default mode of brain function: a brief history of an evolving idea. *Neuroimage* 37: 1083-1090
18. Laureys S, Faymonville ME, Peigneux P, Damas P, Lambermont B, Del Fiore G, Degueldre C, Aerts J, Luxen A, Franck G, Lamy M, Moonen G, Maquet P, (2002) Cortical Processing of Noxious Somatosensory Stimuli in the Persistent Vegetative State. *Neuroimage* 17: 732-741
19. Boly M, Faymonville ME, Peigneux P, Lambermont B, P. D, Del Fiore G, Degueldre C, Franck G, (2004) Auditory processing in severely brain injured patients: differences between the minimally conscious state and the persistent vegetative state. *Arch Neurol* 61: 233-238
20. Schiff ND, Rodriguez-Moreno MS, Kim KHS, Giacino JT, Plum F, Hirsch J, (2005) fMRI reveals large-scale network activation in minimally conscious patients. *Neurology* 64: 514-523
21. Lehenbre R, Gosseries O, Lugo Z, Jedidi Z, Chatelle C, Sadzot B, Laureys S, Noirhomme Q, (2012) Electrophysiological investigations of brain function in coma, vegetative and minimally conscious patients. *Arch Ital Biol* 150: 122-139
22. Bekinschtein TA, Manes FF, Villarreal M, Owen AM, Della-Maggiore V, (2011) Functional imaging reveals movement preparatory activity in the vegetative state. *Front Hum Neurosci* 5: 5
23. Owen AM, Coleman MR, Boly M, Davis MH, Laureys S, Picard JD, (2006) Detecting awareness in the vegetative state. *Science* 313: 1402
24. Rodriguez Moreno D, Schiff ND, Giacino J, Kalmar K, Hirsch J, (2010) A network approach to assessing cognition in disorders of consciousness. *Neurol Dis* 75: 1871-1878
25. Gosseries O, Bruno MA, Chatelle C, Vanhauendhuysse A, Schnakers C, Soddu A, Laureys S, (2011) Disorders of consciousness: what's in a name? *NeuroRehabilitation* 28: 3-14
26. Lehenbre R, Bruno MA, Vanhauendhuysse A, Chatelle C, Colgan V, Leclercq Y, Soddu A, (2012) Resting state EEG study of comatose patients: a connectivity and frequency analysis to find differences between Vegetative and Minimally Conscious States. *Funct Neurol* 27: 41-47
27. Schnakers C, Ledoux D, Majerus S, Damas P, Lambermont B, Lamy M, Boly M, (2008) Diagnostic and prognostic use of bispectral index in coma, vegetative state and related disorders. *Brain Injury* 22: 926-931
28. Vanhauendhuysse A, Laureys S, Perrin F, (2008) Cognitive event-related potentials in comatose and post-comatose states. *Neurocrit Care* 8: 262-270
29. King J, Faugeras F, Gramfort A, Schurger A, El Karoui I, Sitt J, Rohaut B, Wacongne C, Labyt E, Bekinschtein T, (2013) Single-

- trial decoding of auditory novelty responses facilitates the detection of residual consciousness. *Neuroimage* 83: 726–738
30. Rohaut B, Faugeras F, Chausson N, King JR, Karoui IE, Cohen L, Naccache L, (2015) Probing ERP correlates of verbal semantic processing in patients with impaired consciousness. *Neuropsychologia* 66: 279–292
 31. Sergent C, Faugeras F, Rohaut B, Perrin F, Valente M, Tallon-Baudry C, Cohen L, Naccache L, (2017) Multidimensional cognitive evaluation of patients with disorders of consciousness using EEG: A proof of concept study. *Neuroimage Clin* 13: 455–469
 32. Faugeras F, Rohaut B, Weiss N, Bekinschtein T, Galanaud D, Puybasset L, Bolgert F, Sergent C, Cohen L, Dehaene S, (2012) Event related potentials elicited by violations of auditory regularities in patients with impaired consciousness. *Neuropsychologia* 50: 403–418
 33. Faugeras F, Rohaut B, Weiss N, Bekinschtein TA, Galanaud D, Puybasset L, Bolgert F, Sergent C, Cohen L, Dehaene S, Naccache L, (2011) Probing consciousness with event-related potentials in the vegetative state. *Neurology* 77: 264–268
 34. Polich J, (2007) Updating P300: an integrative theory of P3a and P3b. *Clin Neurophysiol* 118: 2128–2148
 35. Friston KJ, (2011) Functional and effective connectivity: a review. *Brain Connect* 1: 13–36
 36. Massimini M, Boly M, Casali A, Rosanova M, Tononi G, (2009) A perturbational approach for evaluating the brain's capacity for consciousness. *Prog Brain Res* 177: 201–214
 37. Ragazzoni A, Pirulli C, Veniero D, Feurra M, Cincotta M, Giovannelli F, Chiaramonti R, Lino M, Rossi S, Miniussi C, (2013) Vegetative versus minimally conscious states: a study using TMS-EEG, sensory and event-related potentials. *PLoS ONE* 8: e57069
 38. Cavanna AE, (2007) The precuneus and consciousness. *CNS Spectr* 12: 545–552
 39. Vanhaudenhuyse A, Noirhomme Q, Tshibanda LJ, Bruno MA, Boveroux P, Schnakers C, Soddu A, Perlbarg V, Ledoux D, Bricchant JF, Moonen G, Maquet P, Greicius MD, Laureys S, Boly M, (2010) Default network connectivity reflects the level of consciousness in non-communicative brain-damaged patients. *Brain* 133: 161–171
 40. Soddu A, Vanhaudenhuyse A, Bahri MA, Bruno MA, Boly M, Demertzi A, Tshibanda JF, Phillips C, Stanziano M, Ovadia-Caro S, Nir Y, Maquet P, Papa M, Malach R, Laureys S, Noirhomme Q, (2012) Identifying the default-mode component in spatial IC analyses of patients with disorders of consciousness. *Hum Brain Mapp* 33: 778–796
 41. Laureys S, Faymonville ME, Luxen A, Lamy M, Franck G, Maquet P, (2000) Restoration of thalamocortical connectivity after recovery from persistent vegetative state. *Lancet* 355: 1790
 42. Llinas R, Ribary U, Contreras D, Pedroarena C, (1998) The neural basis for consciousness. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 353: 1841–1849
 43. Vanhaudenhuyse A, Demertzi A, Schabus M, Noirhomme Q, Bredart S, Boly M, (2011) Two distinct neuronal networks mediate the awareness of environment and of self. *J Cogn Neurosci* 23: 570–578
 44. Boly M, Tshibanda L, Vanhaudenhuyse A, Noirhomme Q, Schnakers C, Ledoux D, Boveroux P, Garweg C, Lambermont B, Phillips C, Luxen A, Moonen G, Bassetti C, Maquet P, Laureys S, (2009) Functional connectivity in the default network during resting state is preserved in a vegetative but not in a brain dead patient. *Hum Brain Mapp* 30: 2393–2400
 45. Damoiseaux JS, Rombouts SA, Barkhof F, Scheltens P, Stam CJ, Smith SM, Beckmann CF, (2006) Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proc Natl Acad Sci U S A* 103: 13848–13853
 46. Laird AR, Fox PM, Eickhoff SB, Turner JA, Ray KL, McKay DR, (2011) Behavioral interpretations of intrinsic connectivity networks. *J Cogn Neurosci* 23: 4022–4037
 47. Demertzi A, Gomez F, Crone JS, Vanhaudenhuyse A, Tshibanda L, Noirhomme Q, Thonnard M, Charland-Verville V, Kirsch M, Laureys S, Soddu A, (2014) Multiple fMRI system-level baseline connectivity is disrupted in patients with consciousness alterations. *Cortex* 52: 35–46
 48. Assaf Y, Pasternak O, (2008) Diffusion tensor imaging (DTI)-based white matter mapping in brain research: a review. *J Mol Neurosci* 34: 51–61
 49. Tshibanda L, Vanhaudenhuyse A, Galanaud D, Boly M, Laureys S, Puybasset L, (2009) Magnetic resonance spectroscopy and diffusion tensor imaging in coma survivors: promises and pitfalls. *Prog Brain Res* 177: 215–229
 50. Fernandez-Espejo D, Bekinschtein T, Monti MM, Pickard JD, Junque C, Coleman MR, Owen AM, (2011) Diffusion weighted imaging distinguishes the vegetative state from the minimally conscious state. *Neuroimage* 54: 103–112
 51. van der Eerden AW, Khalilzadeh O, Perlbarg V, Dinkel J, Sanchez P, Vos PE, Luyt CE, (2014) White matter changes in comatose survivors of anoxic ischemic encephalopathy and traumatic brain injury: comparative diffusion-tensor imaging study. *Radiology* 270: 506–516
 52. Fernandez-Espejo D, Soddu A, Cruse D, Palacios EM, Junque C, Vanhaudenhuyse A, Rivas E, Newcombe V, Menon DK, Pickard JD, Laureys S, Owen AM, (2012) A role for the default mode network in the bases of disorders of consciousness. *Ann Neurol* 72: 335–343
 53. Annen J, Heine L, Ziegler E, Frasso G, Bahri M, Di Perri C, Stender J, Martial C, Wannez S, D'Ostilio K, Amico E, Antonopoulos G, Bernard C, Tshibanda F, Hustinx R, Laureys S, (2016) Function-structure connectivity in patients with severe brain injury as measured by MRI-DWI and FDG-PET. *Hum Brain Mapp* 37: 3707–3720
 54. Parvizi J, Damasio AR, (2003) Neuroanatomical correlates of brainstem coma. *Brain Behav* 126: 1524–1536
 55. Paus T, (2000) Functional anatomy of arousal and attention systems in the human brain. *Progress in Brain Research* 126: 65–77
 56. Yeo SS, Chang PH, Jang SH, (2013) The ascending reticular activating system from pontine reticular formation to the thalamus in the human brain. *Front Hum Neurosci* 7: 416
 57. Edlow BL, Haynes RL, Takahashi E, Klein JP, Cummings P, Benner T, Greer DM, Steven M, (2013) Disconnection of the ascending arousal system in traumatic coma. *J Neuropathol Exp Neurol* 72: 505–523
 58. Jang SH, Kim SH, Lee HD, (2016) Impaired consciousness caused by injury of the lower ascending reticular activating system: evaluation by diffusion tensor tractography. *Neural Regen Res* 11: 352
 59. Laouachedi M, Galanaud D, Delmaire C, Fernandez-Vidal S, Messe A, Mesmoudi S, Oulebsir Boumghar F, Pelegri-Issac M, Puybasset L, Benali H, Perlbarg V, (2015) Deafferentation in thalamic and pontine areas in severe traumatic brain injury. *J Neuroradiol* 42: 202–211