

«Il faut parler à une personne dans le coma» entend-on souvent dans les films. Tout dépend de ce qu'on appelle coma. Entre l'état végétatif, où le patient peut encore remuer, sourire ou sursauter mais de façon réflexe, et l'état de conscience minimale où il peut entendre ce qu'on lui dit, la frontière est ténue. L'imagerie cérébrale permettra peut-être un jour de repérer ce passage de l'ombre à la lumière.

Médecine

Les yeux ouverts, mais l'esprit absent

Steven LAUREYS

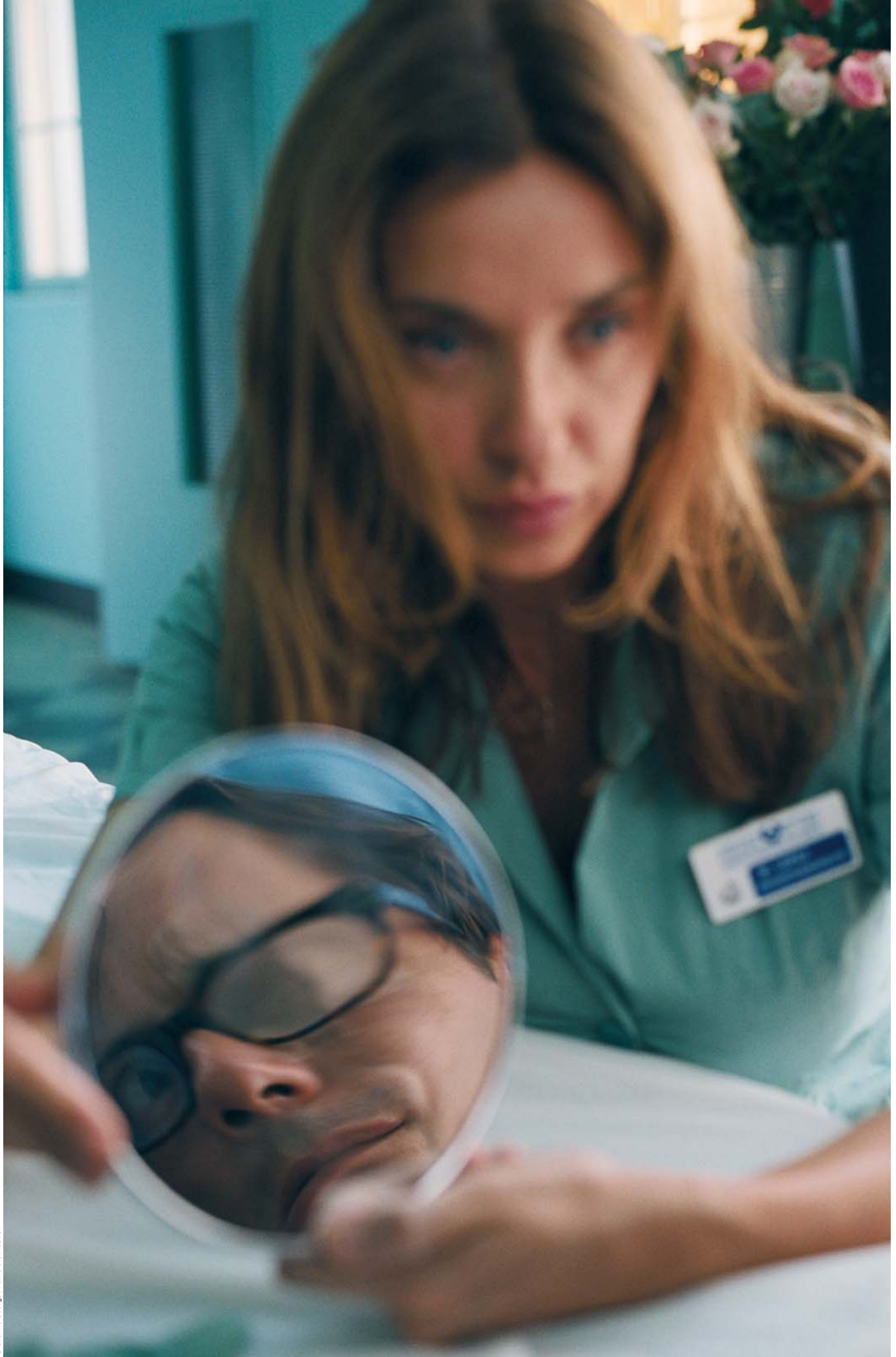
Le patient ouvre les yeux et regarde dans le vide. Il est éveillé, mais ne semble pas conscient de ce qui se passe autour de lui dans la chambre d'hôpital. Son amie lui parle. L'entend-il ? Depuis l'accident, il est allongé dans son lit, sans réaction, jour après jour. Il a subi un accident vasculaire cérébral qui l'a plongé dans un état très particulier : l'état végétatif. Sera-t-il un jour conscient ? Nul ne peut le dire.

Aujourd'hui, parce que la médecine a progressé, le nombre de personnes qui survivent à des dommages ou des lésions au cerveau ne cesse d'augmenter. Les médecins sauvent des personnes victimes d'un traumatisme crânien – après un accident de voiture par exemple – ou qui ont été privées d'oxygène pendant quelque temps – après un arrêt cardiaque par exemple. Mais quand les lésions cérébrales sont graves, la victime peut tomber dans le coma. Elle n'ouvre jamais les yeux, ne bouge pas, et a parfois quelques mouvements réflexes des membres. Le coma dure entre deux et cinq semaines... ensuite, soit le patient récupère une conscience, soit il meurt – il est en mort cérébrale –, soit il se trouve dans un état de *locked-in* (voir la figure 1), paralysé mais conscient de son environnement, soit encore il ouvre les yeux, tout en étant inconscient. C'est ce dernier état que l'on nomme l'état végétatif.

L'état végétatif, même pour les spécialistes, est encore un mystère. Les signes cliniques utilisés pour sa définition sont les suivants : la personne est bien éveillée, elle a des cycles d'éveil suivis de périodes de sommeil. En phase d'éveil, ses yeux sont ouverts et peuvent bouger. Elle dort les yeux fermés, mais les rouvre parfois et

sursaute si on lui parle. Elle respire souvent sans assistance et peut grincer des dents, mâcher, crier, sourire, gémir ou grogner. Mais il s'agit de réflexes et non des gestes volontaires : le patient agit sans raison, sans relation avec une stimulation qui aurait pu provoquer ces réactions. Il est généralement absent, incapable de fixer un objet qu'on lui désigne, ce qui est le premier critère d'état de conscience, bien que parfois il suive très brièvement une cible mouvante... En d'autres termes, il ne semble pas conscient. Tout se passe comme s'il ne percevait pas son environnement, n'avait ni sensations, ni pensées. Mais voilà, toute la difficulté posée au corps médical par cet état végétatif, tient dans ce «semble». Les signes cliniques permettent-ils de déduire l'absence de conscience ? Peut-on prévoir si cette personne reviendra un jour à elle ? La réponse à cette question passe par une longue suite de découvertes, parfois difficilement interprétables, qui ont jalonné l'histoire de la recherche sur les états végétatifs, et que nous allons maintenant évoquer

I. Dans son livre *Le scaphandre et le papillon*, le journaliste Jean-Dominique Bauby communique ses pensées à son entourage en actionnant le seul muscle qui obéit encore à sa volonté : celui de sa paupière droite. Cet état d'enfermement dans son propre corps est nommé *locked-in* : le patient, est paralysé mais pleinement conscient. Il existe aussi des états où le patient est partiellement conscient, et d'autres enfin (les états végétatifs) où leurs mouvements ne sont que des réflexes.



© Etienne George / Pathe Distribution



Silvén Laureys

2. L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) permet de visualiser les régions cérébrales les plus actives lors d'opérations mentales ; elle détecte des signes de conscience chez des patients végétatifs en phase de récupérer une conscience minimale.

dans cet article.

De nombreux patients végétatifs reprennent conscience dans le mois suivant leur lésion cérébrale. Au-delà d'un mois, toutefois, le patient entre dans un état végétatif qu'on appelle persistant, et où ses chances de revenir à lui ne font que diminuer avec le temps. Au moins 35000 victimes de lésions cérébrales en Europe (et 3000 en France) tombent chaque année dans un état végétatif persistant. Depuis 1994, on considère que si un patient ne montre aucun signe de conscience dans les 3 à 12 mois après l'accident (selon la cause), ses chances de récupérer sont pour ainsi dire nulles... L'individu se trouve alors dans un état végétatif permanent.

L'état végétatif : vivre sans conscience

L'étude des états végétatifs permanents est arrivée sur le devant de la scène publique en 2005 quand les acteurs politiques américains ont débattu du cas de Terri Schiavo, en Floride. Cette patiente était dans un état végétatif depuis 1990 ; ses parents et son mari n'étaient pas d'accords quant à ses chances de récupérer un jour une conscience, et c'est le tribunal qui a tranché : les médecins ont retiré le tube qui permettait de la nourrir, et elle est morte de déshydratation 13 jours après.

Cette controverse a révélé la nécessité de mieux distinguer si un patient est dans un état végétatif permanent ou s'il a des chances de voir son état s'améliorer. Mais comment évaluer la conscience chez quelqu'un qui ne peut pas communiquer ? Quand un patient végétatif récupère, les premiers signes de conscience sont discrets. Initialement, le patient commence à bouger délibérément (il suit du regard un objet par exemple), mais il ne communique toujours pas avec son environnement. Il occupe alors ce qu'on nomme un état de conscience minimale. Comme l'état végétatif, l'état de conscience minimale peut n'être qu'une étape vers la récupération totale. Mais il peut aussi être persistant, ou permanent. Mais à la différence de l'état végétatif, les patients, même des années après, gardent des chances de récupérer leur pleine conscience. C'est le cas, Terry Wallis, un jeune homme qui recommença à s'exprimer après plus de 20 ans passés en état de conscience minimale.

Il est délicat de tracer la frontière entre état végétatif et de conscience minimale ; au terme de

nombreux examens, les médecins considèrent le patient comme « végétatif » s'il ne montre aucun signe de conscience, c'est-à-dire s'il ne réagit jamais aux ordres qu'on lui donne (par exemple, « serrez ma main », « regardez en bas ») et s'il n'entreprind aucune action ou mouvement délibérés.

Toutefois, au début des années 1990, Nancy Childs, du Centre de réhabilitation à Austin dans le Texas, et Keith Andrews, de l'Hôpital royal à Londres, ont montré que plus d'un tiers des patients initialement considérés en état végétatif présentent en réalité des signes de conscience, à condition d'être correctement examinés. Pour parvenir à un diagnostic fiable, il faut utiliser des tests cliniques standardisés qui évaluent les réactions d'un patient face à une large gamme de stimulus auditifs, visuels et tactiles. Mais la conscience est avant tout une expérience subjective qu'il est difficile d'évaluer chez une autre personne que soi-même... Même le test le plus précis ne risque-t-il pas d'ignorer des signes de conscience chez un patient incapable de communiquer ?

Depuis dix ans, le monde médical est à la recherche d'une méthode objective pouvant confirmer ou infirmer le diagnostic clinique d'état végétatif. L'imagerie cérébrale est progressivement apparue comme une solution intéressante. Au début des années 1980, l'imagerie par résonance magnétique (IRM) permettait de visualiser la structure du cerveau, révélant les lésions cérébrales sans pour autant détecter des signes de conscience. Récemment toutefois, ces images se sont révélées utiles pour prévoir si un patient va ou non récupérer... Notamment, si des lésions affectent certaines régions particulières du cerveau, telles que le tronc cérébral et le corps calleux (une bande de tissu nerveux connectant les deux hémisphères cérébraux), on constate le patient a peu de chances de s'en sortir.

Cerveau, m'entends-tu ?

Les progrès se sont précisés lorsque l'imagerie par résonance magnétique de diffusion, qui permet de visualiser les prolongements des neurones, a permis de mieux comprendre les mécanismes de récupération de la conscience. Ainsi, l'équipe de Nicholas Schiff, de l'Université Cornell à New York, a montré que, dans le cerveau de T. Wallis, les axones avaient « repoussé », reconnectant des territoires cérébraux qui avaient été dissociés par l'accident.

Autre méthode, l'électroencéphalographie consiste à enregistrer l'activité cérébrale par le biais d'électrodes posées sur le crâne. Cette activité reflète l'état d'éveil du patient ; ainsi, elle ralentit lorsqu'il se trouve en période de sommeil lent (l'opposé du sommeil paradoxal ou sommeil des rêves). Elle confirme aussi l'état de mort cérébrale, par un électroencéphalogramme plat, mais elle ne permet guère d'affirmer si une personne est consciente ou non. Elle est donc impuissante à confirmer ou infirmer un diagnostic d'état végétatif, encore moins à prédire les chances de guérison. Avec Fabien Perrin, de l'Université de Lyon 1, nous avons ainsi montré que l'activité électrique cérébrale d'un patient en état de conscience minimale présente un pic particulier, nommé « onde P300 », quand le patient entend son nom. Ce pic n'apparaît pas lorsque le patient entend un autre nom que le sien. Seul problème : on note cette même réaction chez une personne en état végé-

Bibliographie

- A. OWEN et al., *Detecting awareness in the vegetative state*, in *Science*, vol. 313, p. 1402, 2006.
- S. LAUREYS, *The neural correlate of (un)awareness : lessons from the vegetative state*, in *Trends in Cognitive Sciences*, vol. 9, pp. 556-559, 2005.
- S. LAUREYS, *Science and society : death, unconsciousness and the brain*, in *Nature Reviews Neuroscience*, vol. 6, pp. 899-909, 2005.
- S. LAUREYS, M.-É. FAYMONVILLE et P. MAQUET, *Quelle conscience durant le coma ?*, in *Pour la Science*, n° 302, pp. 122-128, décembre 2002.
- Site d'informations sur le coma : www.comascience.org.

tatif. L'électroencéphalographie ne discrimine pas ces deux états.

Reste la meilleure méthode pour bien évaluer un état végétatif: la neuroimagerie fonctionnelle. Par exemple, la «tomographie par émission de positons» consiste à mesurer la consommation de glucose dans le cerveau, qui est un indicateur de son activité métabolique. Cette technique a été utilisée avec des fortunes diverses qui, après des résultats contradictoires, ont abouti à des méthodes plus fiables pour évaluer l'état de conscience d'un patient.

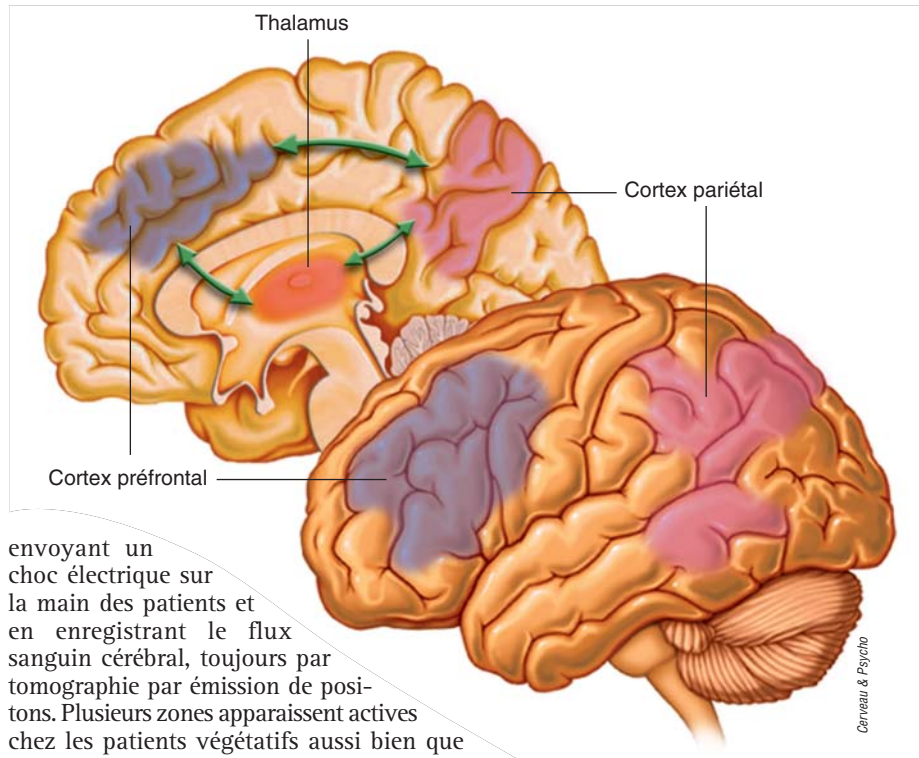
Tout commence lorsque le neurobiologiste américain Fred Plum, de l'Université Cornell, constate que l'activité métabolique du cerveau est réduite de moitié chez les patients végétatifs, par comparaison avec les personnes saines. Cette observation réalisée à la fin des années 1980 sera confirmée par plusieurs équipes européennes, avant de connaître ses premiers revers à la fin des années 1990. Notre équipe réalise alors l'observation suivante: certains patients sortent de leur état végétatif sans le moindre changement de leur activité métabolique cérébrale! Pis encore: on trouve chez quelques personnes totalement conscientes et en bonne santé une activité métabolique semblable à celle de certains patients végétatifs... Quant à N. Schiff, il constate que l'activité métabolique corticale de certains patients végétatifs est tout ce qu'il y a de plus normale...

En un mot, la tomographie par émission de positons était certes prometteuse, mais il ne fallait pas attendre d'elle un accès direct à l'état de conscience des patients, dans les conditions où ces mesures étaient effectuées. Comme nous allons le voir, des raffinements du protocole ont permis de tirer des bénéfices supérieurs de cette technique.

Les réseaux de la perception

En premier lieu, notre équipe à l'Université de Liège a identifié des régions du cerveau particulièrement importantes pour l'émergence de la conscience. En comparant l'activité métabolique de patients végétatifs à celle de volontaires sains, nous avons constaté une diminution de l'activité des aires associatives corticales (situées dans les lobes frontaux et pariétaux du cortex), impliquées dans le traitement cognitif de l'information sensorielle (voir la figure 3). La conscience chez les volontaires sains s'appuierait par conséquent, en partie, sur ces aires associatives corticales, mais également sur un réseau d'informations circulant entre ces régions frontopariétales et des noyaux plus profonds du cerveau, tel le thalamus. Chez nos patients végétatifs, les connexions entre le cortex frontal et le cortex pariétal semblent détruites, de même que celles qui relient le thalamus aux cortex pariétal et frontal. Et quand un patient sort progressivement de son état végétatif, ce réseau frontopariétal et ses connexions se rétablissent.

Hélas! Là encore, les patients en état de conscience minimale présenteraient le même type d'anomalie cérébrale... Les enregistrements réalisés en tomographie par émission de positons ne distinguent donc pas un état végétatif d'un état de conscience minimale. Du moins, lorsque les patients sont au repos, car on voit apparaître des différences lorsque les patients réagissent à une stimulation: par exemple, nous avons étudié la perception de la douleur en



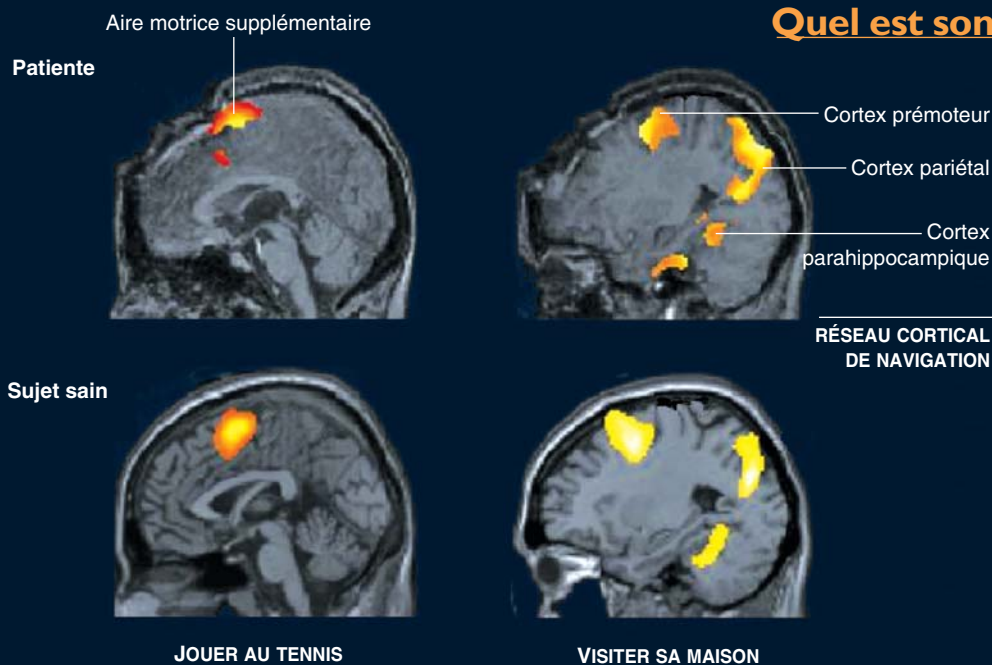
envoyant un choc électrique sur la main des patients et en enregistrant le flux sanguin cérébral, toujours par tomographie par émission de positons. Plusieurs zones apparaissent actives chez les patients végétatifs aussi bien que chez les personnes saines: le tronc cérébral, le thalamus et le cortex somatosensoriel primaire, qui reçoit les informations sensorielles des nerfs périphériques. Mais chez les patients végétatifs, le reste du cerveau ne réagit pas au stimulus. La seule région corticale active (le cortex somatosensoriel primaire) est comme isolée et déconnectée du reste du cerveau, notamment des réseaux de perception consciente de la douleur. C'est du reste un des enseignements principaux de ces expériences: les patients végétatifs ne perçoivent pas la douleur.

Qu'en est-il de la perception des sons? Lorsqu'on parle à un patient végétatif, seules les régions corticales primaires (le cortex auditif primaire dans ce cas) s'activent. Les centres cérébraux supérieurs (zones frontales, notamment) sont déconnectés. La seule activité du cortex auditif primaire ne suffit pas à produire une conscience des sons. Le patient en état végétatif n'entend pas à proprement parler ce qu'on lui dit. Et c'est là qu'on voit apparaître une différence avec les patients en état de conscience minimale, chez qui le stimulus auditif active les centres supérieurs. Et puis, pour la première fois, N. Schiff utilise l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (une autre technique de scanner qui permet de visualiser les zones cérébrales actives lors de diverses tâches motrices, de perception, de mémoire ou de réflexion) sur des patients en état de conscience minimale. Chez ces patients, les centres cérébraux du langage sont activés lorsqu'une personne de leur entourage leur raconte une anecdote personnelle. Curieusement, l'histoire racontée à l'envers ne provoque aucune réaction, contrairement à ce qu'on observe chez des personnes saines.

Nous avons réalisé une autre découverte importante en 2004: chez les patients en état de conscience minimale, un stimulus auditif à connotation émotionnelle – un enfant qui pleure ou le nom du patient – provoque une activation cérébrale étendue, contrairement à ce que fait un stimulus dénué de sens. Ainsi, le contenu et le sens d'une

3. Existe-t-il des aires de la conscience?

En mesurant l'activité métabolique du cerveau, l'auteur et ses collègues ont montré que des régions du cortex préfrontal (en violet) et des cortex pariétaux (en rose) sont moins actives chez les patients végétatifs que chez les personnes saines. La cause en serait une lésion corticale ou une rupture des échanges (flèches vertes) entre les cortex et le thalamus. Toujours est-il que ces aires et ces connexions seraient nécessaires à la conscience.



Quel est son état de conscience ?

En mesurant l'activité cérébrale d'une patiente en état végétatif (images du haut) et celle de personnes saines (images du bas) par imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, l'équipe d'Adrian Owen et celle de l'auteur ont montré que la patiente végétative est consciente de son environnement. Ils ont demandé à la patiente et aux sujets sains de s'imaginer en train de jouer au tennis et de visiter les pièces de leur maison ; dans les deux cas, les aires motrices (à gauche) et celles de la navigation spatiale (à droite) s'activent. La patiente serait consciente, sans doute dans une phase de transition de l'état végétatif vers celui de conscience minimale.

A. Owen et al., Science, 2006

phrase sont importants lorsqu'on s'adresse à un patient en état de conscience minimale. Toutefois, pour que cette technique d'imagerie fonctionnelle associée à un stimulus auditif devienne un outil de diagnostic, il reste à prouver que le stimulus n'active jamais de centres cérébraux supérieurs chez les patients définis comme végétatifs...

Or, un événement important est venu remettre en question cette hypothèse. En 2006, Adrian Owen, de l'Université de Cambridge en Angleterre, en collaboration avec Mélanie Boly de mon équipe, étudient le cas d'une patiente de 23 ans ayant subi un traumatisme crânien lors d'un accident de la route. Après une semaine de coma, elle entre en état végétatif. Elle ouvre spontanément les yeux, mais ne réagit à aucun ordre et à aucune stimulation.

Cinq mois après son accident, nous étudions son cerveau par IRMf, et lui avons fait entendre des phrases enregistrées, par exemple : « Il y avait du lait et du sucre dans son café. » Les gyrus temporaux supérieurs et médians s'activent. Ces régions sont impliquées dans la compréhension d'un discours et le sens des mots. La même configuration d'activité cérébrale est observée chez les sujets sains. Cette patiente végétative réalise-t-elle un traitement linguistique conscient ? Ce n'est pas encore sûr, car ce type d'activité cérébrale se manifeste aussi pendant le sommeil et sous anesthésie générale.

La conscience de... jouer au tennis

Dès lors, pour déterminer si cette patiente végétative réagit consciemment à son environnement, nous lui demandons d'imaginer certaines activités : jouer au tennis ou visiter les différentes pièces de sa maison (voir l'encadré ci-dessus). Quand elle s'imagine jouer au tennis, les scanners d'IRMf révèlent une activité plus importante des aires motrices, comme ceux des sujets témoins. Quand elle imagine visiter sa maison, le réseau cérébral impliqué dans la navigation spatiale – les cortex prémoteur, pariétaux et parahippocampiques – s'active, de la même façon que chez une personne saine. Ainsi, malgré un diagnostic clinique d'état végétatif – et non d'état

de conscience minimale –, la patiente comprend ce qu'on lui demande de faire et le fait... elle est consciente de ses actes.

Y a-t-il eu erreur de diagnostic ? De nombreux médecins ont confirmé son état végétatif au moment de l'étude, mais ses yeux peuvent fixer brièvement un objet, ce qui s'observe très rarement chez des patients végétatifs... de sorte que les médecins ont cherché d'autres signes de conscience. Au cours des six mois qui ont suivi l'étude, on a montré que cette patiente peut fixer un objet pendant au moins cinq secondes, et qu'elle peut suivre du regard son visage dans un miroir. Autant de caractéristiques d'un état conscient. D'ailleurs, peu de temps après, la patiente a évolué vers un état de conscience minimale, elle obéissait parfois à des consignes, et peut aujourd'hui communiquer avec l'extérieur.

Étant donné son jeune âge, la cause et la durée de son état végétatif, on accordait à cette patiente 20 pour cent de chances de récupérer. Ne tirons donc pas de conclusion hâtive : tous les patients végétatifs ne sont pas conscients. En fait, nous n'avons pas observé de signes de conscience similaires lors des scanners de 60 autres patients végétatifs, réalisés à l'Université de Liège. Comment interpréter les résultats obtenus avec cette patiente végétative étudiée à Cambridge ? Elle commençait probablement sa transition vers l'état de conscience minimale. Récemment, en collaboration avec Haibo Di, de l'Université Zhejiang en Chine, nous avons confirmé que l'activation de régions cérébrales supérieures lors d'un scanner d'IRMf prédit une récupération vers un état de conscience minimale.

Pour revenir à la question qui nous préoccupait, ce cas prouve qu'il existe une possibilité pour que certains cas qualifiés de végétatifs d'après la définition clinique, soient accompagnés d'un certain niveau de conscience. En d'autres termes, l'imagerie fonctionnelle qui permettra de confirmer un diagnostic d'état végétatif et d'améliorer les traitements n'est pas encore au point. Et les patients végétatifs ne communiqueront pas demain avec l'extérieur, contrairement aux patients *locked-in*, paralysés, mais conscients... ◆

Steven LAUREYS dirige le Coma Science Group au Centre de recherche du cyclotron et au Département de neurologie du Centre hospitalo-universitaire de l'Université de Liège. Il est chercheur au FNRS (Fonds national de recherche scientifique).