

SOMMAIRE

AVANT PROPOS

CHAPITRE I

ETAT DE LA QUESTION

1.1	Rappel des principes des potentiels évoqués	8
1.1.1	Aspect général des potentiels évoqués	8
1.1.2	Principes d'interprétation des cartographies de champs de potentiels et de densité de courant	9
1.1.2.1	Cartographie de champs de potentiels	9
1.1.2.2	Cartographie de densités de courant	10
1.2	Potentiels évoqués auditifs	11
1.2.1	Les potentiels évoqués de tronc cérébral	11
1.2.2	Les potentiels évoqués auditifs de latence moyenne	13
1.2.3	Les potentiels évoqués tardifs	14
1.2.3.1	La composante N1	14
1.2.4	Potentiels évoqués cognitifs	16
1.2.4.1	La négativité de discordance	17
1.2.4.1.1	Générateurs impliqués	18
1.2.4.1.2	Imagerie fonctionnelle et MMN	19
1.2.4.2	La composante N2b	19
1.2.4.3	La composante P3	20
1.2.4.3.1	La composante P3b	20
1.2.4.3.2	La composante P3a	20
1.2.4.3.3	La novelty P3	21
1.2.4.3.4	Le substrat neuronal de la composante P3	23
1.2.4.4	D'autres types de réponses cognitives – les ondes tardives	24
1.3	La tomographie d'émission de positons	26
1.4	Traitement des stimuli spécifiques	28
1.4.1	Le traitement du propre prénom	28
1.4.2	Le traitement de la familiarité de la voix	30

CHAPITRE II GENERALITES SUR LE COMA ET LES ETATS PROCHES 33

2.1	Conscience	33
2.1.1	La théorie neurobiologique de la conscience	34
	– une corrélation neuronale de la conscience	34
2.1.1.1	L'état d'éveil	34
2.1.1.2	La connaissance de l'environnement et de soi	35
2.1.2	Les théories de la conscience basées sur le traitement des données « information processing »	35
2.1.3	Les théories sociales de la conscience	36
2.2	Inconscience	37
2.2.1	Le coma	39
2.2.1.1	Définition	39
2.2.1.2	Rappel physiopathologique des comas	39
2.2.1.3	L'évaluation clinique chez les patients comateux	41
2.2.1.3.1	Glasgow Coma Scale	41
2.2.1.3.2	Glasgow outcome scale	42
2.2.1.3.3	Wessex Head Injury Matrix	42
2.2.2	L'état végétatif	44
2.2.3	L'état de conscience minimale	46
2.2.4	Le mutisme akinétique	47
2.2.5	Le syndrome de verrouillage	49

CHAPITRE III

**LES REPONSES ELECTROPHYSIOLOGIQUES AU PROPRE PRENOM DU
SUJET COMME LE STIMULUS NOVEL DIT PAR LES VOIX FAMILIERE
ET NON FAMILIERE DANS LE PROTOCOLE ODD BALL PASSIF
CHEZ LES SUJETS SAINS 52**

3.1	En résumé de l'article	53
3.2	Conclusion de l'article	55
3.3	Version originale de l'article	55

CHAPITRE IV

**LA REPONSE ELECTROPHYSIOLOGIQUE AU PROPRE PRENOM
DU SUJET CHEZ LES PATIENTS COMATEUX 67**

4.1	Introduction	68
4.1.1	Examen électrophysiologique chez les patients en coma	68
4.1.1.1	Les potentiels auditifs précoces	68
4.1.1.2	Les potentiels évoqués explorant des cortex primaires	69
4.1.1.2.1	Les PE chez les patients en coma traumatique	69
4.1.1.2.2	Les PE chez les patients en coma anoxique	71
4.1.1.2.3	En résumé : Les PE du tronc cérébral et les cortex primaires en coma aigu	72
4.1.1.3	Les potentiels évoqués liés à l'événement	72
4.1.1.3.1	La composante P3	73
4.1.1.3.2	La MMN	74
4.1.1.3.3	En résumé : PEC en coma aigu	76
4.2	Méthode	77
4.2.1	Patients	77
4.2.2	Procédure	77
4.2.2.1	Conditions générales	77
4.2.2.2	L'enregistrement des PEATC et PEALM	77
4.2.2.3	L'enregistrement des PEC	78
4.2.2.3.1	Procédure	78
4.2.2.4	Exploration clinique des patients comateux	82
4.3	Résultats	84
4.3.1	Histoire clinique et l'évaluation clinique des patients	84
4.3.2	Les résultats des examens électrophysiologiques et des cotations cliniques pour chaque groupe étiologique des patients	94
	Les patients en coma post anoxique	94
4.3.3	Les résultats des PEATC et PEALM	96
4.3.3.1	Les PEATC chez les sujets comateux	96
4.3.3.2	Les PEALM chez les sujets comateux	96
4.3.4	Les résultats des PEC	96
4.3.4.1	Les patients en coma post anoxique	98
4.3.4.1.1	Les réponses N1 standard, déviants et la MMN	98
4.3.4.1.2	La réponse P3vnf chez	99
4.3.4.2	Les patients en coma post traumatique avec anoxie associée	100
4.3.4.2.1	Les réponses N1 standard, déviants et la MMN	100

4.3.4.2.2	La réponse P3 vnf	101
4.3.4.3	Les patients en coma post traumatique	102
4.3.4.3.1	Les réponses N1 standard, déviants et la MMN	102
4.3.4.3.2	La réponse P3 vnf	103
4.3.4.4	Les patients en coma de l'étiologie vasculaire	104
4.3.4.4.1	Les réponses N1 standard, déviants et la MMN	104
4.3.4.4.2	La réponse P3 vnf	105
4.3.5	Corrélation avec l'évolution clinique	106
4.3.5.1	L'évolution vers GOS 1 et 2	106
4.3.5.2	L'évolution vers GOS 3	107
4.3.5.3	L'évolution vers GOS 4	107
4.3.6	Corrélations entre N1, MMN et P3 vnf et l'éveil des patients	108
4.4	Discussion	109
4.5	Conclusion	114

CHAPITRE V

L'ACTIVATION CEREBRALE EN REPONSE A LA DIFFERENCE DE DUREE, AU PROPRE PRENOM DU SUJET ET A LA FAMILIARITE DE LA VOIX CHEZ LES SUJETS SAINS MESUREE PAR DES POTENTIELS EVOQUES ET LE DEBIT SANGUIN CEREBRAL

115

5.1	En résumé de l'article	116
5.2	Conclusion de l'article	117
5.3	Version originale de l'article	117

CHAPITRE VI

L'ACTIVATION CEREBRALE EN REPONSE A LA DEVIANCE DE DUREE, AU PROPRE PRENOM DU SUJET ET A LA FAMILIARITE DE LA VOIX CHEZ LES PATIENTS INCONSCIENS MESUREE PAR DES POTENTIELS EVOQUES COGNITIFS ET LE DEBIT SANGUIN CEREBRAL

132

6.1	Introduction	133
6.1.1	Les potentiels évoqués et l'état végétatif	133
6.1.2	L'imagerie fonctionnelle et état végétatif	136
6.2	Méthode	143
6.2.1	Patients	143
6.2.2	Procédure	144
6.2.2.1	Conditions générales	144
6.2.2.2	Conditions de stimulation	144
6.2.2.3	Conditions de l'enregistrement	146
6.2.2.3.1	L'enregistrement TEP au [¹⁵ O] H ₂ O	146
6.2.2.3.2	L'enregistrement de l'EEG	146
6.2.2.4	Méthode d'analyse des données	147
6.2.2.4.1	Méthode d'analyse des données TEP	147
6.2.2.4.2	Méthode d'analyse des données des potentiels évoqués	149
6.3	Résultats	152
6.3.1	Lés résultats de débit sanguin cérébral	157

6.3.1.1	En résumé	167
6.3.2	Les résultats électrophysiologiques	169
6.4	Discussion	172
6.5	Conclusion	183
	CONCLUSION GENERALE	184
	LISTE DES TABLEAUX ET FIGURES	186
	REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES	188
	PUBLICATIONS	200

AVANT PROPOS

Le progrès de la réanimation fait augmenter le nombre de patients qui survivent des lésions cérébrales aiguës. Au moins 35 000 victimes de lésions cérébrales en Europe (dont 3000 en France) et 14 000 aux Etats Unis tombent chaque année dans un état végétatif permanent.

Entre 6 et 16 % de patients avec un traumatisme crânien sévère (Glasgow Coma Scale 8 ou moins) restent en état végétatif un mois après le traumatisme. 1 % parmi ces derniers reste en état végétatif permanent et entre 10 et 15 % parmi eux tombent en état paucirelationnel.

Ces patients représentent un grand problème socio-économique pour la santé publique mondiale.

Le management de ces patients fait poser plusieurs questions éthiques et légales concernant le degré de traitement basé sur le pronostic de ces patients. Il est important de pouvoir identifier, parmi les patients en état aigu, ceux pour lesquels existe une possibilité d'éveil. Bien qu'il semble que le pronostic de quelques états soit meilleur que celui des autres, le peu de données actuelles ne permettent pas de trancher de manière définitive.

C'est pour cela qu'il est nécessaire de réaliser d'autres études concernant les fonctions cognitives dont le protocole sera plus adapté pour étudier les corrélations entre les fonctions cognitives persistantes et l'état comportemental chez ces patients.

Les différentes techniques d'investigation de l'activité cérébrale chez l'Homme peuvent être classées en deux groupes complémentaires, il s'agit de l'imagerie dite «multimodale». Si l'un peut fournir des informations anatomiques très précises mais avec une résolution temporelle plutôt médiocre, l'autre renseigne précisément sur le déroulement temporel des événements cérébraux sans pouvoir atteindre la précision spatiale des techniques précédentes (Tableau 1).

Tableau 1: Résumé des caractéristiques spatiales et temporelles des images selon les techniques: TEP, IRMf, MEG et EEG (Houdé O. 2002)

	<i>TEP</i>	<i>IRMf</i>	<i>MEG</i>	<i>EEG</i>
Résolution spatiale	5 mm	3 mm*	> 6 mm	> 6mm
Intégration temporelle	90 s	1 à 6 s	1 ms	1 ms
Échantillonnage temporel	8 mn	1 à 6 s**	1 ms**	1 ms**

* Pour l'acquisition de l'ensemble du cerveau.
 ** Les acquisitions étant continues, l'échantillonnage temporel a la même valeur que l'intégration temporelle.

Les deux types de techniques ont des domaines d'excellence complémentaires: les phénomènes vasculaires et (ou) métaboliques observés en TEP ou en IRMf permettent d'établir des cartes spatiales précises, la MEG et l'EEG produisent des cartes électromagnétiques d'une grande précision temporelle.

Tableau 2: Résumé des caractéristiques physiologiques à l'échelle microscopique selon les techniques: TEP, IRMf, MEG et EEG (Houdé O. 2002)

	<i>TEP</i>	<i>IRMf</i>	<i>MEG</i>	<i>EEG</i>
Marqueur	Eau marquée à l'oxygène-15	Désoxy-hémoglobine	Potentiels post-synaptiques	Potentiels post-synaptiques
Paramètre mesuré	Débit sanguin cérébral	Oxygénation du sang*	Potentiel magnétique	Champ électrique
Localisation anatomique	Capillaires artériels	Capillaires veineux, veinules	Dendrites	Dendrites

* Fortement reliée au débit sanguin cérébral.

Concernant le premier groupe de techniques, la tomographie par émission de positons (TEP) permet l'étude fonctionnelle, aussi bien physiologique que biochimique, du cerveau humain.

Une autre technique, appelée imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), permet une meilleure résolution spatiale, qui offre de nouveaux avantages par rapport à la TEP et ne nécessite pas d'injection de produit de contraste. Son principe repose sur le fait que la déoxyhémoglobine, se comporte comme un traceur paramagnétique endogène du courant circulatoire. Les variations de la teneur locale en déoxyhémoglobine, modulées par les variations d'oxygénation du sang (ou variations du signal BOLD , pour Blood Oxygen Level Dependent), créent des modifications magnétiques qui sont alors détectées par l'IRMf. L'un des grands inconvénients des deux techniques précédentes est donc le fait qu'elles sont relativement peu précises quant au déroulement temporel des activités neuronales. C'est pourquoi, lorsque l'expérimentateur s'interroge sur le déclenchement ou le déroulement de processus mentaux, comme la perception ou le traitement cognitif de la stimulation, il va plutôt employer un deuxième groupe de techniques, qui reflètent l'activité électrique cérébrale au cours du temps. Les variations d'activité électrique des neurones vont donner naissance à des fluctuations de différences de potentiels entre deux points du scalp, dont l'enregistrement constitue le principe de base de l'électroencéphalographie (EEG).

Cette même activité électrique provoque également des fluctuations du champ magnétique au voisinage de la surface du scalp, dont l'enregistrement constitue, pour sa part, le principe de la magnétoencéphalographie (MEG), d'un usage beaucoup plus récent (Tableau 2).

Dans le cadre de cette thèse, nous souhaitons rechercher, par la détection différentielle des stimuli possédant un sens, des marqueurs cérébraux des fonctions cognitives. Nous nous sommes donc, pour cette thèse, appuyés sur la technique de l'EEG d'une part et sur la technique de l'imagerie fonctionnelle TEP d'autre part.

1.1 Rappel des principes des potentiels évoqués

Définition des potentiels évoqués PE :

Si l'EEG représente réellement l'activité électrique cérébrale, toute modification de l'activité cérébrale doit entraîner une modification de l'EEG.

Les PE correspondent aux modifications de l'EEG induites par différents événements qui peuvent être :

- ✓ l'arrivée d'influx sensoriels du système nerveux – potentiels évoqués exogènes,
- ✓ une activité cognitive – potentiels évoqués endogènes,
- ✓ la préparation d'un mouvement.

Les potentiels évoqués présentent une double spécificité par rapport à l'EEG : ils apportent, d'une part, une information temporelle qui permet de suivre, avec précision d'ordre de la milliseconde, le déroulement de l'activité neuronale associée au traitement de l'information sensorielle ou cognitive, et d'autre part une information spatiale permettant d'estimer la localisation des structures impliquées dans ce traitement : sous corticales ou corticales.

1.1.1 Aspect général des potentiels évoqués (PE)

Les PE se présentent sous forme de graphiques représentant l'évolution d'un potentiel en fonction du temps. L'origine de l'axe des abscisses correspond à l'instant de survenue de l'événement de telle sorte que chaque point de la courbe peut être situé temporellement par rapport à cet événement. Ce graphique présente plusieurs pics, souvent désignés en fonction de leur polarité (« N » pour négatif, « P » pour positif) et de leur temps de latence. On peut associer ces pics à l'activation de structures nerveuses bien précises. On pourrait ainsi déduire, de l'amplitude du pic, le degré d'activation de la structure correspondante, et de son temps de latence le déroulement temporel de cette activation.

La majorité des PE provenant des régions sensorielles corticales correspond à ce que l'on appelle des champs ouverts. Ces champs ouverts sont générés par des populations neuronales présentant une organisation en colonne, telle que l'axe dendrite – soma de chaque cellule soit perpendiculaire à la surface du cortex. Dans ce type de structure à champ ouvert, la résultante de tous les dipôles élémentaires forme un dipôle équivalent. Ainsi, l'activation synchrone de ces populations de neurones donnera lieu à un dipôle équivalent, lui aussi perpendiculaire à la surface du cortex, classiquement qualifié de « générateurs ». D'une façon plus précise, les potentiels évoqués dits corticaux, enregistrés à la surface du scalp, correspondent à des

potentiels post – synaptiques. Plusieurs régions corticales peuvent être actives simultanément à la suite d'un stimulus et contribuer à l'activité électrique enregistrée de plusieurs «composantes» correspondants à ces différentes activités simultanées. Il est à présent possible de dissocier les différentes composantes à l'origine d'une onde, notamment par les méthodes de cartographie de densité de courant.

1.1.2 Principes d'interprétation des cartographies de champs de potentiels et de densité de courant

La distribution de potentiels recueillie à distance, dépendra de l'orientation des régions corticales impliquées par rapport à la surface du scalp. Ainsi, dans le cas où les dipôles correspondant à l'activation des synapses du cortex cérébral sont situés dans un gyrus perpendiculaire à la surface du scalp, alors le dipôle résultant sera tangentiel et ses 2 pôles positif et négatif seront enregistrés en surface (Figure 1). Au contraire, si le gyrus est parallèle à la surface du scalp, le dipôle équivalent sera radial et seul un de ses pôles sera enregistré en surface.

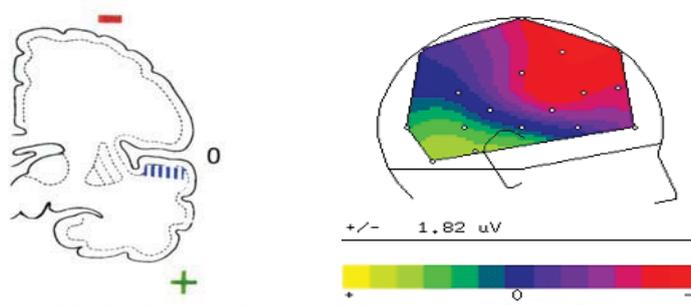


Figure 1: Topographie de champs de potentiels correspondant à l'activité de dipôles tangentiels temporaux bilatéraux

1.1.2.1 Cartographie de champs de potentiels

Les valeurs de potentiels permettent de déterminer des lignes équipotentielles, à partir desquelles, grâce à une méthode d'interpolation, il est possible de reconstituer la topographie de l'activité électrique sur l'ensemble du scalp à une latence donnée. L'interprétation des informations spatiales apportées par la cartographie de potentiels évoqués demande cependant une certaine prudence. En effet, le cerveau étant un volume conducteur, la distribution des potentiels engendrée par l'activité d'un générateur neuronal s'étend relativement sur le scalp,

ce qui limite la précision de sa localisation. De plus, comme nous l'avons mentionné précédemment le recouvrement de plusieurs sources est fréquent.

1.1.2.2 Cartographie de densités de courant (SCD)

Les cartes de densités de courant sont obtenues par le calcul des dérivées spatiales secondes des champs de potentiels (Perrin, Bertrand et al. 1987; Perrin, Pernier et al. 1989). Elles permettent de faire apparaître les zones où le courant émerge du cerveau (sources, en jaune) pour circuler dans le crâne et le scalp, et celles où le courant retourne vers le cerveau (puit, en rouge) (Figure 2). Ces courants de surface ont une topographie moins étalée que les pôles positifs et négatifs des potentiels, et offrent ainsi l'avantage de pouvoir dissocier les différentes «composantes» qui seraient superposées dans les cartes de champ de potentiels. Ces cartes fonctionnelles de l'activité cérébrale permettent de suivre, avec une précision de l'ordre de la milliseconde, l'évolution spatio-temporelle des réponses évoquées, et d'évaluer qualitativement la localisation des générateurs intra cérébraux simultanément ou successivement activés lors de ces activations.

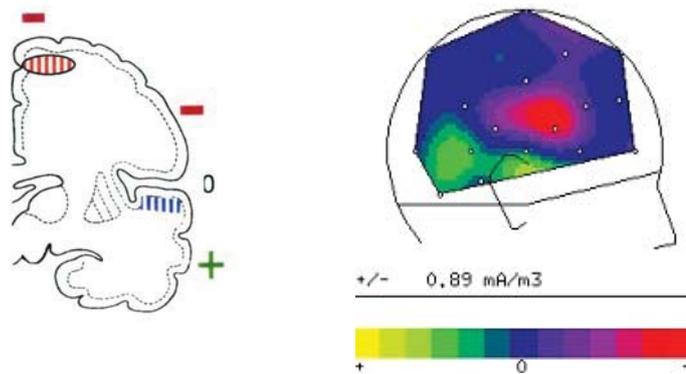


Figure 2 : Topographie de densité de courant correspondant à l'activité d'un dipôle tangentiel temporel et d'un dipôle radial (frontal). Dissociation des différentes composantes à l'origine d'une réponse évoquée.

1.2 Potentiels évoqués auditifs

Les différentes ondes électriques successives des potentiels évoqués auditifs (PEA) représentent une étape temporelle du traitement du signal sonore, des voies auditives afférentes jusqu'aux différentes aires corticales. Les PEA sont classiquement divisés en trois catégories selon la latence de leurs composantes (Picton, Hillyard et al. 1974). On distingue les PEA de tronc cérébral (PEATC) dont les latences sont inférieures à 10 ms, les PEA de latence moyenne (PEALM : 10 à 50 ms) et de longue latence les PEATC tardifs (PEAT : 50- 160 ms) (Figure 3).

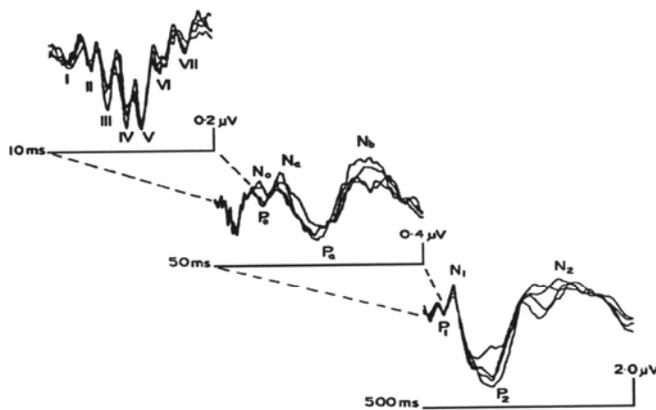


Figure 3 : Potentiels évoqués auditifs de latence précoce (haut), moyenne (milieu) et tardive (bas)
(Picton, Hillyard et al. 1974; Picton and Stuss 1980)

1.2.1 Les potentiels évoqués de tronc cérébral (PEATC)

Les PEATC sont des potentiels évoqués de courte latence, générés tout au long des voies auditives sous corticales allant du nerf auditif jusqu'aux corps genouillés médians du thalamus. Chez l'Homme, 7 déflexions ont été mises en évidence et dénommées selon leur ordre d'apparition : ce sont les pics I à VII (Tableau 3).

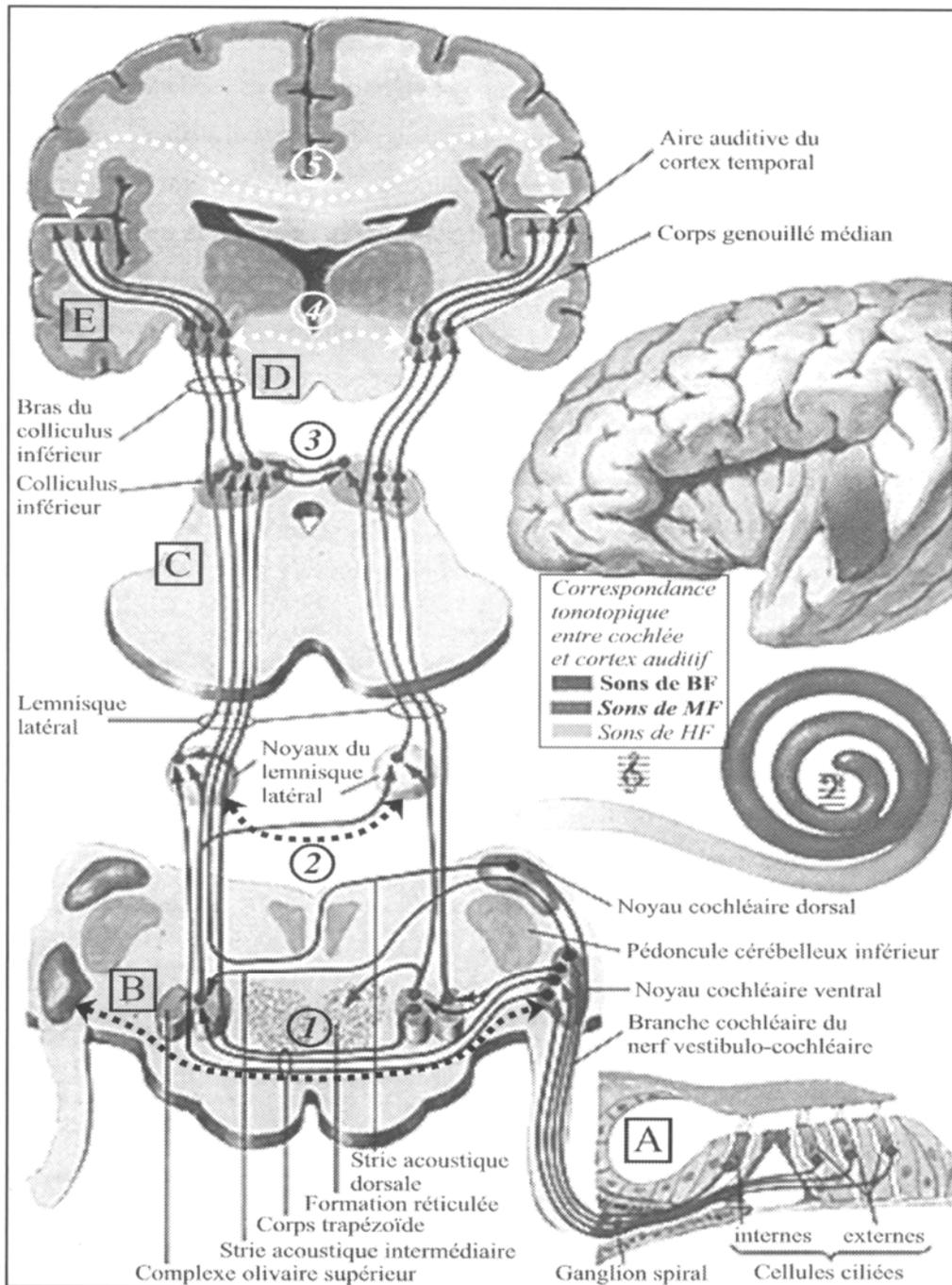


Figure 4 : Schéma des voies auditives

De la cochlée (A) au cortex auditif temporel (E), il existe des relais étagés au niveau du bulbe (B), du mésencéphale (C) et du diencéphale (D). A chaque étage, des voies commissurales (en pointillés) relient les structures homologues : 1= commissure inter – nucléocochléaire, 2= commissure de Probst, 3= commissure inter colliculaire, 4= commissure de Gudden (ou supraoptique inférieure), 5= commissure inter-hémisphérique du corps calleux. A droite du schème, est représentée l'organisation tonotopique classique. D'après Netter (Netter 1991).

1.2.2 Les potentiels évoqués auditifs de latence moyenne (PEALM)

Les ondes Na (15–22 ms) et Pa (25-32 ms) après le stimulus sont les plus constantes de la réponse de latence moyenne contrairement aux autres ondes beaucoup plus instables et variables en latence comme en morphologie. Une étude plus récente a permis de définir les localisations précises des sources de ces différentes ondes : dans la partie médiale du gyrus de Heschl pour Pa et dans la partie latérale du gyrus temporal supra temporal pour Nb et Pb (Yvert, Crouzeix et al. 2001).

Pics	Latence (ms)	Structures explorées	Caractéristique
I	1,8	Nerf cochléaire ipsilatéral (partie proximale, extra crânienne)	Potentiels de champ lointain
II		Nerf cochléaire ipsilatéral (partie distale, intra crânienne)	Potentiels de champ lointain
III	3,8	Jonction bulbo – protubérantielle controlatérale	Générateurs possibles : ny cochléaires, complexe olivaire, corps trapézoïde
IV - V	5,6	Du lemniscus latéral jusqu'au colliculus inférieur controlatéral (= tubercule quadrijumeau postérieur)	Pics pouvant être groupés en un complexe IV-V
VI		Mésodiencephale (colliculus inférieur et corps genouillé médian)	Pic inconstant
VII	8	Radiations auditives thalamo-corticales (partie distale)	Pic inconstant
Na	18	Mésodiencéphale contralatéral (corps genouillé médian)	
Pa	30	Radiations auditives et cortex auditif primaire, controlatéral > ipsilatéral	
Nb			Onde inconstante
N1	90	Cortex auditif associatif +/- cortex frontal, controlatéral > ipsilatéral	Ondes pouvant être groupées en un complexe N100 - P200 (N1-P2), inversion mastoïdienne pour N100
P2	160	Cortex auditif associatif +/- cortex frontal, controlatéral > ipsilatéral	

Tableau 3 : Structures explorées par les différents potentiels évoqués auditifs : PEATC, PEALM, PEAT

Du fait du caractère croisé prédominant des voies auditives afférentes (Figure 4), la stimulation d'une oreille active principalement les structures contra latérales ponto – mésencéphaliques et thalamo – corticales. La latence et l'amplitude de ces pics sont des indices permettant de détecter la présence d'éventuels dysfonctionnements aux différents niveaux du système auditif.

On s'intéresse notamment aux délais entre les pics (I-III et I-V) pour la mesure du temps de conduction de l'influx nerveux dans le tronc cérébral et aux délais et à l'amplitude de Na/Pa pour l'activation du cortex auditif primaire, ce qui donne une importance clinique remarquable. Le tableau 3 montre les structures explorées par les différents pics.

1.2.3 Les potentiels évoqués tardifs PEAT

Les potentiels évoqués tardifs sont formés d'une série d'ondes alternativement positive – négative, qui constituent les réponses les plus amples des potentiels évoqués. Ils sont principalement constitués de l'onde N1 et de l'onde P2 qualifiées d'exogènes. Ces composantes correspondent uniquement à la réception des influx sensoriels (Näätänen and Picton 1987).

1.2.3.1 L'onde N1

La réponse sensorielle est principalement caractérisée par l'onde N1 qui a fait l'objet de nombreux travaux. Elle fut d'abord qualifiée de « potentiel vertex », en raison de sa répartition fronto – centrale, de son amplitude maximale au niveau du vertex et de la décroissance de son amplitude à partir de ce site (Bancaud, Bloch et al. 1953). Il est maintenant admis que la réponse évoquée auditive globale, comprise entre 80 et 200 ms après une stimulation, est constituée de plusieurs déflexions, différentes selon le site d'enregistrement et représentant des processus cérébraux distincts (Näätänen and Picton 1987). Ainsi dans cette étude, en référence à la terminologie proposée par (McCallum and Curry 1980), les différents pics négatifs de la réponse évoquée auditive dans la période de latence correspondant à celle de l'onde N1, seront dénommés : N1a et N1c pour les négativités enregistrées au niveau temporal et N1b pour la négativité fronto – centrale

(Figure 5).

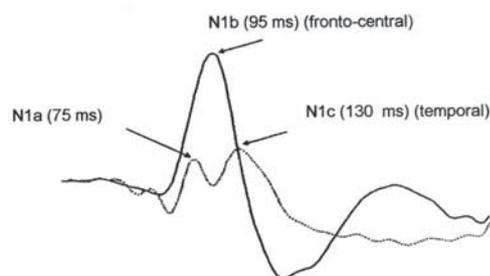


Figure 5 : Les différentes composantes de l'onde N1.

Terminologie proposée par (McCallum and Curry 1980)

La réponse fronto – centrale N1b culmine vers 100 ms au niveau des électrodes fronto centrales. Elle constitue la négativité la plus ample de la réponse évoquée entre 80 et 200 ms. Elle refléterait l'activation de générateurs situés dans le cortex auditif supratemporal, comme l'on proposé différents auteurs après avoir observé une inversion de la polarité au niveau de la scissure de Sylvius (Vaughan and Ritter 1970; Peronnet, Michel et al. 1974). Ceci a ensuite été confirmé par les enregistrements neuromagnétiques (Hari, Aittoniemi et al. 1980), les techniques de modélisation dipolaire (Scherg and Von Cramon 1985; Scherg and Von Cramon 1986) et les études lésionnelles (Woods, Clayworth et al. 1987).

D'autres composantes de l'onde N1 correspondant à des activations moins spécifiques ont également été décrites. L'une d'elles correspond à une négativité qui culmine à 100 ms au niveau des régions centro – latérales (Hari, Kaila et al. 1982; Velasco, Velasco et al. 1985). Elle serait liée d'après Nääätänen et Picton 1987 (Nääätänen and Picton 1987), à une activation non spécifique, observable seulement lors de stimulations peu fréquentes, et serait associée à une réaction d'orientation. Elle pourrait être générée dans le cortex frontal moteur et pré moteur, sous l'influence de la formation réticulée et du noyau ventrolatéral du thalamus. Plus récemment, Giard et al. (Giard, Perrin et al. 1994) ont mis en évidence l'existence d'une composante frontale à partir de l'étude des cartes de densités du courant de l'onde N1. En faisant varier l'intervalle inter stimuli, Alcaini et al (Alcaini, Giard et al. 1994) ont clairement mis à jour cette composante «obligatoire» de l'onde N1 qui semble relativement non spécifique, puisqu'elle est inchangée par les paramètres de stimulation. Pour ces auteurs, elle pourrait provenir du cortex moteur, de l'aire motrice supplémentaire et/ou du gyrus cingulaire.

Réponses temporales

L'onde N1a est enregistrée de façon maximale au niveau des régions temporales, environ 75 ms après la stimulation. Elle est décrite comme étant plus ample du côté gauche (Wolpaw and Penry 1977; McCallum and Curry 1980). Très peu étudiés chez l'adulte, ses générateurs neuronaux sont encore mal connus.

L'onde N1c culmine au niveau des électrodes temporales, vers 130 ms. Elle est généralement enregistrée de façon maximale sur l'hémisphère droit (Wolpaw and Penry 1977). Elle refléterait l'activation de générateurs situés dans la partie latérale du gyrus temporal supérieur, comme cela a pu être montré par les enregistrements corticaux (Celesia 1976), par les techniques de modélisation dipolaire (Scherg and Von Cramon 1985; Scherg and Von Cramon 1986), et par les enregistrements obtenus sur des patients présentant des lésions cérébrales (Woods, Knight et al. 1993).

1.2.4 Potentiels évoqués cognitifs (PEC) (ERP – Event Related Potentials)

Les PE dont il a été question jusqu'à présent pouvaient être considérés comme exogènes, c'est à dire influencés seulement par les caractéristiques de stimulation externes appliquées.

L'évaluation du stimulus prend fin lorsque celui – ci est identifié comme étant, ou non, celui que le sujet attendait. Suivent alors des composantes électrophysiologiques cognitives, particulières aux phénomènes de détection du stimulus qui n'apparaissent pas après des stimuli répétitifs et non pertinents pour le sujet. Il faut par conséquent que le stimulus ait un minimum de déviance, de rareté, de dissemblance ou de pertinence (par rapport à d'autres stimuli) pour observer les composantes décrites dans ce paragraphe.

Les potentiels évoqués cognitifs sont obtenus utilisant le protocole de la stimulation – odd ball - deux différents stimuli sont présentés à l'ordre randomisé, un stimulus est fréquent et l'autre rare.

Il existe 3 protocoles essentiels:

Odd ball actif : où le sujet est instruit de faire la discrimination des stimuli déviants = non fréquents = targets (c'est à dire une discrimination de tâche dépendante)

Odd ball passif : où le sujet ne porte pas l'attention aux stimuli, il est instruit d'ignorer les stimuli

Odd ball ignoré : où le sujet est instruit de faire la discrimination des stimuli non – étudiés (c'est à dire une discrimination de tâche indépendante), par exemple : si les stimuli auditifs sont étudiés, sujets fait une discrimination des stimuli visuels

1.2.4.1 La négativité de discordance

La Mismatch Negativity (MMN) mise en évidence par (Näätänen, Gaillard et al. 1978), est une réponse cérébrale évoquée par toute stimulation «déviant» survenant occasionnellement dans une séquence répétitive de stimulations identiques «standards». Elle peut être évoquée par la différence entre les stimuli standards et déviants comme fréquence, intensité, localisation spatiale, différence de son complexe comme un phonème, différence temporelle de la stimulation - durée, temps monté de son burst, diminution de l'inter stimulus intervalle entre les stimuli successifs. Elle témoigne d'un processus automatique de détection d'une différence au niveau des caractéristiques physiques de la stimulation (Näätänen and Michie 1979).

Cette réponse se traduit par une déflexion négative survenant environ 150 – 200 ms après le début de la stimulation déviante. Elle culmine sur les régions fronto – centrales. Elle est associée à la même latence, à une positivité enregistrée de façon bilatérale au niveau des électrodes mastoïdes (pour revue voir Näätänen (Näätänen, Teder et al. 1992)1992). Elle n'est visualisable qu'après soustraction des réponses évoquées par les stimuli standards et celles évoquées par les stimulations déviantes (Figure 6). Cette soustraction des courbes de potentiel permet « d'éliminer» la réponse sensorielle survenant dans la même période de latence (N1/P2), qui elle est évoquée quel que soit le type de stimulation.

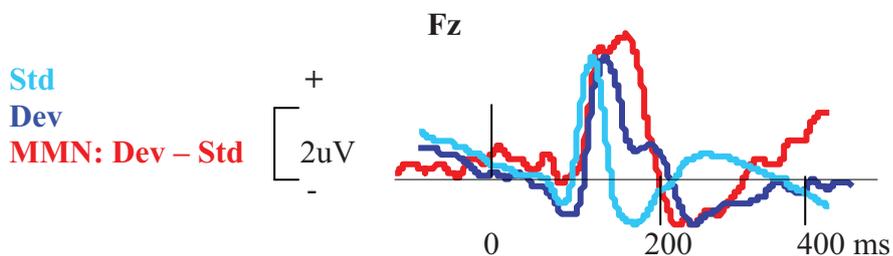


Figure 6 : Réponse aux stimulations standards, déviantes et onde de différence

L'amplitude et la latence de la MMN dépendent de la magnitude de différences des stimuli. L'amplitude de la MMN augmente et la latence diminue quand une différence entre stimuli standards et déviants augmente. La détection d'une différence, d'un changement, survenant dans une séquence de stimulations, implique qu'il existe une représentation en mémoire du stimulus standard. Ainsi la MMN refléterait la détection d'une discordance, entre la trace neuronale laissée dans la mémoire sensorielle à court terme – mémoire échoïque (la durée de cette trace à court terme est estimé d'ordre de 10 secondes – (Cowan 1993; Sams, Hamalainen et al. 1993). Ce processus de mémoire échoïque dont rend compte la MMN explique que son

amplitude diminue lorsque l'intervalle entre les stimulations standards et déviantes augmente. Il y a un affaiblissement par « éloignement temporel » de la trace neuronale.

Enfin, les processus qui sous-tendent la genèse de cette onde sont automatiques puisqu'elle est enregistrée sans que l'attention ne soit dirigée vers la stimulation (on parle du protocole odd ball passif), et qu'elle peut être recueillie chez des patients dans l'état de conscience réduite.

1.2.4.1.1 Générateurs impliqués

Générateurs supratemporaux

Différents travaux utilisant les techniques de cartographie de densité de courant (Giard, Perrin et al. 1990; Rinne, Gratton et al. 1999) de magnétoencéphalographie (Alho, Winkler et al. 1998) (Hari, Hamalainen et al. 1984), de l'enregistrement intracérébral par les électrodes implantées (Csepe, Karmos et al. 1987; Kraus, McGee et al. 1994), plus récemment les techniques de l'imagerie cérébrale fonctionnelle – fMRI et PET (Opitz, Mecklinger et al. 1999; Tervaniemi, Medvedev et al. 2000) ainsi que les modèles lésionnels (Alain, Hargrave et al. 1998) ont montré que la MMN était constituée de plusieurs composantes correspondant à l'activation de régions distinctes. La composante principale de la MMN serait générée au niveau du plan supra temporel du cortex auditif (Alho 1995; Kropotov, Alho et al. 2000). Ces générateurs supra temporaux bilatéraux seraient associés aux processus de mémoire sensorielle et seraient impliqués dans le traitement des caractéristiques physiques de la stimulation. Ces générateurs sont multiples et ils n'ont pas la même localisation. Il existerait donc des groupes de neurones spécialisés dans la détection des différences pour différentes caractéristiques de la stimulation et de la spécialisation intra et interhémisphérique bilatérale pour la détection des différences (Alho and Sinervo 1997; Tervaniemi, Medvedev et al. 2000).

Composante frontale

Grâce à la méthode des cartes de densité de courant (Giard, Perrin et al. 1990; Deouell, Bentin et al. 1998) ont également mis en évidence la participation d'une composante frontale à la MMN, dont l'activité serait prédominante du côté droit, et qui pourrait être associée au déclenchement involontaire de l'attention en réponse au changement dans la caractéristique physique de la stimulation. Bien que, il ait été montré que la latence de la composante frontale est un peu décalée par rapport à la composante temporelle (Rinne, Alho et al. 2000). Ainsi, les processus temporaux détectant les différences physiques de la stimulation déclenchent les mécanismes frontaux de la réorientation de l'attention.

1.2.4.1.2 Imagerie fonctionnelle (PET ou fMRI) et MMN

Jusqu'à présent, 13 études en imagerie fonctionnelle ont été faites pour développer les régions anatomiques spécialisées dans la détection des différences. Trois études utilisent la technique PET (Tervaniemi, Medvedev et al. 2000; Dittmann-Balcar, Juptner et al. 2001; Muller, Juptner et al. 2002), les autres ont utilisé la technique fMRI.

Parmi ces études, il n'y en a que 4 qui ont étudié la différence de la durée (Dittmann-Balcar, Juptner et al. 2001; Schall, Johnston et al. 2003; Kircher, Rapp et al. 2004; Rinne, Degerman et al. 2005). 5 études sur 13 ont présenté la réponse électrophysiologique avec une réponse d'imagerie (Opitz, Mecklinger et al. 1999; Opitz, Rinne et al. 2002), (Doeller, Opitz et al. 2003), (Rinne, Degerman et al. 2005) – ERP, (Kircher, Rapp et al. 2004) – MEG. Les résultats de ces études dépendent du type de stimulation et des conditions expérimentales et finalement elles s'accordent avec l'idée que la MMN a ses générateurs dans le cortex auditif primaire et secondaire (Opitz, Schroger et al. 2005), (Tervaniemi, Medvedev et al. 2000; Kircher, Rapp et al. 2004) dans le gyrus temporal supérieur (Celsis, Boulanouar et al. 1999; Muller, Juptner et al. 2002; Opitz, Rinne et al. 2002; Doeller, Opitz et al. 2003; Schall, Johnston et al. 2003; Sabri, Kareken et al. 2004; Rinne, Degerman et al. 2005), le gyrus frontal inférieur, dans les lobes frontaux et le cortex préfrontal dorsolatéral (Dittmann-Balcar, Juptner et al. 2001; Muller, Juptner et al. 2002; Opitz, Rinne et al. 2002; Doeller, Opitz et al. 2003; Schall, Johnston et al. 2003; Rinne, Degerman et al. 2005).

La MMN peut être utilisée en pathologie comme un indice relativement fiable permettant d'explorer d'éventuels dysfonctionnements du système auditif à un niveau central. Elle constitue un indice électrophysiologique de la dynamique des processus de discrimination auditive, mesurable sans participation active de la part du sujet.

1.2.4.2 La composante - N2b

Si une discrimination active de la différence de la stimulation est demandée, une autre composante endogène non spécifique – N2b apparaît à une latence recouvrant celle de la MMN qui a une large distribution fronto – centrale et qui masque donc son inversion de la polarité aux mastoïdes (Alho, Woods et al. 1992; Woods, Alho et al. 1992). Cette composante est suivie par une positivité P3b (Näätänen, Simpson et al. 1982; Polich and Donchin 1988; Näätänen, Teder et al. 1992). Dans les conditions passives, la composante N2b pourrait être évoquée par un stimulus saillant qui déclenche un processus de l'attention de l'orientation automatique involontaire. Dans cette condition, N2b est suivie par la composante P3a.

1.2.4.3 La réponse P3

Les réponses précédemment décrites peuvent être suivies par une composante positive de grande amplitude culminant autour de 300 ms.

1.2.4.3.1 La réponse P3b

La composante P300 est étudiée depuis plus de 40 ans. La première description du P300 ou P3 est souvent attribuée à l'équipe de Sutton (1965) qui avait observé l'augmentation de l'amplitude d'une composante positive culminant vers 300 ms après des stimuli auditifs qui n'étaient pas prévisibles. Cette composante est le plus couramment mise en évidence au cours de paradigmes de type odd ball actif où le sujet est instruit de faire la discrimination entre les stimuli déviants = non fréquents = targets et les stimuli standards= fréquents = non – target. Les stimuli déviants évoquent une réponse P 300 – P3b avec une distribution pariétale qui n'est pas évoquée par les stimuli standards. Il semble qu'elle est indépendante de la modalité des stimuli et elle est évoquée par des stimuli aditifs, visuels et somatosensoriels, ainsi que dans de nombreuses situations expérimentales.

1.2.4.3.2 La réponse P3a

Squires et al. (Squires, Squires et al. 1975) a trouvé un autre type de réponse P3 avec une distribution frontale, qui a été évoquée par les stimuli non prévisibles = non target dans la séquence des stimuli fréquents. Il l'avait appelée P3a réponse (Figure 7).

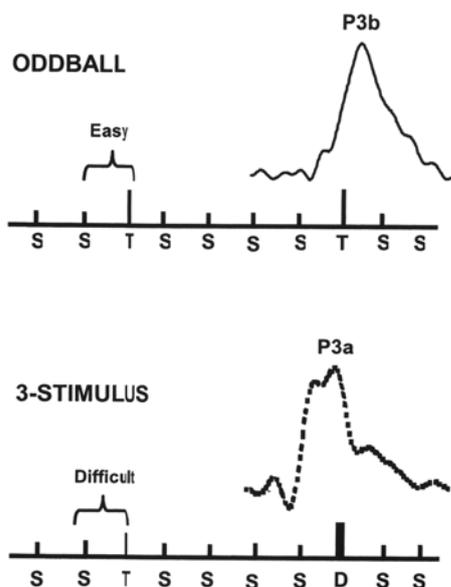


Figure 7 : Illustration schématique P3b et P3a (Polich 2003)

Stimuli: S= standard, T = target, D = distractor

En haut : protocole odd ball où le sujet répond activement aux stimuli targets – P3b est évoquée

En bas : 3 – stimuli protocole où le sujet répond activement aux stimuli targets et ne répond pas au stimulus distractor, qui évoque la réponse P3a

Lorsqu'une stimulation imprévisible provoque un effet de surprise et un reflet d'une réaction d'orientation, la P3a est provoqué. Lorsque, après une évaluation de la stimulation, un autre

traitement (par exemple une reconnaissance ou catégorisation du stimulus) est demandé, la P3b est provoquée (Figure 8).

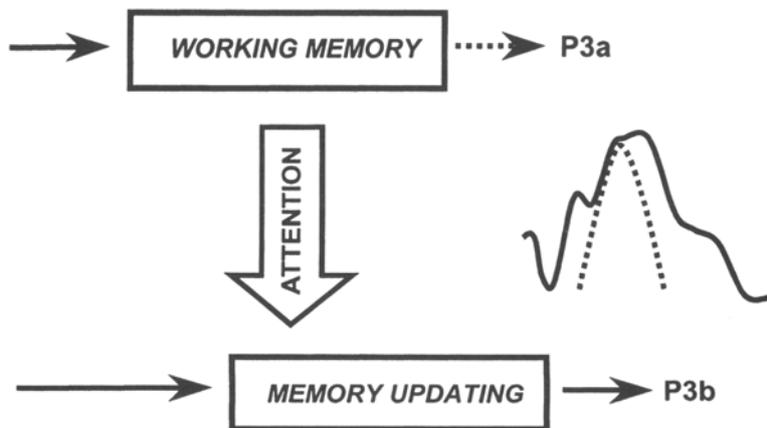


Figure 8 : Modèle schématique de l'évaluation différentielle de P3a et P3b. (Polich 2003)

1.2.4.3.3 La novelty P3

Le protocole «trois- stimuli» est une modification du protocole odd ball classique introduisant le troisième stimulus – distractor dans la séquence des stimuli standards et déviants. Si le troisième stimulus est non prévisible, non identifiable et avec une probabilité très basse, il évoque la composante P3 de la distribution fronto – centrale. On parle de stimulus novel évoquant novelty P3 – nP3 (Courchesne, Hillyard et al. 1975). Comme la détection de stimuli de la tâche – dépendants = target, la détection de stimuli novels peut aussi être étudiée par les stimuli visuels (Courchesne, Hillyard et al. 1975), auditifs et somatosensoriels (Polich, Brock et al. 1991; Knight 1996).

Les études récentes utilisant le son complexe (le son environnemental) comme le stimulus novel ont trouvées, que la réponse n P3 ne contient pas seulement la composante frontale – P3a, mais elle est composée de plusieurs sous composantes (Gaeta, Friedman et al. 2003; Yago, Escera et al. 2003; Debener, Makeig et al. 2005). Il a été démontré que la composante nP3 est composée de deux différentes sous composantes avec une évolution spatio – temporelle (Escera, Alho et al. 1998; Yago, Escera et al. 2003). Il s'agit d'une positivité précoce autour de 230 ms avec une distribution centrale qui est suivie par une positivité tardive environ 330 ms avec une distribution prédominante frontale et pariétale (Figure 9). Chacune de ces composantes est évoquée par différents générateurs et représente différents processus cognitifs. La distribution des potentiels sur le scalp peut refléter l'activation de vastes réseaux neuronaux

engagés dans le traitement de novelty : les structures temporales médiales et latérales, les lobes pariétaux et frontaux (Mecklinger and Ullsperger 1995; Alho, Winkler et al. 1998).

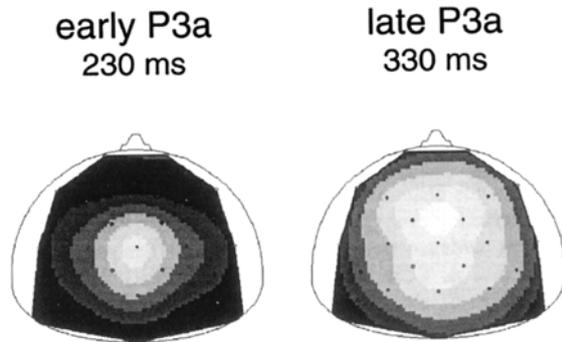


Figure 9 Les cartes des potentiels de deux composantes de la nP3 :

*À gauche : la partie précoce (centrale) et à droite : la partie tardive (fronto- pariétale).
D'après (Yago, Escera et al. 2003).*

Les stimuli déviants non – target facilement détectables (non novel) évoquent aussi une réponse P3 avec la distribution maximale en région centro – pariétale plus tôt que en région fronto – central (Katayama and Polich 1996). Si les deux stimuli non fréquents : non target et novel sont présents dans le même protocole, le stimulus novel évoque une positivité centrale et le stimulus non target évoque une positivité centro – pariétale qui est moins ample qu'une positivité novel. Plus récemment, il a été démontré que le contexte de la stimulation – c.-à.-d. la pertinence relative entre les stimuli – détermine l'amplitude des réponses – novel et non target et elle ne change pas la distribution de ces composantes (Comerchero and Polich 1998; Comerchero and Polich 1999; Simons, Graham et al. 2001).

L'analyse multifactorielle par les méthodes fonctionnelles électrophysiologiques (ERP) et anatomiques (fMRI ou PET) peut développer les caractéristiques spatio – temporelles du traitement de novelty.

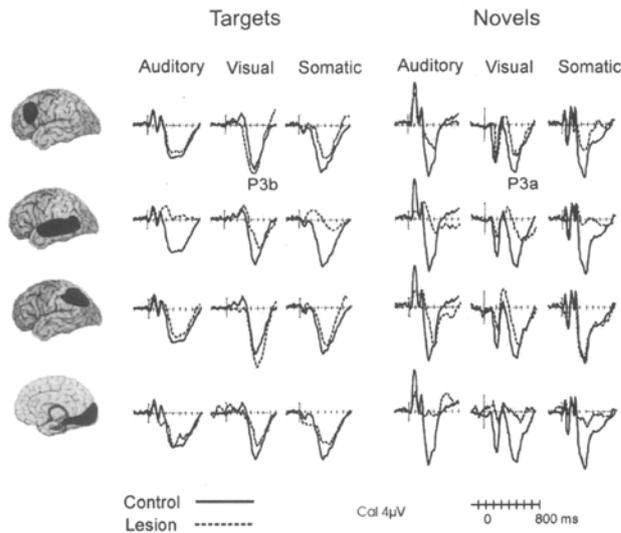


Figure 10 Contribution de certaines régions sur les réponses P3 pour les différents stimuli

Grand moyennage des PEC chez les sujets normaux et les patients lésionnels pour trois modalités des PE montre la contribution du lobe frontal, pariétal, de la jonction temporo – pariétale et de l’hippocampe dans l’évolution de target et novelty P3. La lésion préfrontale diminue la P3a pour toutes les modalités, mais ne change pas la P3b. La lésion temporo- pariétale affecte les P3a et P3b pour les stimuli auditifs et somato-sensoriels et diminue l’amplitude de la partie pariétale de la P3 pour les stimuli visuels. La lésion pariétale latérale ne change ni la P3a ni la P3b. La lésion hippocampique diminue la P3a dans les régions frontales et ne change pas la P3b (Polich 2003).

1.2.4.3.4 Le substrat neuronal de la composante P3

Quant aux générateurs du P3, ils seraient multiples. Depuis 20 ans, un progrès évident a été fait pour développer ces générateurs. La supposition théorique, que la composante P3 représente le processus de l’attention et de la mémoire, dirigeait la recherche vers les structures hippocampiques. Mais finalement, différents travaux utilisant les modèles lésionnels (Johnson 1988; Rugg, Pickles et al. 1991) ont démontré que la formation hippocampique n’est pas la seule région qui constitue cette composante. Une contribution du mécanisme de l’attention du cortex préfrontal est demandée pour la détection de la P3a et du cortex pariétal pour la détection de la P3b.

Grâce à la méthode des cartes de densité de courant (Yago, Escera et al. 2003), l’enregistrement intracrânienne (Halgren, Baudena et al. 1995; Halgren, Baudena et al. 1995) et la modélisation de dipôle (Alho, Winkler et al. 1998) ont également mis en évidence la participation des générateurs centraux et temporaux dans la partie précoce et de générateurs préfrontaux (Escera, Alho et al. 1998) et pariétaux dans la partie tardive de nP3 (Yago, Escera et al. 2003).

Il a donc été montré que il n'existe pas une seule composante P3, mais plutôt une famille de composantes. La présence de certains types de la P3 dépend de l'interaction entre les régions de l'attention, de la mémoire de travail et de la mémoire de longue durée.

La nP3 peut être utilisée en pathologie comme un indice relativement fiable permettant d'explorer d'éventuels dysfonctionnements d'une réaction d'orientation et d'un autre traitement cognitif (par exemple une reconnaissance ou catégorisation du stimulus) sans participation active de la part du sujet.

1.2.4.4 D'autres types de réponses cognitives – les ondes tardives

SW pour Slow Waves

Lorsque plusieurs comportements sont possibles en fonction de la nature du stimulus, la détection de celui-ci doit être suivie d'une phase qui apparaîtrait chaque fois que la détection du stimulus déclenche le début d'une nouvelle opération cognitive (Garcia-Larrea and Cezanne-Bert 1998), elle est obtenue également dans des paradigmes de re-programmation motrice (Perchet and Garcia-Larrea 2000), ou bien dans des expériences où la détection du stimulus donne lieu à une opération mentale complexe (Garcia-Larrea and Cezanne-Bert 1998). Cette phase trouve son reflet électrophysiologique sous forme de composantes positives ou négatives qui suivent la P3, communément appelées ondes lentes. Les ondes lentes tardives ont été décrites comme une composition d'une onde frontale négative (la négativité frontale) et d'une onde pariétale positive (la positivité pariétale) (Picton and Stuss 1980).

Näätänen et al. (Näätänen, Simpson et al. 1982) ont utilisé de différents bruits comme stimuli auditifs. Ils ont manipulé la signification des stimuli et l'attention sélective. Ils ont montré, que les stimuli largement déviants dans le protocole passif, reflétant une réaction d'orientation involontaire, évoquent une série d'ondes frontales négatives et d'ondes pariétales positives plus amples et avec une latence plus courte que les ondes évoquées par les stimuli moins déviants. Plus tard Loveless et al. (Loveless, Simpson et al. 1987) ont montré dans le même protocole qu'il s'agit d'ondes différentes avec une tendance opposée - c'est à dire, une négativité frontale large est souvent associée à une petite positivité pariétale. Cette propriété peut être expliquée par une fluctuation de l'activation corticale : l'activité est augmentée dans un sens et diminuée dans l'autre. Ainsi, ces ondes reflètent les processus cognitifs différents qui se présentent dans les conditions expérimentales très similaires.

Dans l'étude ERP et IRMf (Opitz, Mecklinger et al. 1999), le son environnemental a été utilisé comme le stimulus novel. Les auteurs ont comparé, dans les conditions passives et actives, les réponses aux novels identifiables et non identifiables. Ils ont trouvé une négativité frontale qui suivait la nP3 pour les novels identifiables avec la corrélation de l'augmentation de BOLD en cortex préfrontal. Ils ont montré que le traitement de novels n'inclut pas seulement une réaction d'orientation mais dirige aussi les informations vers le traitement sémantique.

Kutas (Kutas and Hillyard 1983) a suggéré que la négativité frontale tardive reflète des processus qui sont impliqués dans la reconnaissance du mot et représente le traitement de l'incongruité sémantique.

Le schéma similaire «négativité frontale/ positivité pariétale» est proposé dans les études de la mémoire pour les processus de la familiarité vs. la recollection. Les études proposent la négativité frontale comme une composante avec une latence autour de 300 – 500 ms et la positivité pariétale comme une composante avec une latence autour de 400 – 800 ms. Il a été mis en évidence que la négativité frontale est liée à la familiarité et la positivité pariétale est liée à la reconnaissance. Dans ce contexte, la familiarité est expliquée comme une partie d'une mémoire sémantique et représente la similitude. La reconnaissance reflète un processus de la reconnaissance active et précise les détails des items (Mecklinger 2000; Nessler, Mecklinger et al. 2005). L'effet pariétal augmente avec la certitude de la reconnaissance. Cependant, l'explication précise de ces processus est toujours discutée.

<p>Les ondes tardives peuvent être utilisées en pathologie comme un indice permettant d'explorer d'éventuels dysfonctionnements des opérations cognitives qui apparaissent après la détection du stimulus.</p>

1.3 La tomographie d'émission de positons

La tomographie d'émission de positons (TEP) est une méthode d'imagerie qui permet d'étudier, de façon quantitative et locale, le devenir de différentes molécules dans le corps humain.

Des éléments radioactifs émetteurs de positons, produits à l'aide d'un cyclotron, sont incorporés à la place de leurs isotopes naturels dans des molécules biologiques qui sont injectées au sujet. La présence de ces molécules ou de leurs métabolites dans une région du cerveau est repérée par les émissions de positons dont on détecte les photons d'annihilation à l'aide de paires de cristaux à scintillations. Un système de traitement informatique permet ensuite de reconstruire ces données sous la forme d'imagerie tridimensionnelle représentant la concentration locale de la molécule injectée et de ses métabolites. L'étude des variations temporelles de cette concentration permet d'estimer localement la valeur de certains paramètres physiologiques reliés à l'activité cérébrale, en particulier le débit sanguin cérébral régional (DSCr).

Le débit sanguin cérébral est un marqueur de l'activité métabolique au niveau des synapses et peut donc être utilisé comme témoin local de la mise en jeu d'une structure cérébrale au cours d'une activité cognitive. Pour obtenir les cartes de DSCr nous disposons d'une molécule biologique – l'eau (H_2O) qui est présente en grande quantité dans le corps humain, en particulier dans les compartiments vasculaires et tissulaires. Des images de DSCr obtenus en TEP avec de l'eau marquée à l'oxygène – 15 qui est un isotope radioactif émetteur de positons. Des cartes de DSCr peuvent être établies lorsque des sujets effectuent des tâches cognitives extrêmement variées.

Deux points sont absolument fondamentaux pour que la carte acquise pendant une tâche soit bien le reflet de l'activité cérébrale correspondante. En premier lieu, il faut que l'exécution de la tâche et l'enregistrement soit bien coordonnés. Si une tâche est caractérisée par un débit plus élevé dans une région cérébrale, il faut qu'elle débute avant l'enregistrement pour mesurer à coup sûr une augmentation de radioactivité dans cette région au moment où l'eau marquée va atteindre le cerveau. En second lieu, il faut que la tâche soit maintenue pendant toute la durée de l'enregistrement (90 s) pour que le DSCr reflète bien ce qui se passe pendant cette exécution. Ces deux conditions étant remplies, il reste toutefois encore impossible d'inférer les régions impliquées dans une tâche cognitive donnée si on analyse simplement les cartes de DSCr acquises pendant celle – ci. En effet, le DSCr a, en tout point du cerveau, une valeur au

moins égale à celle requise par les besoins de base des cellules nerveuses qui sont sans rapport spécifique avec les activités mentales étudiées. Une tâche cognitive correspond donc seulement à une modulation de cette valeur de base, et c'est cette modulation qu'il faut mesurer. La façon la plus simple de mesurer cette modulation est de comparer la carte de débit acquise pendant la tâche d'intérêt à celle d'une tâche de référence ou contrôle. Ce paradigme dit de «différence» ou «bloc design» est simple à mettre en œuvre, puisqu'il consiste à effectuer des injections répétées d'eau radioactive, soit lorsque le sujet effectue la tâche d'intérêt, soit lorsqu'il effectue la tâche de référence. La faible qualité statistique des images de DSCr en TEP impose de répéter plusieurs fois la même tâche chez un même sujet, mais compte tenue des contraintes inhérentes à la TEP (dosimétrie, durée totale de l'examen), un maximum de 12 injections peut être réalisé. Sur un plan pratique, deux injections doivent être séparées d'environ 8 mn (4 périodes radioactives) pour permettre à la radioactivité résiduelle d'une injection de ne pas parasiter les enregistrements de celle qui la suit.

La tomographie d'émission de positons permet d'explorer le débit sanguin cérébral qui est un marqueur de l'activité métabolique au niveau des synapses et peut donc être utilisé comme témoin local de la mise en jeu d'une structure cérébrale au cours d'une activité cognitive.

1.4 Traitement des stimuli spécifiques

1.4.1 Le traitement du propre prénom (PP)

Compte tenu de son utilisation répétée tout au long de la vie, la signification personnelle et le contenu émotionnel, le propre prénom a un sens intrinsèque avec une valeur identique pour chaque sujet, par rapports aux autres mots, qui peuvent présenter un sens différent pour chacun. Moray (Moray 1959) a montré un phénomène dit « cocktail party » : un tiers de sujets confirment avoir entendu leurs propres prénoms dans un contexte verbal ignoré et aucun d'eux ne se souvient des détails de la discussions sauf de leur propre prénom (Voir aussi (Wood and Cowan 1995).

Le propre prénom du sujet est un stimulus qui provoque un détournement automatique, involontaire de l'attention (Mack, Pappas et al. 2002),(Wood and Cowan 1995). Il est plus facilement détecté que les autres stimuli (Harris and Pashler 2004). Les études ont montré la capacité du cerveau endormi, aussi bien en sommeil paradoxal qu'en stade 2, à reconnaître le propre prénom avec émission d'une réponse comportementale (Oswald, Taylor et al. 1960) et électrophysiologique de type P300 (Perrin, Garcia-Larrea et al. 1999; Perrin, Bastuji et al. 2000).

L'identification du propre prénom apparaît avant la réactivité à la douleur et le bruit chez les patients après anesthésie générale (Kurtz, Trapp et al. 1977). De plus, la présentation des stimuli émotionnels contenant le propre prénom du sujet, augmente la probabilité d'obtenir la réponse P300 chez les sujets comateux (Signorino, D'Acunto et al. 1995)

La détection facile du propre prénom pourrait être expliquée par sa familiarité extrême qui est donnée par son utilisation répétée tout au long de la vie et par son contenu émotionnel. (Zajonc 1985).

Il est très probable que l'identification du propre prénom ne mette pas strictement en jeu les réseaux habituellement engagés dans le traitement de mots communs, dont le contenu sémantique et émotionnel est plus conséquent (Damasio, Grabowski et al. 1996; Gorno-Tempini, Price et al. 1998; Proverbio, Lilli et al. 2001). Les résultats issus de la neuropsychologie montrent bien d'ailleurs que certains patients peuvent, à la suite de lésions, présenter un déficit dans la compréhension des noms communs et pas dans celle des noms propres, suggérant que des réseaux neuronaux différents sont impliqués dans le traitement de ces deux types de mots.

Enfin, il existe un effet massif et involontaire du propre prénom. De plus, même si le propre prénom possède un sens intrinsèque pour chacun de nous, sa reconnaissance est certainement facilitée par un accès privilégié à la mémoire à long terme.

Les études récentes ont mis en évidence la possibilité d'évoquer une réponse électrophysiologique de type P300 après le propre prénom du sujet, présenté à l'éveil sans aucune consigne explicite (Berlad and Pratt 1995; Muller and Kutas 1996; Folmer and Yingling 1997; Perrin, Bastuji et al. 2000). Ce type de stimulus semble donc être attendu et entraîne une discrimination spontanée.

Les études qui ont présenté quelques cas cliniques, montrent la réponse au propre prénom du sujet chez les patients paucirelationnels, en état végétatif et en locked in syndrom (Laureys 2004; Perrin, Maquet et al. 2005), (Staffen, Kronbichler et al. 2006).

Une étude multimodale ERP et PET (Perrin, Maquet et al. 2005; Staffen, Kronbichler et al. 2006) a montré que l'amplitude de la réponse P3 au propre prénom correspondait à l'augmentation de débit sanguin cérébral dans le sulcus temporal supérieur droit et dans le cortex préfrontal médial droit.

Les études fMRI (Kampe, Frith et al. 2003; Staffen, Kronbichler et al. 2006) comparant les réponses au propre prénom avec les réponses aux autres prénoms ont aussi montré les activations dans le cortex médian préfrontal gauche et paracingulum droit. D'après les auteurs, il s'agit des régions correspondant au traitement de soi-même - « self – processing ».

Le propre prénom du sujet est, par rapport aux autres stimuli, un stimulus fort avec la possibilité d'évoquer plus facilement une réponse de type P3 plus robuste et qui augmente la probabilité d'obtenir la réponse P3 chez les sujets comateux. Il s'agit d'un stimulus qui est lié à soi-même, donc une réactivité au propre prénom pourrait peut-être confirmer la présence d'une dimension de la conscience - la connaissance de soi.

1.4.2 Le traitement de la familiarité de la voix

La voix familière, au sens où nous l'entendons, est particulière puisque sa connaissance est liée à un apprentissage long, répétitif et continu tout au long de la vie. Elle comporte d'autre part, une forte composante émotionnelle. La voix est quelque chose d'unique, propre à chaque individu. La capacité à reconnaître la voix du locuteur nécessite la reconnaissance d'invariants dans la structure acoustique de la production vocale. Ces informations paralinguistiques stables permettent de reconnaître la voix. Une voix familière est une voix à laquelle nous avons été quotidiennement exposés pendant un certain temps. De plus, elle peut posséder un fort contenu émotionnel.

Une seule équipe a étudié les réponses électrophysiologiques à la voix humaine. Elle a montré l'existence d'une «VSR » (Voice Specific Response), onde positive d'amplitude maximale en frontal à environ 320 ms, qui refléterait un traitement spécialisé pour les voix humaines par rapport aux stimuli d'instruments de musique (Levy, Granot et al. 2001). En 2003, la même équipe a montré que la «VSR » serait modulée par l'attention (Levy, Granot et al. 2003).

En effet, l'amplitude de ce P300 en Fz serait plus grande pour les voix que pour les instruments de musique à condition que les sujets portent leur attention sur ces stimuli.

Après s'être intéressée à la réponse spécifique à la voix humaine, l'équipe de Belin a étudié, en IRMf, la réponse aux syllabes à différents locuteurs (Belin and Zatorre 2003). L'activation était significativement réduite quand les syllabes étaient prononcées par une seule voix par rapport à celles prononcées par plusieurs voix. Cette activation réduite dans le lobe temporal antérieur droit serait le reflet de l'adaptation neuronale à la réception de la voix d'un locuteur. Cette région jouerait donc un rôle important dans la représentation individuelle de la voix d'un locuteur, reflétée par ses aspects paralinguistiques.

Dans une étude comportementale, Palmeri et coll ont proposé une tâche de reconnaissance de mots prononcés par un ou plusieurs locuteurs. Les mots prononcés par une même voix étaient plus rapidement reconnus que les autres mots prononcés par des voix différentes. Selon eux, puisque les changements de locuteurs ont affecté les performances des sujets, alors, les caractéristiques physiques de la voix du locuteur seraient retenues automatiquement en mémoire même si aucune consigne n'est donnée à ce sujet (Palmeri, Goldinger et al. 1993).

Cependant, le degré de mémorisation des caractéristiques des stimuli dépendrait du niveau de traitement impliqué par la tâche à réaliser (Goldinger 1996). Dans l'expérience décrite par Goldinger, plus le sujet portait son attention sur des attributs superficiels des mots (par exemple le phonème initial), plus l'effet «voix» mesuré par les temps de réaction était

prononcé. Lorsque la tâche portait sur la classe syntaxique du mot, l'effet «voix» était toujours présent mais atténué. Une autre équipe a utilisé un protocole expérimental comparable à celui utilisé par Palmeri mais cette fois-ci en électrophysiologie (Senkfor and Van Petten 1998) . Contrairement aux résultats de Palmeri, ils ont observé, dans la tâche de reconnaissance des items, que les mots prononcés par une nouvelle voix engendraient des temps de réaction et des potentiels évoqués similaires à ceux des mots présentés par la même voix. Les résultats électrophysiologiques montrent que la récupération d'un mot commencerait à partir de 400 ms puis la récupération de la source aurait lieu après 700 – 800 ms. Le mot et la voix du locuteur ne seraient donc pas reconnus simultanément mais hiérarchiquement par des réseaux neuronaux distincts. Selon Senkfor (Senkfor and Van Petten 1998), la récupération en mémoire des voix ne serait pas automatique, mais plutôt liée à un traitement volontaire tardif. Donc l'aspect linguistique aurait la priorité sur le paralinguistique.

Lorsque les deux aspects doivent être traités, l'aspect linguistique serait traité en premier. Lorsqu'il n'est pas nécessaire, l'aspect paralinguistique pourrait n'être traité que superficiellement.

Schweinberger, dans une étude comportementale (Schweinberger, Herholz et al. 1997), puis dans une étude en électrophysiologie (Schweinberger 2001), s'est intéressé à la reconnaissance d'une voix célèbre. Dans un premier temps, ils ont mesuré le temps nécessaire pour que les sujets reconnaissent une voix célèbre ou inconnue. Les auteurs ont montré que la performance augmentait rapidement avec la durée du stimulus jusqu'à 1000 ms, puis se stabilisaient.

Plus tard, ils ont montré que les réponses électrophysiologiques ont provoqué une augmentation significative de l'amplitude des ondes des 200 ms, pour les voix déjà entendues au cours de l'expérience, qu'elles soient célèbres ou non. Cet effet d'amorçage, indépendant de la familiarité, s'est caractérisé par une positivité plus grande en frontal. Grâce à l'utilisation de voix à l'envers, ils ont aussi montré que l'amorçage serait médiatisé par les fréquences caractéristiques de chaque voix plus que par l'articulation spécifique ou d'autres traits temporels de la parole.

Nakamura a fait intervenir dans son étude TEP, des familiers du cercle privé. Il a trouvé une corrélation entre le taux de reconnaissance de la voix familière et l'activation des pôles frontal gauche et temporal droit. Il soulève l'hypothèse que le pôle temporal droit serait le lieu de mémorisation des informations paralinguistiques, et que le pôle frontal gauche gèrerait les opérations de récupération de ces informations.

Van Lancker a réalisé une étude chez des patients atteints de phonoagnosie (= un déficit dans la perception de la voix, que ce soit au niveau de la discrimination ou au niveau de la

reconnaissance) et chez des sujets sains (Van Lancker, Cummings et al. 1988; Van Lancker, Kreiman et al. 1989). Les auteurs ont montré que le lobe pariétal droit serait nécessaire à la reconnaissance de la voix familière et les lobes temporaux bilatéraux seraient indispensables pour discriminer des voix non familières entre – elles. La double dissociation permettrait de mettre en évidence qu’il s’agit de deux capacités indépendantes : la reconnaissance de voix familières impliquerait la reconnaissance d’un modèle auditif complexe associé à des connaissances stockées en mémoire, et la discrimination entre deux voix non connues impliquerait l’analyse de détails auditifs sans d’autres associations.

La reconnaissance de la voix familière peut être utilisée comme un indice permettant d’explorer d’éventuels dysfonctionnements de la reconnaissance des détails paralinguistiques stockés en mémoire de longue durée. Ces détails sont probablement traités après le traitement linguistique - c’est à dire après le traitement du mot entendu. Cette récupération en mémoire peut être liée à un traitement volontaire tardif.

2 GENERALITES SUR LE COMA ET LES ETATS PROCHES

2.1 Conscience

Dès 1890, William James (James 1890) a qualifié la conscience de connaissance de soi et de l'environnement. Cette conception a évidemment évolué au fil du temps en fonction de l'évolution du savoir.

Zeman (Zeman 2001; Zeman 2005) a proposé trois principaux sens de la conscience :

1. conscience comme un état d'éveil
2. conscience comme une expérience et
3. conscience comme une pensée

et six principaux sens de la connaissance de soi :

1. conscience de soi même comme prédisposition aux embarras
2. détection de soi même
3. monitoring de soi même
4. reconnaissance de soi même (par ex. reconnaissance de son corps dans un miroir)
5. conscience de connaissance de soi même et des autres (par ex. conscience d'une croyance, d'un désir)
6. reconnaissance de soi même dans le contexte général (par ex. dans des circonstances culturelles)

Chaque théorie de la conscience aurait accepter les trois principales observations empiriques (Dehaene and Naccache 2001):

1. certains processus cognitifs sont possibles sans participation de la conscience
2. l'attention est une condition indispensable de la conscience
3. certains processus spécifiques sont une partie obligatoire de la conscience comme un maintien durable des informations, une possibilité d'une nouvelle approche et combinaison des informations, une invention spontanée avec une attitude intentionnelle

Les études empiriques de la conscience ont apporté plusieurs approches expérimentales et plusieurs théories de la conscience.

2.1.1 La théorie neurobiologique de la conscience

– une corrélation neuronale de la conscience

Nous reconnaissons deux dimensions à la conscience aussi en relation avec les différentes structures anatomiques responsables de sa genèse.

2.1.1.1 L'état d'éveil

Pour les besoins des cliniciens, l'état d'éveil a été défini comme un continuum entre le sommeil et l'état de vigilance.

Fonction cérébrale autonome sous tendue par des stimuli projetés de la substance blanche de la substance réticulée ascendante activatrice de la protubérance sur le cortex cérébral via des relais thalamiques et hypothalamiques postérieurs, l'état d'éveil n'est qu'une augmentation de l'activité cérébrale, souvent cyclique, qui n'implique en elle-même aucune interaction avec l'environnement. Si la vigilance constitue ainsi une condition nécessaire à l'existence de la seconde dimension de la conscience – l'état d'interaction, qui ne peut être présent que chez un individu vigilant – il n'en constitue pas une condition suffisante : par exemple, les patients en états végétatifs conservent un rythme veille – sommeil avec ouverture spontanée des yeux sans pour autant présenter d'interaction avec leur environnement : ces patients doivent donc être considérés comme inconscients. Le degré d'éveil ne doit pas être envisagé en tant que phénomène « tout – ou – rien » mais au contraire comme un continuum entre la vigilance maximale et l'état d'éveil minimal ou nul.

Un niveau d'éveil satisfaisant est assuré grâce à une activation correcte des hémisphères cérébraux par les neurones de la substance réticulée ascendante activatrice (SRAA), composée de nombreuses structures et en particulier de noyaux situés dans le tronc cérébral, le sous thalamus et l'hypothalamus, ainsi que dans le thalamus (en particulier les noyaux intralaminaires). Les projections de ces noyaux vers le cortex sont organisées en deux grandes voies, l'une faisant intervenir le thalamus et l'autre l'hypothalamus. En plus de leur activité activatrice propre, les neurones de la SRAA reçoivent de nombreux stimuli environnementaux somesthésiques, auditifs et visuels, qui contribuent à l'état d'éveil. Chacune de ces structures, ainsi que leurs connections, doivent être préservées pour maintenir une vigilance normale.

Un niveau de l'état de l'interaction, c'est une base d'un travail hémisphérique permis par les stimuli activateurs de la SRAA. Bien que son substrat anatomique soit moins bien connu, nous pouvons déduire des travaux réalisés chez les patients végétatifs que l'état d'interaction nécessite, outre un certain degré de vigilance, une relative intégrité de structures corticales

intégratives comme le carrefour temporo – pariéto – occipital, les régions préfrontales et pré motrice. Ceci dit, des lésions étendues des noyaux gris et du cortex perturbent également la conscience sans que l'on puisse déterminer précisément les structures anatomiques atteintes et donc critiques pour la conscience.

2.1.1.2 La connaissance de l'environnement et de soi

La connaissance de l'environnement et de soi a été définie comme une pensée et un sentiment (Laureys, Perrin et al. 2007). Il est caractérisé par une capacité d'un être conscient à capter une modification du monde qui l'environne et à réaliser une action.

Une hypothèse d'un système neuronal global a été proposée (Dehaene and Naccache 2001). Ce système suppose l'existence d'un système neuronal vaste qui lie à longue distance plusieurs structures cérébrales et coordonne ses activités. Hors de ce système, d'autres processus neuronaux travaillent séparément sans liaison avec lui et à ce moment, ils assurent les processus automatiques non conscients. Ils peuvent aussi être connectés à ce système.

Pour cela, il est incorrect de définir le substrat anatomique de la conscience avec précision.

On ne peut que déterminer des aires prédominantes comme le cortex préfrontal, le cortex pariétal, le cingulum antérieur, le thalamus et ses connectivités avec le parahippocampus, amygdala, hypothalamus, le cortex orbitofrontal. Chacune de ces structures pourrait être active isolément - sans une conscience. La conscience demande une forte connexion avec une mobilisation temporelle entre elles.

2.1.2 Les théories de la conscience basées sur le traitement des données « information processing »

Ces théories montrent la conscience comme «un espace global » qui est largement relié par le système nerveux pour être capable d'effectuer et coordonner les nombreuses actions des sous systèmes non conscients. Ce système propose un modèle flexible, rapide et automatique des processus psychologiques non conscients. Ces processus sont parallèlement organisés et ils sont plutôt influencés que contrôlés par des systèmes de plus haut niveau, relativement lents, en séries et d'une capacité limitée (Baars 1998). La conscience se produit seulement quand les mêmes informations sont simultanément enregistrées au minimum par deux systèmes de plus haut niveau (Shallice 1988).

2.1.3 Les théories sociales de la conscience

Ces théories sont basées sur une proposition que le concept d'une pensée de soi-même est conditionné par la pensée de l'autrui et que ces deux types de pensée se développent parallèlement. L'autre source de ces théories est l'idée que la parole est un élément déterminant de la conscience et de la création sociale (Zeman 2001).

Mais jusqu'à présent, il n'y a pas de la définition de la conscience généralement acceptée. Elle est avant tout une expérience subjective qu'il est difficile d'évaluer chez une autre personne que soi-même. Pour les besoins de la neuroscience clinique nous reconnaissons deux dimensions à la conscience :

- La première dimension est l'état d'éveil ou la vigilance.
- Une connaissance de l'environnement et de soi qui permet à l'être vivant d'interagir et ainsi de mener diverses actions de réponse à d'éventuels stimuli extérieurs et intérieurs est la seconde dimension de la conscience.

2.2 Inconscience

Les caractéristiques de la conscience nous permettent de préciser la notion d'altération de l'état de conscience. Tout comme pour la définition de la conscience, la notion d'inconscience comporte également plusieurs dimensions.

Les dimensions de l'inconscience

Au sein des altérations de l'état de conscience, différentes entités cliniques sont associées avec les différents types d'altération et avec leur différente évolution temporelle.

Le type d'altération

L'inconscience peut être provoquée par une modification de l'état d'interaction s'accompagnant ou non d'une variation dans l'état d'éveil.

La Figure 11 montre les différentes altérations de l'état d'éveil et de l'état d'interaction pour les différentes altérations de la conscience.

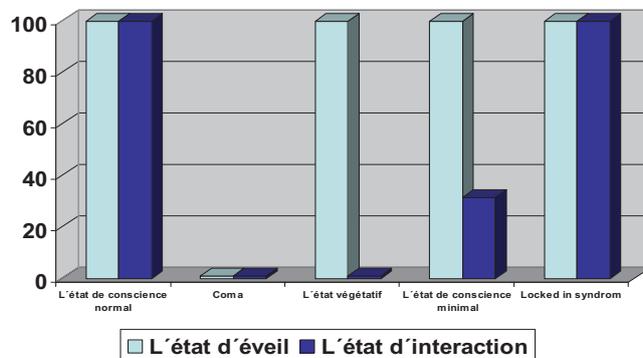


Figure 11 : Les différentes altérations de l'état d'éveil et de l'état d'interaction pour les différentes altérations de la conscience. D'après (Laureys, Owen et al. 2004)

La dimension temporelle

La modification de la conscience pourra également être caractérisée par sa durée et son évolution. Nous parlons des maladies (des troubles) de conscience – disorder of consciousness – DOC.

Les différentes altérations de la conscience sont des situations cliniques dynamiques pouvant se succéder (Figure 12).

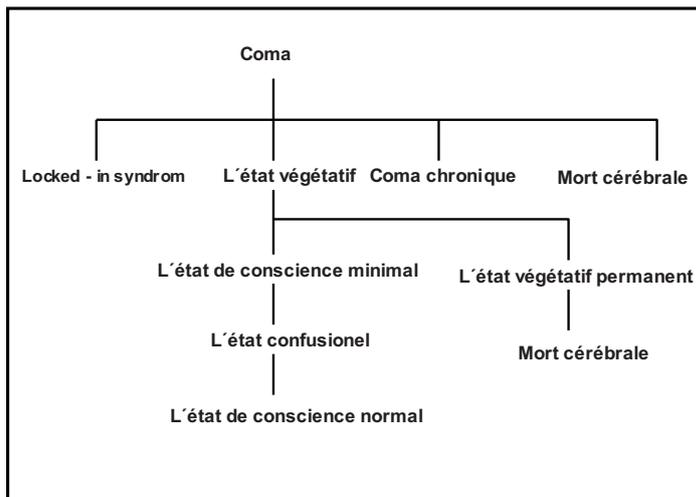


Figure 12- Les différentes altérations de la conscience.

Dans cette thèse nous nous intéressons au coma et à l'état végétatif, donc nous présenterons ici la définition, la physiopathologie et les outils de l'exploration de ces états.

2.2.1 Le coma

2.2.1.1 Définition

La définition du coma proposé en 1983 par Plum et Posner est la suivante: Le patient comateux est non réveillable, et donc inconscient. Il s'agit d'un état de non réponse où le patient est couché, les yeux clos et n'a visiblement pas connaissance de lui – même ni de son environnement.

Cette définition avant-gardiste est pour nous toujours bien adaptée. Il est difficile de concevoir une description clinique plus significative du patient comateux.

Le coma reflète parfaitement l'atteinte conjuguée de l'état d'éveil et de l'état d'interaction. Dans le coma, les deux dimensions de la conscience sont donc perturbées. Le coma est associé avec une lésion anatomique ou fonctionnelle des structures corticales bilatérales ou avec une lésion de la substance réticulée ascendante activatrice. Le coma est typiquement un état transitoire évoluant vers l'éveil ou l'état végétatif permanent, l'état de conscience minimale ou mort cérébrale.

2.2.1.2 Rappel physiopathologique des comas

Coma traumatique

La physiopathologie des traumatismes crâniens est plus complexe que celle de l'anoxie cérébrale.

Les traumatismes crâniens peuvent entraîner des dysfonctionnements neurologiques immédiats ou retardés. Les dysfonctionnements immédiats constituent, soit la conséquence directe des lésions mécaniques, en principe irréversible, dues au traumatisme, soit la conséquence de l'œdème, potentiellement réversible, secondaire à ces lésions. Les lésions mécaniques peuvent être de trois types : les contusions cérébrales focales, les lésions axonales diffuses de la substance blanche hémisphérique et les lésions primaires du mésencéphale. Les complications secondaires peuvent survenir suite à une anoxie, des crises épileptiques où, surtout, à une hypertension intracrânienne non maîtrisée, cette dernière peut donner lieu à l'engagement diencéphalo-mésencéphalique, souvent responsable de l'évolution vers la mort cérébrale.

Coma anoxique

La cellule cérébrale se trouve incapable de produire l'énergie nécessaire à son fonctionnement. Les effets sur le tissu cérébral d'une anoxie de gravité croissante sont d'abord rapidement réversibles (sidération neuronale contemporaine de l'entrée du tissu en zone de pénombre ischémique) puis lentement réversibles (épuisement des réserves en neurotransmetteurs), et enfin irréversibles. Une atteinte réversible tend à disparaître avec le temps. Le même degré d'altération des PE ou de l'EEG a généralement une signification pronostique différente en fonction du délai séparant l'enregistrement du moment du survenu du coma : au stade aigu, le pronostic peut être meilleur puisque les altérations de l'électrogenèse résultent à la fois de lésions réversible et irréversible. Par contre à un stade plus tardif il est moins favorable puisque seules des lésions irréversibles peuvent alors expliquer les altérations.

La sensibilité d'une région cérébrale donnée à une hypoperfusion sanguine systémique dépend de deux facteurs : sa position par rapport aux troncs vasculaires et son métabolisme de base. Combinant ces principes, on peut prévoir que le cortex cérébral des régions pariéto – occipitales et frontales paramédianes seront les structures les plus sensibles (Guerit 2001).

Coma métabolique

Le mécanisme pathologique commun aux comas d'origine métabolique consiste en une perturbation du métabolisme des cellules impliquées dans le fonctionnement cérébral.

Les mécanismes pathologiques sont les suivants : l'interruption de la fourniture d'énergie (comme ce sera le cas dans l'hypoxie, l'ischémie et l'hypoglycémie), l'altération des réponses neurophysiologiques membranaires (comme ce sera le cas dans l'intoxication par de nombreux médicaments, les agents anesthésiques, certains métabolites toxiques endogènes, l'éthanol, l'épilepsie et des troubles ioniques tels que l'hypo et l'hypercalcémie), le faux neurotransmetteur, les altération de la barrière hémato – encéphalique (comme ce sera le cas dans l'inflammation par une méningite), l'hyperosmolarité, l'hypercapnie, l'augmentation de la pression intracrânienne consécutive d'une augmentation du volume cérébral (hématome, tumeur, abcès), le déficit en vitamine B₁₂, l'hypothermie .

L'étiologie du coma le plus souvent observée est traumatique et anoxique.

2.2.1.3 L'évaluation clinique chez les patients comateux

L'évaluation clinique neurologique des patients comateux hospitalisés dans une unité de réanimation reste un élément indispensable de l'appréciation de la sévérité de l'atteinte neurologique. L'évaluation clinique du patient inconscient vise à objectiver des manifestations spontanées (parfois discrètes) ou en réponse à des stimuli. Dans une volonté de simplification, de nombreux systèmes de classification ont été proposés, qu'il s'agisse de stade, d'échelle ou de scores. Cette attitude est essentiellement dictée par des exigences statistiques d'analyse de collectifs de patients.

2.2.1.3.1 Glasgow Coma Scale GCS

Le score le plus répandu en réanimation est évidemment le Glasgow Coma Scale (GCS) proposé dès 1974 par Teasdale et Jennett (Teasdale and Jennett 1974). Cette échelle a été établie à partir d'une population de traumatisés crâniens. Conceptuellement, cette échelle doit être considérée comme une échelle de réactivité plutôt que comme une échelle d'évaluation de la profondeur du coma, puisque seulement 5 points sur 15 se rattachent directement au coma sur la base de la réactivité motrice. Les limites pratiques du score de Glasgow ont été cernées depuis longtemps. L'adjonction à cette échelle d'un score prenant en considération des réflexes du tronc cérébral (GLS : Glasgow/Liège Coma Scale) a été proposée par l'équipe neurochirurgicale Liège (Born, Hans et al. 1982). Ces réflexes du tronc cérébral tels qu'ils sont analysés dans le score de Liège ont une valeur prédictive supérieure à celle de la réactivité motrice, particulièrement en terme de pronostic vital. On y avait conclu qu'aucun signe ne permettait de prédire précocement l'évolution vers un état végétatif.

Glasgow coma scale (GCS) comportant 3 items : l'ouverture des yeux, une meilleure réponse motrice et une réponse verbale, chaque item était coté selon la manière suivante :

I. L'ouverture des yeux : spontanée : 4 points (= p), sur ordre : 3p, à la stimulation douloureuse : 2 p, absente : 1 p.

II. Meilleure réponse motrice : sur ordre : 6p, localisée vers le stimulus douloureux : 5p, flexion non localisée : 4p, décortication : 3 p, décérébration : 2 p, absente : 1p

III. Réponse verbale : orientée et cohérente : 5p, conversation confuse : 4p, mots inappropriés : 3p, sons incompréhensibles : 2p, absente : 1p

Il est accepté que le GCS en dessous de 8 points soit le signe objectif d'un coma.

Contrairement à l'échelle de réactivité, d'autres échelles ont été proposées comme des échelles d'évaluation.

2.2.1.3.2 Glasgow outcome scale (GOS)

Il faut noter que les séquelles après des lésions cérébrales graves comprennent les handicaps mentaux et physiques. Les troubles mentaux sont souvent plus importants que les troubles neurologiques. Les auteurs de GCS (Jennett 1975) proposent une échelle d'évaluation comportant 5 items (Glasgow outcome scale) selon la gravité des séquelles neuropsychologiques résiduelles.

GOS 5 : Récupération complète

GOS 4 : Incapacité modérée

GOS 3 : Incapacité sévère

GOS 2 : Etat végétatif

GOS 1: Etat décèdes

2.2.1.3.3 Wessex Head Injury Matrix (WHIM)

Parmi ces échelles, la plus récente est la Wessex Head Injury Matrix (WHIM). Elle a classé un certain nombre de signes et de comportements selon leur ordre habituel de restauration après le coma. Cette échelle innovatrice a été créée par (Wilson et al.1994) après l'observation des 97 patients comateux. Elle est composée de 58 items de 6 sous catégories (communication, attention, appartenance sociale, concentration, cognition et perception visuelle). Majerus (Majerus 2000) a dirigé une étude comparative entre GCS, GLS et WHIM. Les auteurs ont confirmé que WHIM est plus sensible et performante pour l'évolution de la période de sortie du coma vers l'éveil que GCS et GLS, par contre GLS est plus adaptée pour évoluer un coma profond. WHIM a également pour intérêt de constituer un guide pour l'observation des patients et l'accord inter examinateur est bon.

L'utilisation de ces outils d'évaluation devrait permettre d'identifier de façon objective les changements minimaux qui surviennent chez ces patients.

En résumé : L'évaluation clinique des patients comateux

L'évaluation clinique neurologique du patient comateux admis en réanimation reste soumise à un certain nombre de contraintes. L'utilisation des scores est perfectible est délicate lorsque le clinicien souhaite prendre une décision engageant individuellement la vie du malade. Il faut toujours garder à l'esprit le mécanisme physiopathologique à l'origine de la souffrance cérébrale et ne pas oublier que l'échelle temporelle d'évaluation varie en fonction des étiologies concernées.

Dans ce contexte difficile, il paraît évident que l'évaluation clinique neurologique selon l'échelle utilisée n'est pas suffisante et que le clinicien devra s'entourer des toutes les techniques d'exploration (imagerie cérébrale, électrophysiologie) qui lui permettront d'affiner l'approche diagnostique et pronostique.

2.2.2 L'état végétatif «Vegetative State » (VS)

Définition

L'état végétatif est une entité clinique qui a été définie pour la première fois par Jennett & Plum en 1972 comme un état d'éveil sans état d'interaction, diagnostiqué souvent peu de temps après une agression cérébrale. L'expression " Vegetative State " est apparue dans le vocabulaire médical pour décrire l'une des évolutions du coma - la situation de malades qui, à la suite d'un coma, se trouvaient éveillés mais sans aucune manifestation de la conscience.(Jennett and Plum 1972) L'état végétatif peut être une étape transitoire au cours de l'éveil du coma. Il peut aussi se prolonger et évoluer vers la chronicité. Si elle ne dépasse pas un mois, on parle de l'état végétatif persistant, après on parle de l'état végétatif permanent. Selon la "Multi – Society Task Force on PVS"(1994) l'état végétatif est considéré comme permanent (PVS) après trois mois d'évolution en cas de lésions anoxiques et après un an d'évolution en cas de traumatisme crânien à condition qu'une observation et des traitements adaptés aient été effectués par une équipe habituée à la prise en charge de ces patients. (Tasseau 1994). Le terme persistant peut être considéré comme l'état transitoire, par contre le terme permanent détermine l'état irréversible.

D'une certaine manière, on peut dire que l'expression « état végétatif » a été utilisée par les médecins avant même que sa définition soit suffisamment précise. Depuis une dizaine d'années, la définition de l'état végétatif est plus précise ainsi que les catégories pronostiques. En 1994, cinq sociétés savantes américaines (après avis de consultants américains et non-américains) ont uni leurs points de vue concernant la définition de l'état végétatif dans un document intitulé "The Multi – Society Task Force on PVS" et finalement publié en 1994 dans le New England Journal of Medicine. L'état végétatif est présenté comme une condition clinique dépourvue de toute conscience de soi et de l'environnement, associée à la présence de cycle veille/sommeil avec maintien complet ou partiel des fonctions automatiques de l'hypothalamus et du tronc cérébral.

A partir de cette définition, sept critères ont été identifiés pour permettre de porter le diagnostic d'état végétatif :

1. l'absence de conscience de soi et de l'environnement avec incapacité d'interagir avec les autres
2. l'absence de comportement soutenu, approprié, reproductible, intentionnel en réponse à des sollicitations visuelles, auditives, tactiles ou à des stimulations douloureuses – c.à.d. l'absence d'interaction avec l'environnement
3. l'absence de compréhension et d'expression du langage
4. un éveil survenant par intermittence avec présences de cycles veille/sommeil
5. le maintien des fonctions vitales permettant la survie grâce aux soins
6. une incontinence urinaire et fécale
7. le maintien variable des réflexes du tronc cérébral et de la moelle.

Rappel physiopathologique de VS

Les études anatomiques montrent que les structures anatomiques principales atteintes sont le thalamus, les voies souscorticales de la substance blanche et les lésions corticales diffuses. Chez 80 % des cas des états végétatifs traumatiques, une destruction du thalamus et chez 71 % des cas une lésion axonale diffuse (degré 2 et 3) ont été trouvées. On peut considérer que les lésions anatomiques prédominantes chez les états végétatifs traumatiques sont des lésions axonales diffuses et des lésions du thalamus (Graham, Adams et al. 2005).

Chez tous les cas des états végétatifs anoxiques, une lésion du thalamus était présente et seulement 14 % des cas ont présenté une lésion corticale diffuse (Adams, Graham et al. 2000).

Une étude immunohistochimique récente (Graham, Maxwell et al. 2005) a montré une réaction inflammatoire dans les noyaux du thalamus et de l'hippocampe avec une perte neuronale de la substance blanche chez des états végétatifs traumatiques.

Les régions les plus atteintes sont les noyaux ventro – postérieur et dorso - médial du thalamus.

Les lésions non traumatiques sont liées à la perte des neurones corticaux appelée une nécrose laminaire. Les lésions traumatiques provoquent des petites hémorragies de la substance blanche qui sont responsables d'une déconnexion entre le thalamus et les régions corticales.

Les études confirment la base structurale de l'état végétatif.

L'hétérogénéité des états végétatifs justifie la recherche chez ces patients de capacités cognitives, voire une conscience, résiduelles.

2.2.3 L'état de conscience minimale

« Minimally Conscious State » (MCS)

Définition

A côté des états végétatifs réunissant les 7 critères ci-dessus, il existe des états hyporelationnels – paucirelationnels (minimally conscious state).

Les patients en état paucirelationnel se différencient des états végétatifs par quelques réactions aux stimulations sensorielles donnant l'impression que le patient ne serait pas totalement inconscient mais sans que la communication soit possible (Goldberg 1998). Il n'est pas facile de distinguer ces deux entités cliniques. Leurs différences sont très subtiles, d'un côté il y a des réactions réflexives pour EVP et de l'autre côté des réactions intentionnelles sporadiques, faibles et inconscientes pour MCS (Giacino, Ashwal et al. 2002).

Le terme «minimally responsive state» a été introduit à l'occasion du congrès américain de réhabilitation médicale (American Congress of Rehabilitation Medicine, 1995). Il décrit des patients vigilants dont l'état d'interaction est à la limite de la conscience. Ils font ainsi preuve d'une certaine perception de leur environnement sans que l'on puisse affirmer qu'ils sont parfaitement conscients.

Le diagnostic de l'état paucirelationnel est basé sur la présence d'un ou plusieurs signes suivants, et ce, de manière reproductible d'après (Giacino, Ashwal et al. 2002):

- une réponse aux ordres simples,
- une utilisation du code oui/non verbal ou par un geste,
- une verbalisation compréhensible,
- une attitude consciente y compris des mouvements ou des réactions affectives à la réponse aux stimuli environnementaux saillants (par exemple : de manipulations d'objets, d'expression faciale orientée suivant un ordre ou une situation familiale, de suivi de regard).

D'habitude, ce n'est qu'un de ces critères qui est présent est qui est suffisant pour le diagnostic de l'état paucirelationnel.

La dépendance de ces deux groupes de patients est totale.

Il importe, face à un patient immobile, d'envisager d'autres diagnostics : le mutisme akinétique et syndrome de verrouillage.

2.2.4 Le mutisme akinétique «Akinetic Mutism» (AM)

Définition

C'est en 1941 que Cairns xxx a décrit pour la première fois un patient présentant un kyste épidermoïde dans le troisième ventricule. Ce patient présentait une pauvreté extrême de ses mouvements, de ses paroles et de ses pensées sans atteinte de la vigilance ni paralysie. Il présentait une réaction adéquate aux stimuli externes. Il ne montrait pratiquement aucune preuve d'idéation ou d'émotion. Son état clinique s'est amélioré après l'évacuation répétée du kyste. Un autre patient avec le même état clinique mais avec une lésion mesodiencephalique a été présenté par (Segarra 1970).

Plus récemment, les syndromes similaires mais hétérogènes dans leurs manifestations cliniques avec des lésions dans le cortex frontal bilatéral ou meso diencephalique ont été présentés comme le mutisme akinétique.

Ainsi, le AM a été divisé en deux sous-catégories en fonction des lésions anatomiques en accord avec l'état clinique. Le AM associé aux lésions anatomiques dans le mésencéphalon est présenté comme le AM apathique ou somnolent, et le AM à la base des lésions bifrontales est nommé hyperpathique (Segarra 1970). Donc, nous pouvons différencier ces deux catégories de AM par le degré de vigilance et aussi par les mouvements oculaires. Les patients avec des lésions mésencéphaliques ne sont pas capables d'exécuter les mouvements verticaux des yeux, ils présentent une ophthalmoplegie.

Ainsi, le AM est présenté comme un état d'éveil avec des signes objectifs limités de son état d'interaction (Ackermann and Ziegler 1995; Stevens and Bhardwaj 2006). Les patients mutiques akinétiques n'ont pas la faculté de mouvement ni de parole. La compréhension de la parole est préservée et les patients présentent des périodes cycliques d'éveil marqué par l'ouverture des yeux.

La différence fondamentale entre l'état végétatif et le mutisme akinétique est que ce dernier montre des mouvements de poursuite des yeux orientés et des tentatives occasionnelles de mouvement ou de parole à la commande. Les patients mutiques akinétiques ne présentent pas de spasticité ni des réflexes anormaux, qui pourraient refléter d'une préservation des voies corticospinales (Carlidge 2001). Contrairement à l'état de conscience minimale, ces patients ne présentent pas de réponse aux stimuli verbaux, tactiles et douloureux.

Certains auteurs considèrent le AM comme une sous-catégorie de l'état de conscience minimale (American Congress of Rehabilitation Medicine, 1995, (Laureys, Perrin et al. 2007).

Le AM est un syndrome clinique fonctionnel qui est associé aux différentes étiologies et pathomorphologies.

Plus récemment, il a été démontré que les lésions cérébrales responsables du mutisme akinétique se composent d'atteintes des régions qui sont indispensables pour l'activation comportementale (Laplane, Degos et al. 1981) : les cortex moteur, associatif et limbique (c'est à dire d'atteintes bilatérales ou unilatérales du cortex orbito – frontal), du gyrus cingulaire antérieur, du septum pelucidum, de l'aire motrice supplémentaire et de la formation réticulée paramédiane méso – diencéphalique, thalamus, ganglia de base (n. caudatum et putamen). Les AM entraînent ainsi une déconnection réticulo – corticale et cortico – limbique qui se présente cliniquement comme une incapacité de motivation, de planification, d'initiation et de réaction émotionnelle. Il s'agit donc d'une dysfonction exécutive (Nagaratnam, Nagaratnam et al. 2004).

Le mutisme akinétique a été présenté en conséquence de l'AVC dans la région de l'artère cérébrale antérieure (Nagaratnam, Nagaratnam et al. 2004) soit unilatérale soit bilatérale, de méningiome de la fosse antérieure, d'anévrisme de l'artère communicant antérieur (Buge, Escourolle et al. 1975), de hydrocephalus, de l'intervention chirurgicale endoscopique du sinus ethmoïde.

La première publication concernant l'enregistrement des potentiels évoqués cognitifs au cours du mutisme akinétique a été publié par Kotchoubey (Kotchoubey, Schneck et al. 2003) . Une femme de 44 ans avec le tableau clinique du mutisme akinétique présentait un infarctus bilatéral des artères cérébrales antérieures dû aux vasospasmes massifs après une hémorragie méningée de l'anévrisme de l'artère communicante antérieure. Le protocole odd ball passif en utilisant des stimuli acoustiques simples et des catégories sémantiques a été réalisé. Les résultats avec les réponses préservées ont montré que le cortex de la patiente a réagi aux informations de l'environnement.

Une deuxième étude a confirmé les résultats l'étude précédente. Les réponses du type MMN et P3 ont été aussi enregistrées chez un patient âgé de 38 ans avec la même étiologie du AM. (Naccache, Obadia et al. 2004).

2.2.5 Le syndrome de verrouillage «Locked-In Syndrom» (LIS)

Le terme «Locked-In Syndrom» a été introduit en 1966 par Plum et Posner pour décrire des tétraplégies anarthriques incluant la face, produites par la destruction des voies cortico – bulbaires, cortico – pontines et cortico – spinales. La lésion principale consiste le plus souvent en une ischémie ou une hémorragie ou un traumatisme entreprenant bilatéralement la portion ventrale de la base de la protubérance. Nous pouvons aussi observer des myélinolyses entreprenant la même région. Si la région détruite est suffisamment rostrale, il peut persister une respiration spontanée. La conscience ainsi que les mouvements verticaux et de clignements des yeux sont conservés, ce qui permet d'établir un code de communication. Par opposition au mutisme akinétique, les patients atteints du syndrome de verrouillage conservent une parfaite condition, bien que des études récentes semblent indiquer une diminution de leur capacité d'apprentissage. Le TEP scan confirme l'intégrité relative du métabolisme cérébral.

Il n'est pas surprenant que la réponse au propre prénom était préservée chez les patients avec locked in syndrome (Perrin, Schnakers et al. 2006). Ce syndrome représente la destruction bilatérale de la portion ventrale de la base de la protubérance. Les voies descendantes sont donc détruites, les voies ascendantes sont conservées.

En résumé : Les troubles de la conscience chroniques

Comme on voit, les différents états de l'inconscience peuvent souvent être difficilement différenciables par les moyens cliniques et peuvent être confondus. Cependant, ils n'ont pas la même base ni physiologique ni anatomique.

Les études concernant l'exploration de la capacité cognitive chez les patients inconscients ne sont pas nombreuses.

Elles montrent quand même qu'elles peuvent aider à identifier les différents états de l'inconscience et les atypies et les pathologies à la limite de l'état végétatif.

HYPOTHESE DE TRAVAIL

Depuis dix ans, le monde médical est à la recherche d'une méthode objective pouvant prévoir l'évolution des patients comateux et confirmer ou infirmer le diagnostic de l'état végétatif.

Toutes les publications concernant les PEATC, les PES et les PEALM ont bien fait apparaître que leur sensibilité ou leur spécificité était insuffisante pour prédire une évolution favorable chez les patients inconscients. Il a été montré que les PEC aux stimuli sonores peuvent constituer la valeur prédictive élevée de l'éveil lorsqu'ils sont présentes mais que leur absence ne l'empêche pas. Même si la présence de PEC augmente significativement la probabilité du réveil, elle ne permet nullement de se prononcer quant à la qualité des fonctions cognitives résiduelles et ne permet dès lors aucune affirmation sur d'éventuelles capacités conscientes résiduelles.

Une façon d'augmenter la spécificité d'examen pourrait consister à utiliser un stimulus porteur de signification pour le patient où enregistrer des PEC au moyen d'autres paradigmes de la stimulation.

Les plusieurs aires corticales similaires des fonctions cognitives apparaissent actives chez les personnes saines et chez certains patients inconscients par les protocoles différents par la technique de l'imagerie fonctionnelle.

Ainsi, ces cas prouvent 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. Jusqu'au présent l'imagerie fonctionnelle n'a pas discriminé ces états.

En plus, il faut constater que la conscience est un processus actif comportant de multiples facettes et pourtant l'association de plusieurs méthodes fonctionnelles utilisant les processus plus complexes peut présenter un apport complexe avec une valeur prédictive d'éveil plus élevée chez les sujets non conscients.

L'ensemble de ces éléments mentionnés ci-dessus nous a amené à découvrir des niveaux des processus cognitifs résiduels chez les sujets inconscients. Pour cette raison nous sommes intéressés à la discrimination infraconsciente et le traitement du plus haut niveau évoqué par un stimulus possédant un sens intrinsèque très puissant, à savoir le propre prénom du sujet. Nous essaierons de déterminer l'évaluation permettant d'être prévisible au stade initial du coma,

de déterminer une corrélation entre une réponse MMN et une réponse au propre prénom du sujets et de se prononcer quant à la qualité des fonctions cognitives résiduelles chez les patients comateux .

Enfin, associant deux méthodes fonctionnelles (PEC et TEP) avec l'enregistrement parallèle a même temps nous essayerons d'obtenir les informations plus précises de la présence, du degré et de la localisation les processus cognitifs résiduelle chez les patients végétatifs et d'identifier les cas à la frontière de l'état végétatif.

Notre travail expérimental s'articule donc en quatre grands volets :

- L'étude électrophysiologique à la réponse au propre prénom du sujet prononcé par la voix familière et non familière pour obtenir les composantes déterminant la réponse électrophysiologique au chaque stimulus et découvrir les différences du traitement électrophysiologique entre les stimuli
- L'études électrophysiologique à la réponse au propre prénom du sujet enregistrés à la phase aiguë du coma
- L'étude bimodale (PEC et TEP) chez les sujets sains pour déterminer les zones corticales activées à la déviance et au propre prénom du sujet dit par voix familière et non familière chez les sujets sains
- L'étude bimodale (PEC et TEP) chez les patients en état végétatif et état proche

Premier article de la thèse

3 Les réponses électrophysiologiques au propre prénom du sujet comme le stimulus novel dit par les voix familière et non familière dans le protocole odd ball passif chez les sujets sains

L'équipe de Catherine Fischer du Service de neurologie fonctionnelle de l'Hôpital neurologique de Lyon a montré, chez les patients en coma aiguë, que la présence de réponses des PE auditives tardives telles que la N100 et la MMN est un marqueur très spécifique du retour de la conscience. Cependant, la présence d'une MMN donne peu d'informations sur l'état des fonctions cognitives supérieures du patient.

Sur la base de données précédemment exposée, nous nous proposons donc de tester chez les sujets sains un protocole avec un stimulus auditif saillant engendrant des réponses cognitives robustes et représentant les processus cognitifs de plus haut niveau que la simple réaction d'orientation.

Nous avons été obligés de choisir un protocole avec un stimulus fort qui, après un effet de surprise et de réaction d'orientation, provoque une évaluation de la stimulation demandant un autre traitement.

Nous avons considéré, dans le chapitre précédant, que le propre prénom du sujet présente un stimulus fort avec la possibilité d'évoquer une réponse plus robuste plus facilement qu'un autre mot. Pour cette raison, nous avons choisi comme stimulus novel le propre prénom du sujet. Présentant le prénom dit par un proche, nous avons espéré, après le traitement du mot entendu, mettre en évidence ou activer un effet supplémentaire lié au contenu affectif, à la familiarité de la voix ou à la reconnaissance de la voix. Mobilisant ainsi des populations neuronales plus importantes, la fiabilité de la réponse est améliorée.

Notre protocole doit être passif. Nous avons donc élargi le protocole que nous utilisons couramment pour les comateux – protocole classique de la MMN - en rajoutant trois stimuli novel, deux stimuli verbaux (propre prénom dit par les voix familière et non familière) et un stimulus non vocal présentant des caractéristiques physiques très proches de celles du stimulus vocal.

Dans cette partie, nous avons testé ce protocole chez les sujets sains pour identifier les composantes déterminant la réponse électrophysiologique à chaque stimulus, pour découvrir les différences de traitement électrophysiologique entre les stimuli et finalement, pour montrer la supériorité du propre prénom surtout quand il est prononcé par la voix familière par rapport au stimulus non vocal.

3.1 En résumé de l'article

Nous avons effectué un traitement électrophysiologique des réponses aux stimuli novel jusqu'à 800 ms après le début du stimulus.

Tous les stimuli ont évoqué des ondes successives d'une configuration similaire.

Cette configuration comporte :

- une composante négative de latence entre 100 et 140 ms
- suivie par un deuxième pic négatif dans l'intervalle entre 165 et 205 ms
- suivi par une large onde positive bifide avec :
 - un premier pic entre 220 et 300 ms et
 - un deuxième pic entre 300 et 380 ms
- suivie par des ondes lentes tardives comportant deux ondes :
 - une première onde négative entre 450 et 625 ms et
 - une deuxième onde positive entre 625 et 800 ms.

L'onde N1 concerne un traitement purement sensoriel et identique aux stimuli présentant la même enveloppe et une caractéristique fréquentielle similaire.

Nous n'avons trouvé aucune différence significative entre les stimuli novel en mesurant classiquement les potentiels. Cependant, au niveau du courant, nous avons observé une amplitude plus large des puits centro – temporo – pariétaux à gauche pour les stimuli vocaux que pour le stimulus non vocal.

Les cartes des champs des potentiels montrent une différence de la topographie de l'onde N2b/MMN entre les stimuli vocaux et le stimulus non vocal : les cartes des potentiels sont effondrées en Pz pour le stimulus non vocal. Les cartes de densité de courant montrent l'amplitude d'un puits temporo – pariétal à gauche plus faible pour le stimulus non vocal que pour les stimuli vocaux.

Les cartes des champs des potentiels et les cartes des champs de courant montrent une différence entre les stimuli vocaux et le stimulus non vocal pour la partie précoce de nP3. Il n'existe aucune différence entre les stimuli vocaux pour cette onde. Sur les cartes des champs

de courant, une différence de sources positives de courant en fronto - temporal a été identifiée avec une positivité plus importante pour les stimuli vocaux. Les sources en Cz ne sont pas différentes pour les trois stimuli novel.

Les cartes des champs des potentiels pour **la partie tardive de nP3** montrent une réponse plus ample sur la ligne médiane pour les stimuli vocaux avec une prépondérance pour la voix familière. Les cartes des champs de courant ne sont pas suffisantes pour mettre en évidence une différence entre les réponses aux deux voix.

Finalement, la réponse nP3 est plus ample pour les stimuli vocaux que pour le stimulus non vocal. La topographie de l'onde n P3 évolue au cours de l'onde. L'onde nP3 commence en Cz où nous n'avons pas trouvé de différence entre les stimuli vocaux. Après 300 ms, elle s'étale dans la région frontale et pariétale en potentiels et la réponse à la voix familière commence à être différente de la voix non familière. Cependant, cette différence ne sort pas du niveau de bruit en courant.

L'intervalle tardif entre 450 et 800 ms après le début du stimulus novel se caractérise par des champs des potentiels négatifs en frontal (**négativité frontale**) pour la voix non familière et positifs en pariétal (**positivité pariétale**) pour la voix familière.

Les cartes des champs de courant montrent de façon très nette des puits frontaux et des sources pariétales pour les deux voix.

Dans le premier intervalle (jusqu'au 625 ms), on trouve que les puits de courant frontaux sont de même amplitude pour la voix familière et pour la voix non familière, et que les sources de courants pariétales sont un peu plus amples pour la voix familière que pour la voix non familière sans toutefois montrer de différence significative. Des générateurs pariétaux multiples et relativement profonds pourraient expliquer l'existence de la grande positivité pariétale qui s'étend sur les cartes des potentiels en réponse à la voix familière, au point de masquer l'existence de processus frontaux d'intensité comparable à ceux qu'on observe en réponse à la voix non familière. Sur les cartes de courant, la représentation plus focale de leur activité permet de mieux distinguer les générateurs frontaux.

Dans le deuxième intervalle (après 625 ms), les puits de courant frontaux disparaissent pour la voix familière et les sources de courant pariétales disparaissent pour la voix non familière.

On peut ainsi séparer deux processus, présents pour les deux voix au début de l'intervalle tardif : un processus frontal qui ne perdure pas pour la voix familière et un processus pariétal qui ne perdure pas pour la voix non familière.

3.2 Conclusion de l'article

Le propre prénom du sujet présenté comme le stimulus novel dans le protocole oddball passif évoque une réponse liée à la réaction d'orientation, à la catégorisation et à la reconnaissance du stimulus. Quand il est prononcé par la voix familière, un traitement tardif, qui peut représenter la récupération des détails en mémoire de longue durée, apparaît.

Notre protocole peut être utilisé par les cliniciens pour tester les processus cognitifs résiduels chez les patients comateux.

3.3 Version originale de l'article

Le sujet de cette partie correspond au sujet du premier article de la thèse. Nous présenterons donc ici la version originale de l'article.

4 La réponse électrophysiologique au propre prénom du sujet chez les patients comateux

Dans cette partie, nous présenterons les principaux résultats concernant l'étude électrophysiologique chez les patients comateux.

Nous présenterons ici les corrélations entre la réponse au propre prénom du sujet, la réponse MMN et l'état clinique des patients comateux et nous essayeront d'évaluer la valeur prédictive de la réponse au propre prénom du sujet pour prévoir la qualité du réveil.

4.1 Introduction

4.1.1 Examen électrophysiologique chez les patients en coma

Pendant longtemps, les tests cliniques étaient le seul moyen d'évaluer les fonctions cérébrales résiduelles chez les patients comateux. Beaucoup d'efforts ont été faits pour trouver des tests plus fiables et différents des examens cliniques afin de mieux prévoir le pronostic de réveil. Actuellement, la plupart des études concernant le pronostic de réveil sont basées sur les examens électrophysiologiques pour des raisons suivantes : il s'agit des examens non invasifs, facilement faisable au lit de patients, explorant la totalité du cerveau (Chiappa and Hill 1998). Les techniques neurophysiologiques (EEG et PE) permettent l'évaluation fonctionnelle du système nerveux. Leur domaine est donc distinct de celui des techniques d'imagerie structurelle (scanner, résonance magnétique) qu'elles complètent. Il est en revanche identique à celui de l'examen neurologique par rapport auquel la neurophysiologie présente comme avantage d'être toujours praticable chez les patients comateux.

Les PE permettent ainsi d'étudier le degré, la qualité et le pattern temporel d'activation de ces relais neurosensoriels.

Les PE s'avèrent très performants pour établir une évaluation et un pronostic au stade aigu du coma.

4.1.1.1 Les potentiels auditifs précoces (PEAP)

Les PEAPs explorent les voies auditives au niveau du nerf auditif et le tronc cérébral, du moins la jonction bulbo – protubérantielle et la protubérance. Le mésencéphale est incomplètement évalué par ces potentiels évoqués auditifs précoces. Il est mieux évalué par l'association des potentiels précoces et de latence moyenne (Fischer, Bogner et al. 1994). Lorsqu'on enregistre un coma traumatique, le PEAP peut être aboli par lésion traumatique pétreuse ou globalement retardé par un dysfonctionnement d'oreille moyenne.

Lorsque les pics I et II du nerf auditif distal et proximal sont normaux, les réponses auditives du tronc cérébral peuvent être soit normales, soit montrer une augmentation du temps de conduction du tronc cérébral (augmentation de l'intervalle I-V ou mieux de l'intervalle III-V), ou montrer un hypovoltage du pic V en faveur d'une souffrance ponto – mésencéphalique. La présence des seules composantes radiculaires et l'abolition des composantes du tronc cérébral témoignent d'une souffrance majeure du tronc cérébral. Les PEAP normaux témoignent du

fonctionnement normal des structures explorées au niveau du tronc cérébral du moins jusqu'au colliculus inférieur.

Plusieurs publications ont démontré l'intérêt pronostique défavorable des PEAP anormaux (Rosenberg, Wogensen et al. 1984; Cant, Hume et al. 1986; Ottaviani, Almadori et al. 1986; Firsching and Frowein 1990; Lindsay, Pasaoglu et al. 1990; Pohlmann-Eden, Dingethal et al. 1997) et l'absence de spécificité des PEAP normaux (Cant, Hume et al. 1986; Fischer, Ibanez et al. 1988; Guerit, Baele et al. 1993; Guerit, de Tourtchaninoff et al. 1993).

4.1.1.2 Les potentiels évoqués explorant des cortex primaires

4.1.1.2.1 *Les PE chez les patients en coma traumatique*

PEALM

Les potentiels évoqués auditifs de latence moyenne (PEALM) évaluent les voies auditives centrales jusqu'au cortex auditif primaire situé à la partie supérieure du lobe temporal droit et gauche.

Seulement quelques études utilisent les potentiels évoqués auditifs de latence moyenne (PEALM) chez les patients comateux (Litscher 1995; Morlet, Bertrand et al. 1997). Les PEALM ont une valeur pronostique comparable à celle des PES (Fischer, Ibanez et al. 1988; Litscher 1995; Fischer, Morlet et al. 1999; Logi, Fischer et al. 2003).

La valeur pronostique des PEALM comme des PES dépend de l'étiologie de coma (Logi, Fischer et al. 2003; Fischer, Luaute et al. 2004).

La présence de la réponse corticale Pa d'amplitude normale est généralement associée à une évolution favorable (Rosenberg, Wogensen et al. 1984; Ottaviani, Almadori et al. 1986) même si sa latence de culmination est retardée (Fischer, Morlet et al. 1999). L'abolition de l'amplitude de la composante corticale est associée avec le non réveil dans 100 % des cas mais la présence de la réponse corticale ne signifie pas automatiquement le réveil (Logi, Fischer et al. 2003).

PES

La plupart des études avaient utilisé les potentiels évoqués somesthésiques (PES) qui donne des informations sur des voies somesthésiques pontiniques, une projections thalamo – corticale et le cortex somesthésique primaire (Rappaport, Hall et al. 1977; Mauguier 1983; Walser, Mattle et al. 1985; Rothstein 2000). Il s'agit habituellement des PES obtenus par stimulation des nerfs médians avec l'analyse du potentiel cortical et l'étude de temps de conduction centrale N13 – N20 (CCT = central conduction time).

Il est difficile de comparer ces études pour des raisons des différences du temps d'enregistrement, de la sélection des patients et des critères d'évaluation. En plus, les études concernant les réponses corticales considèrent les résultats soit normaux soit abolis, mais nous savons qu'en pratique nous trouvons souvent les passages entre ces deux limites : normaux en amplitude et en latence, normaux en latence mais pas en amplitude, diminués en amplitude mais normaux en latence, abolis unilatéralement ou de façon bilatérale.

Six études regroupant 537 cas de comas post traumatiques montrent que le taux d'évolution favorable oscille entre 30 et 50 % selon les études (Cant, Hume et al. 1986; Lindsay, Pasaoglu et al. 1990; Hutchinson, Frith et al. 1991; Guerit, de Tourtchaninoff et al. 1993; Sleight, Havill et al. 1999). L'absence bilatérale des réponses est un élément de pronostic défavorable. (Pfurtscheller, Schwarz et al. 1985; Cant, Hume et al. 1986; Lindsay, Pasaoglu et al. 1990; Hutchinson, Frith et al. 1991; Chiappa and Hill 1998; Rothstein 2000; Carter and Butt 2001; Amantini, Grippo et al. 2005). Bradley (Bradley 2001) a regroupé les résultats bibliographiques de quarante-quatre études publiées entre 1976 – 2000 concernant des résultats PES chez des comas d'étiologie différente. La majorité des études analysaient les comas postraumatiques. 394 sur 553 patients avec une réponse corticale normale présentaient le taux d'évolution favorable, 765 patients sur 777 avec une réponse corticale abolie de façon bilatérale présentaient le taux d'évolution défavorable. Pour les PES normaux, la valeur prédictive positive d'une évolution favorable est 71,2 % (sensibilité 59%). Pour les PES abolis de façon bilatérale, la valeur prédictive positive d'une évolution défavorable est 98,5 % (sensibilité 46,2%).

Une étude récente (Amantini, Grippo et al. 2005) a corrélié les résultats PES classés séparément pour chaque hémisphère avec GOS 12 mois après le début du coma. Les auteurs ont créé une échelle de 3 degrés. Ils ont confirmé pour le degré I (la réponse corticale normale au minimum d'une hémisphère) la valeur prédictive positive de l'éveil 93,1 % et de 86,2 % pour un bon éveil (GOS 4-5), et pour le degré III (la réponse corticale bilatérale absente) la valeur prédictive positive de non éveil 100 %.

D'autres auteurs ont proposé de corréler les réponses N20 et N30 frontales (Gutling, Gonser et al. 1993), l'association de ces deux composantes aurait une meilleure valeur pronostique qu'une seule composante N20.

Un autre auteur (Mazzini, Pisano et al. 1999) a enregistré les réponses corticales après la stimulation des membres supérieurs (PES n. médian) et des membres inférieurs (PES n. tibial postérieur). Pour cet auteur, seule la présence des composantes corticales après stimulation des membres inférieurs peut avoir une valeur prédictive favorable à un an.

Dans le service de Guérit, l'enregistrement dit multimodal est utilisé. Les PE visuels, somesthésiques par la stimulation des nerfs médians et auditifs du tronc cérébral sont enregistrés. L'ensemble des données issues de ces enregistrements sont synthétisées sous forme de 2 indices : un indice de fonctionnement global du cortex cérébral (IFGC) et un indice de conduction sous corticale (ICSC) (Guerit, de Tourtchaninoff et al. 1993; Guerit 2001). Les comas anoxiques sont caractérisés par une dissociation entre des IFGC systématiquement altérés et des ICSC généralement intacts. Seuls les IFGC ont une valeur pronostique réelle dans le coma anoxique. Contrairement à l'anoxie, les traumatismes crâniens peuvent être associés à l'altération des IFGC avec ou sans altération des ICSC ce qui reflète la complexité de leur pathologie.

4.1.1.2.2 Les PE chez les patients en coma anoxique

Zandbergen (Zandbergen, de Haan et al. 1998) a regroupé les résultats bibliographiques de trente trois études concernant des résultats PES et EEG chez les patients comateux de l'étiologie anoxique pour déterminer l'évolution défavorable. Quatorze variables ont été analysées. Parmi elles, trois variables ont été spécifiques de l'évolution défavorable à 100 % : l'absence de la réactivité pupillaire trois jours après le début des troubles, l'absence de la réponse motrice aux stimulations douloureuses trois jours après le début des troubles et l'absence bilatérale de la réponse N20 dans la première semaine après le début des troubles. Des études postérieures (Zingler, Krumm et al. 2003), (Nakabayashi, Kurokawa et al. 2001) ont confirmé les résultats PES montrant que l'absence bilatérale de la réponse corticales de PES présente la spécificité 100 % de l'évolution défavorable. En 2003 Robinson et al. (Robinson, Micklesen et al. 2003) ont regroupé les résultats de quarante et une études et ils ont obtenu les résultats similaires. Les patients avec l'absence bilatérale des réponses corticales de PES avaient la probabilité de l'éveil < 1% et pour ceux avec la présence bilatérale de la réponse, la probabilité de l'éveil n'étaient que 52 %.

Une étude plus récente (Fischer, Luauté et al. 2006) a présenté l'arbre de classification des variables analysées chez les patients en coma anoxique. Les PES, PEALM, N100, MMN et la réactivité des pupilles ont été examinés 8 jours après le début du coma. L'absence bilatérale de la réponse du cortex auditif ou somatosensoriel représentait la spécificité de 100 % de l'éveil défavorable.

4.1.1.2.3 *En résumé : Les PE du tronc cérébral et les cortex primaires en coma aigu*

Les PEAPs normaux n'ont pas la valeur pronostique. Leur absence représente une évolution défavorable. Les publications ont montré la supériorité pronostique des réponses corticales primaires sur les seules réponses évoquées du tronc cérébral.

Pour les PE du cortex primaire normaux, la valeur prédictive positive d'une évolution favorable oscille entre 30 et 86 % selon les études. Donc, les publications concernant les PE du cortex primaire ont bien fait apparaître que leur sensibilité ou leur spécificité n'était pas suffisante pour prédire une évolution favorable c'est à dire une récupération de la conscience.

L'absence des potentiels évoqués évaluant les cortex primaires est fortement associée à un pronostic défavorable d'éveil, en l'absence de lésion focale susceptible à elle seule, de les avoir abolis.

Pour les PE abolis de façon bilatérale, la valeur prédictive positive d'une évolution défavorable est suffisante et oscille entre 98,5 % et 100 % selon les études.

La valeur pronostique des réponses corticales primaires dépend de l'étiologie de coma. Les comas anoxiques et métaboliques ont l'évaluation plus défavorable.

4.1.1.3 Les potentiels évoqués liés à l'événement

Toutes les publications concernant les PEALM et les PES ont bien fait apparaître que leur sensibilité et spécificité étaient insuffisantes pour prédire une évaluation favorable.

C'est pourquoi, de façon plus récente, des enregistrements des réponses évoquées tardives et des composantes cognitives ont été réalisés chez les patients comateux afin de déterminer leur valeur fonctionnelle et leur valeur pronostique.

Les études réalisées ont eu recours au paradigme oddball qui a permis de mettre en évidence deux types d'activités : la MMN et une onde P3.

Contrairement à la MMN, la composante P3 qui suit la MMN est associée aux nombreux processus cognitifs (réaction de l'orientation, identification du stimulus, processus de mémorisation et catégorisation du stimulus). La signification fonctionnelle exacte du potentiel P3 reste encore un sujet à controverses. Elle est mieux enregistrée, comme c'est toujours suggéré, lorsque l'attention volontaire est en jeu (il s'agit de la P3b). Elle est également bien

enregistrée dans les conditions passives, lorsqu'un stimulus est très saillant est très différent du stimulus standard est lorsqu'il n'est pas prédictible (il s'agit de P3 a), dans cette condition elle a une amplitude et une latence comparable à la composante obtenue dans les conditions actives.

Un certain nombre de publications font état de résultats de PE cognitifs chez les sujets comateux. Ces études ont confirmé des perspectives concernant la valeur pronostique des PEC chez les comateux que ce soit dans le cadre du protocole de type P3 ou de type MMN.

4.1.1.3.1 La composante P3

Yingling (Yingling, Hosobuchi et al. 1990) est le premier auteur à faire mention de l'intérêt possible de la composante P300 en tant qu'outil d'évaluation des activités cérébrales liées à la conscience et à la cognition chez les sujets comateux (Yingling, Hosobuchi et al. 1990; Rappaport, McCandless et al. 1991). Dans un petit groupe de patients, seuls ceux chez lesquels l'onde P300 était présente se sont réveillés ultérieurement. Des corrélations entre la présence d'une onde P300 et le réveil ont également été retrouvées par Gott (Gott, Rabinowicz et al. 1991), dans une petite série ou dans des séries plus importantes (Guerit 1999), Mutschler in (Guerit 2001). Mutschler et al. ont présenté les résultats d'une étude de P300 chez 150 patients comateux. Les auteurs se sont intéressés essentiellement aux corrélations entre la présence ou l'absence de pic P3 et la prédictibilité de réveil ou non réveil. Ils ont détectés le pic P3 chez 36 sur les 43 patients qui se sont réveillés (sensibilité 83,7 %) et ils n'ont pas détectés le pic P3 chez 68 des 107 patients qui ne se sont pas réveillés (spécificité 64 %). La valeur prédictive positive de l'onde P3 par rapport au réveil était 48 %. Ces résultats sont moins satisfaisants que ceux qui sont rapportés par Guérit (Guerit 1999), avec des valeurs de 100 % de corrélation entre la positivité endogène et le réveil. Par contre dans l'étude de Mutschler, le délai dans lequel le devenir les patients étaient considérés n'est pas bien précisé. L'état végétatif est classé dans un délai supérieur à 1,5 mois sans aucune précision. Donc, il est probable qu'en pratiquant un suivi plus long, selon les critères de la Multi Society Task Force on PVS ils puissent obtenir de meilleures corrélations.

Finalement, toutes les études mentionnées au dessus ont utilisé le protocole odd ball passif avec le son pur comme stimulus rare et elles ont conclu que la présence de la composante P300 liée à l'événement était significativement associée à l'éveil mais que son absence ne l'empêchait pas. D'après Kotchoubey (Kotchoubey, Lang et al. 2002; Guerit 2005), la présence de la MMN et l'onde P3 évoquées par des sons complexes, relevant les processus strictement infraconscients, ne permet dès lors aucune affirmation sur d'éventuelles capacités conscientes

résiduelles. Mais d'autres approches qui pourraient évaluer le traitement cognitif de plus haut niveau sémantique et émotionnel.

Ces études du protocole de type P3 avec un stimulus rare plus complexe sont encore moins nombreuses. L'étude de Signorino (Signorino, D'Acunto et al. 1995) utilisant les stimuli avec un contenu émotionnel et parmi eux le propre prénom du sujet a compté 16 patients. L'étude de Lew utilisant le mot «maman» prononcé par la voix de jeune femme a compté 6 patients (Lew, Slimp et al. 1999). Ces deux études ont confirmé que le stimulus avec une valence saillante et émotionnelle pour le sujet facilitait l'obtention de la réponse de type P3 par rapport au stimulus nonvocal.

Kotchoubey et al. (Kotchoubey, Lang et al. 2001; Kotchoubey, Lang et al. 2003) ont confirmé que les stimuli plus complexes (accord musical, voix humaine) évoquent chez les patients comateux une meilleure réponse que les tons purs. Dans son étude récente, la même équipe a enregistré quatre réponses cognitives différentes (N1, MMN, P3 aux stimuli simples et sémantiques) chez les patients en état végétatif et paucirelationnel. Ils n'ont trouvé aucune différence significative entre ces deux groupes de patients. La MMN a été présente chez la moitié, la P3 chez un tiers et la réponse aux stimuli sémantiques chez un quart de patients en état végétatif. L'évaluation des patients a corrélé avec la gravité de l'EEG. En plus, ils ont confirmé que la présence des réponses aux stimuli complexes n'a pas été dans tous les cas conditionnée par la présence des réponses plus simples.

Perrin et al. (Perrin, Schnakers et al. 2006) ont étudié la réponse de type P3 au propre prénom du sujet chez 5 patients en état végétatif, 6 patients en état paucirelationnel et 4 patients avec locked in syndrome. Ils ont utilisé comme stimuli la séquence de 8 prénoms, un de ces prénoms était le propre prénom du sujet. Les auteurs ont trouvé la réponse préservée chez tous les cas, sauf 1 patient en état végétatif, qui a resté végétatif 1 an après l'enregistrement des PEC.

4.1.1.3.2 *La MMN*

D'autres auteurs avaient choisi d'explorer les possibilités offertes par la MMN car il s'agit d'une composante cognitive pré-attentionnelle robuste, indépendante de l'attention volontaire et mettant en jeu l'attention automatique. Pour eux, cette composante a paru plus adaptée chez les comateux.

Le premier, (Kane, Curry et al. 1993) en enregistrant de façon itérative 18 patients en coma post traumatique, a montré que l'apparition de la MMN était un index en faveur de l'éveil qui, dans sa population, a été évident dans les 48 heures. Sur une plus grande population de 54 cas, en 1996 (Kane, Curry et al. 1996), Kane a confirmé que la MMN pouvait constituer un indicateur précoce de réveil des comas post-traumatiques avec une spécificité de 100% et sensibilité 89,7 % par rapport à la prédiction d'un réveil. Dans ces deux études l'auteur a trouvé le nombre non négociable des faux négatives (la MMN était absente chez les patients qui ont ultérieurement récupéré l'état de conscience). Il a donc décidé d'utiliser le propre prénom du sujet comme le stimulus déviant pour augmenter la signification du stimulus. Il a retrouvé la réponse au propre prénom chez 10 patients qui se sont réveillés. La réponse était absente chez 9 patients qui sont morts et chez 2 patients qui se ne sont pas réveillés. L'auteur a conclu que la MMN est un index plus performant pour prévoir le réveil que la réponse P3.

Sur la population large comportant 346 patients comateux, Fischer et al. (Fischer, Luaute et al. 2004) ont trouvé que la présence de la MMN est associée à une sensibilité 88,6 % pour la prédiction de l'éveil. Si la MMN était présente, aucun patient n'évoluait vers l'état végétatif.

Naccache a montré les résultats similaires (Naccache, Puybasset et al. 2005). Dans son étude, la spécificité de la présence de la MMN de l'éveil était 93 % et la sensibilité 56 %.

L'étude plus récente (Fischer, Luaute et al. 2006) a présenté l'arbre de classification des variables analysées chez les patients en coma anoxique. La présence de la MMN représentait la spécificité de 100 % de l'éveil favorable. La valeur prédictive positive (probabilité d'évolution vers l'éveil lorsque la composante est présente) était 100 % pour la MMN.

On a été proposé que la composante MMN soit une condition nécessaire à la réalisation de traitements cognitifs plus avancés. Cette hypothèse entre dans le cadre d'un modèle dit «hiérarchique» où des fonctions cognitives élémentaires conditionnent d'autres fonctions plus complexes (Kotchoubey, Lang et al. 2005).

Dattorro et al. (Dattorro, Wioland et al. 2007) ont effectué une recherche systématique de la littérature entre 1989 et 2006 concernant l'enregistrement des PEC chez les patients comateux pour comparer la valeur pronostique de différentes composantes des PEC (N100, MMN, P300). La valeur pronostique des PEC a été estimée par «logistic regression analysis». Les auteurs ont effectué la comparaison entre les PEC et l'évolution et entre étiologie du coma et l'évolution pour 10 études. Cette analyse, à travers les étiologies, a confirmé que la MMN et la P3 par rapport à la N1 représentent des facteurs pronostiques plus fiables pour prévoir l'éveil des patients comateux (sauf les comas anoxiques où N1 était plus performante que P3). La valeur pronostique de la MMN et P300 est équivalente. La MMN apparaissait plus

performante que P300 pour prévoir l'éveil chez les comateux anoxiques, mais cette différence n'était pas significative. Pour les autres étiologies (trauma, accident vasculaire, hémorragie, encéphalopathie), c'était la P300 qui apparaissait plus performante que la MMN pour prévoir l'éveil, mais cette différence n'était non plus significative.

4.1.1.3.3 *En résumé : PEC en coma aigu*

Il a été démontré, sur une grande population, que les PEC (MMN et P3) peuvent constituer une valeur prédictive élevée de l'éveil lorsqu'elles sont présentes (une spécificité entre 88,6 et 100%) mais que leur absence ne l'empêche pas. La valeur pronostique des PEC (MMN et P3) est équivalente. La répétition des examens augmente la fiabilité. La majorité des auteurs s'accordent sur le fait que, même si la présence des PEC augmente significativement la probabilité du réveil, elle ne permet nullement de se prononcer quant à la qualité des fonctions cognitives résiduelles. D'autres approches, pour l'instant peu nombreuses, qui pourraient évaluer le traitement cognitif de plus haut niveau sont à l'étude (PEC lors de la présentation des stimuli verbaux, musicaux, émotionnels, sémantiques). Elles sont plutôt dirigées vers l'identification des fonctions cognitives résiduelles chez les patients végétatifs et paucirelationnels que vers l'évaluation de l'état clinique chez les patients en coma aigu.

4.2 Méthode

4.2.1 Patients

Cinquante neuf patients, GCS entre 3 et 7 (vingt sept femmes, trente deux hommes) de différente étiologie de coma ont été enregistrés. Nous avons enregistré quatorze patients en coma anoxique, dix sept patients en coma traumatique et dix sept patients en coma d'étiologie vasculaire. Nous avons été obligés d'exclure de notre analyse vingt quatre patients à cause des artefacts du bruit environnant de l'unité de soins intensifs, des mouvements des sujets et des clignements des yeux. Finalement, nous avons analysé vingt cinq patients (neuf femmes, seize hommes), âgés de 16 à 74 ans (âge moyen de 48,7 ans) : cinq patients en coma anoxique, six patients en coma post-traumatique, trois patients en coma post-traumatiques avec anoxie associée et onze patients en coma vasculaire.

4.2.2 Procédure

4.2.2.1 Conditions générales

Les patients ont été enregistrés à l'unité de soins intensifs neurologiques ou cardiologiques dans un intervalle de 2 à 30 jours (moy : 16 +/- 14 j) après le début du coma. Au moment de l'enregistrement, les patients ne présentaient aucun signe d'éveil. Aucun patient n'était sous aucune sédation pharmacologique, quelques-uns étaient curarisés.

L'enregistrement se composait des enregistrements électrophysiologiques : PEA (PEATC, PEALM et PEC), de la cotation de GCS, GOS et WHIM. Chez la plupart des sujets – sauf les patients postanoxiques- l'imagerie cérébrale (scanner ou IRM) a été réalisée.

4.2.2.2 L'enregistrement des PEATC et PEALM

Les PEATC et les PEALM ont été enregistrés selon une technique décrite antérieurement (Fischer et al. 1994).

Les résultats des PEATC ont été classés de la façon suivante : gr : 1a : Normal, gr : 1b : Atteinte périphérique, gr : 2a : Conduction du tronc cérébral retardée unilatérale, gr : 2b : Conduction du tronc cérébral retardée bilatérale, gr : 3 : Amplitude de pic V diminuée, gr : 4: Pic V absent.

Les PEALM ont été classés de la façon suivante : gr : 1 : Normal, gr : 2a : Latences retardées unilatérales, gr : 2b : Latences retardées bilatérales, gr : 3a : Amplitudes Na/Pa diminuées unilatérales, gr : 3b : Amplitudes Na/Pa diminuées bilatérales, gr : 4 : Réponse corticale absente.

4.2.2.3 L'enregistrement des PEC

4.2.2.3.1 *Procédure*

- **Conditions générales**

Les patients enregistrés étaient des patients comateux non coopératifs. Il s'agissait, donc, de l'enregistrement dans des conditions passives de la part de ces patients.

Pour des raisons pratiques, le propre prénom n'a pas pu être prononcé par un proche chez tous les patients comateux. Donc, seulement deux stimuli novel (le propre prénom du sujet dit par la voix non familière et le stimulus novel non vocal) ont été présentés dans le protocole.

Les stimuli acoustiques étaient présentés binaural par minis écouteurs de type walkman, placés dans leurs oreilles, de l'intensité de la stimulation de 65 dBHL.

- **Conditions de la stimulation**

Les stimulations auditives utilisées ont été constituées de 5 blocs. Chaque bloc comportait un total de 500 stimulations (standards, déviantes et novel). Dans chaque bloc, des stimulations sont apparues de façon pseudo aléatoire :

- 80 % de stimulations standards (S)
- 16 % de stimulations déviantes (D) et
- 2 % de chaque stimulus novel

L'intervalle entre le début des stimuli successifs (Stimulus Onset Asynchrony ou SOA) était de 610 ms, excepté le stimulus standard successif novel, qui apparaissait 1220 ms après le début du stimulus novel. Tous les stimuli déviant et novel étaient suivis par deux stimuli standards.

Les caractéristiques des stimuli présentés ont été les suivantes :

1. le standard tone burst : son riche 800 Hz et 2 harmoniques 800 Hz ($p = 0,80$) : la durée 75 ms (monte, descend 5 ms)

2. le déviant tone burst : son riche 800 Hz et 2 harmoniques 800 Hz ($p = 0,16$) : la durée 35 ms (monte, descend 5 ms)

Les stimuli novel :

3. une voix non familière disant le propre prénom du sujet (PPVNF) ($p = 0,02$)

4. le stimulus non vocal de même enveloppe que le propre prénom du sujet dit par la voix non familière (NV) ($p = 0,02$)

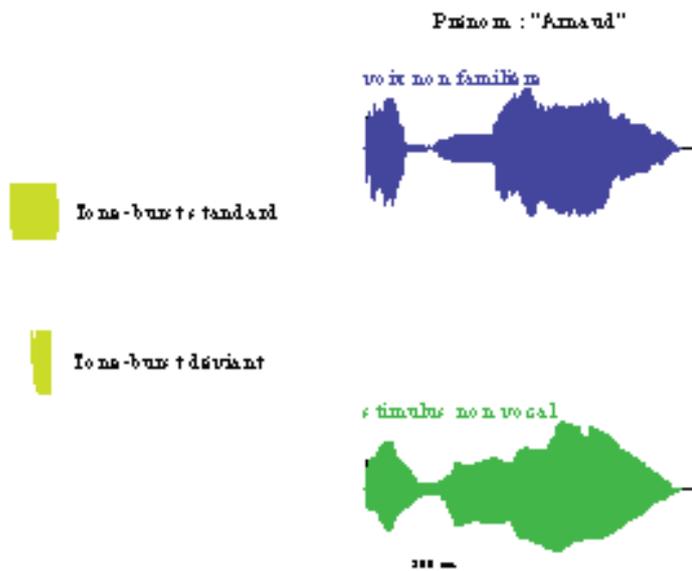


Figure 13 Les enveloppes des stimuli utilisés

Construction des stimuli novels:

Les stimuli vocaux ont été enregistrés pour chaque sujet utilisant CoolEdit (Syntrillium software). Le prénom a été enregistré par un locuteur inconnu du sujet sur un ton neutre. La durée moyenne des stimuli était de 530 ms (min = 410 ms, max = 714 ms).

A partir du prénom dit par le locuteur non familier, nous avons fabriqué un stimulus non vocal utilisant Matlab scientific programming software (The Mathworks) de la façon suivante: nous avons calculé la fréquence au barycentre du spectre en fréquence du stimulus vocal, nous avons rempli l'enveloppe du stimulus par cette fréquence centrale et deux de ses harmoniques. Nous avons ainsi obtenu un stimulus présentant des caractéristiques physiques très proches de celles du stimulus vocal « voix non familière », ne présentant plus les caractéristiques d'un stimulus vocal, et dans lequel on n'«entend» plus le prénom (Figure 13).

- **Conditions de l'enregistrement**

Acquisition du signal

L'appareil utilisé était Micromed Systeme98 EEG. Pour des raisons pratiques, le recueil des potentiels, chez les sujets comateux aux unités de soins intensifs, a été effectué sur 7 voies (Fz, Cz, Pz, C3, C4, Ma1, Ma2) réparties sur le scalp suivant le système international 10-20.

Le potentiel de chaque électrode était mesuré par rapport à une électrode de référence placée sur le nez et il était en dessous de $5k\Omega$. La terre était placée sur le front.

Amplification et filtrage

Le signal EEG recueilli était amplifié avec un gain de 1024 Hz et filtré entre 0,3 et 100 Hz. L'EEG et les marqueurs des stimuli étaient acquis de façon continue et enregistrés pour les exploitations off line ultérieures.

- **Traitement du signal**

Les PE étaient analysés au moyen de logiciels pour l'analyse électrophysiologique (ELAN Pack) développés par L'Inserm U 821 et par le programme Matlab (the Mathworks).

Le traitement du signal s'effectuait en différé. Il comprenait plusieurs étapes.

Rejet d'artefact

Les séquences contenant des artefacts musculaires contaminants l'EEG ont été automatiquement exclues de l'analyse.

Plutôt que d'utiliser une technique classique de rejet par dépassement d'un seuil fixe, nous avons préféré utiliser un programme spécifique qui permet le rejet des réponses qui sortent d'un gabarit construit autour de la réponse médiane. Cette technique est particulièrement adaptée au moyennage d'un nombre relativement restreint de réponses électrophysiologiques amples, avec le rejet des réponses perturbées par de larges artefacts comme les mouvements oculaires.

Moyennage

Finalement, une phase de moyennage a été réalisée. Pour les stimuli standards et déviants, le moyennage a été réalisé sur une durée de 500 ms, dont 150 ms avant la stimulation à partir desquelles était calculée la ligne de base. Pour les stimuli novels, ce moyennage a été réalisé sur une durée de 1 500 ms, dont 150 ms avant la stimulation. Ce moyennage a permis d'extraire les potentiels évoqués du bruit de fond que constitue l'EEG. Ensuite, une correction d'un filtrage digital de 20 Hz a été réalisée (bidirectional Butterworth, 6th order).

Spécificités du traitement des réponses électrophysiologiques chez les patients comateux

Il faut noter que l'enregistrement chez les sujets comateux a été perturbé par de larges artefacts, comme les mouvements oculaires, les mouvements de la mâchoire et des ondes lentes d'EEG, souvent présentes chez les comateux. La reproductibilité des composantes détectées visuellement a donc été évaluée à l'aide de l'analyse statistique sur les données moyennées et filtrées :

Pour la détection d'une onde (négative ou positive) émergeant par rapport au niveau de la ligne de base, nous avons utilisé le test statistique non paramétrique de Wilcoxon. Le test de Wilcoxon compare le niveau moyen dans une fenêtre glissante de largeur donnée au niveau moyen dans une fenêtre fixe (ligne de base associée au stimulus concerné). Cette comparaison appariée est effectuée sur l'ensemble des réponses à un stimulus donné (standard : pour N1, novel : pour N1 et P3). Le résultat est donné au point central de la fenêtre glissante. Un programme de seuillage ne montre que les résultats correspondant à au moins 2 fenêtres consécutives pour lesquelles $p < 0.1$ ou $p < 0.05$. En fait, la probabilité 0.1 de ce test correspondrait à 0.05 dans le test unilatéral (recherche d'une onde négative ou positive).

Pour la détection d'une onde de la différence (MMN) nous avons utilisé le test de Kruskal-Wallis. Le test de Kruskal-Wallis compare, dans une fenêtre glissante, les niveaux moyens en réponse à 2 stimuli différents (déviant vs standard pour MMN). Le résultat de cette comparaison est donné au point central de la fenêtre glissante.

Les ondes N1 et la MMN ont été détectées sur une fenêtre de largeur de 10 ms se déplaçant par pas de 5 ms entre -150 et +500 ms, après la mise à zéro de la ligne de base dans le segment de 100 ms entre -110 ms et -10 ms.

Les données brutes ont été filtrées a priori entre 0 et 30 Hz, et entre 3 et 30 Hz. Le filtre passe-haut à 3 Hz corrigeait les effets de la dérive, et des ondes lentes, souvent présentes chez les comateux. Le filtre passe-bas à 30 Hz permettait de s'affranchir des effets désastreux du 50 Hz sur une fenêtre glissante de courte durée (la période du 50 Hz est de 20 ms, ce qui correspond à 2 fenêtres). Avec ces fenêtres glissantes, la précision du résultat a été de 5 ms (pas de déplacement de la fenêtre), et comme on ne retient une significativité que si elle est présente au moins dans 2 fenêtres consécutives, la zone testée retenue comme significative aura une durée minimum de 15 ms (zone couverte par 2 fenêtres consécutives).

L'onde P3 des réponses aux novels a été détectée sur une fenêtre de largeur de 40 ms se déplaçant par pas de 20 ms entre -150 et +1500 ms. La ligne de base est évaluée sur 100 ms entre -110 ms et -10 ms.

Les données brutes sont filtrées a priori entre 0 et 30 Hz, et entre 1 et 30 Hz. Le filtre passe-haut à 1 Hz corrige les effets de la dérive, sans trop effacer les réponses tardives assez lentes. Le filtre passe-bas à 30 Hz n'a pas de grande utilité ici car on teste des valeurs moyennes sur 40 ms, mais il ne gêne pas.

Avec ces fenêtres glissantes, la précision du résultat est de 20 ms (pas de déplacement de la fenêtre), et comme on ne retient une significativité que si elle est présente au moins dans 2 fenêtres consécutives, la zone testée retenue comme significative aura une durée minimum de 60 ms (zone couverte par 2 fenêtres consécutives).

- **Analyse des données**

Les mesures individuelles (latence, amplitude) ont été faites pour chaque sujet et chaque pic. La détection des pics (N1, MMN, nP3) a été effectuée sur les grandes moyennes des réponses. Pour effectuer une corrélation entre les résultats des PEC et l'évaluation clinique, les PEC ont toujours été classés en terme de présence ou d'absence :

gr : 1 : Réponse présente, gr : 2 : Réponse absente .

4.2.2.4 Exploration clinique des patients comateux

Les différentes cotations cliniques ont été réalisées chez les patients comateux.

- **Echelle de réactivité**

Cette échelle a été réalisée à l'admission des patients :

La cotation selon GCS (Glasgow coma scale) :

Tous les patients ont fait l'objet d'un examen fonctionnel selon l'échelle de Glasgow : Glasgow coma scale (GCS) comportant 3 items : L'ouverture des yeux, une meilleure réponse motrice et une réponse verbale. Chaque item était coté selon la manière suivante :

I. L'ouverture des yeux : spontanée : 4, sur ordre : 3, à la stimulation douloureuse : 2, absente : 1

II. Meilleure réponse motrice : sur ordre : 6, localisée vers le stimulus douloureux : 5, flexion non localisée : 4, décortication : 3, décérébration : 2, absente : 1

III. Réponse verbale : orientée et cohérente : 5, conversation confuse : 4, mots inappropriés : 3, sons incompréhensibles : 2, absente : 1

- **Echelles des critères d'évaluation**

Les évaluations de l'état clinique ont été réalisées au moment où l'état clinique des patients a été considéré comme final (6 mois après le début du coma chez les patients en coma anoxique et vasculaire ou 12 mois chez les patients en coma post traumatique) à l'exception des patients qui sont morts.

L'échelle des critères d'évaluation de Glasgow-GOS – Glasgow Outcome Scale

La cotation des patients a été réalisée à l'aide de l'échelle GOS – Glasgow Outcome Scale comportant 5 items :

GOS 5 : Récupération complète

GOS 4 : Incapacité modérée

GOS 3 : Incapacité sévère

GOS 2 : Etat végétatif

GOS 1 : Etat décèdes

Tous les patients appartenant aux trois premières catégories, c'est à dire récupération complète, incapacité modérée ou sévère : GOS 3-5, ont été classés comme « éveil ».

Tous les patients appartenant aux deux premières catégories, c'est à dire récupération complète, ou incapacité modérée : GOS 4-5 : ont été classés comme « éveil avec bonne récupération »

Wessex Head Injury Matrix - WHIM

L'échelle WHIM classe un certain nombre de signes et de comportements selon leur ordre habituel de restauration après le coma. Le tableau (*Voir Annexe 1*) montre la cotation de la WHIM.

4.3 Résultats

Nous présenterons ici la description donnant plus de détails sur chaque patient.

Elles comprennent : histoire clinique avec l'évaluation clinique, caractéristique du bilan électrophysiologique

4.3.1 Histoire clinique et l'évaluation clinique des patients

Les patients en coma post anoxique

P016, âgé de 60 ans

Histoire actuelle : Le patient est survenu l'apparition d'un infarctus antérieur. Le patient a été thrombolysé et a eu en même temps un choc cardiogénique. La coronarographie a montré une sténose du tronc commun gauche et une coronaire droite. Il a bénéficié d'une intervention cardiologique – le pontage mammaire. Après l'intervention, le tableau d'ARDS et l'insuffisance rénale transitoire se sont développés. Il a été intubé et ventilé.

Données du bilan clinique à l'admission : GCS 3

Evaluation clinique : Pas d'éveil 14 jours après le début des troubles

Caractéristiques du bilan électrophysiologique réalisé le 14^e jour :

Les PEATC sont nettement asymétriques, il y a un léger retard de culmination de la réponse mésencéphalique gauche. Les réponses corticales primaires sont normales après la stimulation de l'oreille droite et retardées après les stimulations de l'oreille gauche.

Les réponses N100 et MMN sont présentes. La composante P3vnf n'est pas présentes.

Evaluation clinique : Cliniquement toujours pas d'éveil 2 mois après le début des troubles. L'IRM du cerveau montre une hypodensité punctiformes centro – pontique en plus d'une hypodensité dans le territoire de la cérébrale antérieure droite.

6 mois après le début des troubles :

Evaluation du point de vue neurologique : le tableau neurologique reste sévère avec un déficit quasi – complet du côté gauche et un syndrome d'hémi négligence marqué

Evaluation du point de vue neuropsychologique : Le patient est conscient. Il développe un code de communication oui/non par fermeture des yeux, il s'oriente bien dans le temps et dans l'espace.

Evaluation du point de vue fonctionnel : Une aide totale reste nécessaire pour la toilette et l'habillement

6 mois après le début des troubles : GOS 3 incapacité sévère, WHIM 36

P032, âgé de 26 ans

Histoire actuelle : Le patient a présenté une cardiomyopathie ischémique aigue ayant nécessité la mise en place d'une assistance circulatoire externe pour un arrêt cardiorespiratoire d'une durée totale 1h10.

Antécédents : notion d'éthylisme chronique, tabagisme, toxicomanie occasionnelle (cannabis, cocaïne).

Le scanner cérébral a montré un œdème persistant associé à des signes ischémiques corticaux non localisés.

Données du bilan clinique à l'admission : GCS 3

Evaluation clinique : Pas d'éveil 8 jours après le début des troubles

Caractéristiques du bilan électrophysiologique réalisé le 8^e jour :

Les PEATC sont normaux ainsi que les PEALM

Les réponses N100 et MMN sont présentes. Les composantes P3vnf et vf ne sont pas présentes.

Il est engagé dans le processus de l'éveil.

Evaluation le 9^e jour après le début des troubles : le décès du patient après l'arrêt brutal de la pompe- un échec de la circulation extracorporelle. .

9 jours après le début des troubles : GOS 1

P026, âgé de 57 ans

Histoire actuelle : Le patient a subi un infarctus avec arrêt cardiorespiratoire sur nécrose inférieure, il a bénéficié d'une thrombolyse et une angioplastie de la coronaire droite.

Données du bilan clinique à l'admission : GCS 3

Evaluation clinique : Pas d'éveil 11 jours après le début des troubles

Caractéristiques du bilan électrophysiologique réalisé le 11^e jour :

Les PEATC sont normaux ainsi que les PEALM et les PES.

Les réponses N100 et MMN sont présentes. Les composantes P3vnf et vf sont absentes.

6 mois après le début des troublesEvaluation du point de vue neurologique : Il reste tétra parétique, motricité spontanée pauvreEvaluation du point de vue neuropsychologique : Il réponds aux ordres simples sous forte stimulation, vigilant.Evaluation du point de vue fonctionnel : incapacité sévère, état paucirelationnel**6 mois après le début des troubles : GOS 3 incapacité sévère, WHIM 17****P052, âgé de 56 ans**Histoire actuelle : Le patient a été victime d'une anoxie cérébrale suite à une pendaison volontaire avec arrêt cardiorespiratoire de durée indéterminée. L'activité cardiaque a repris après 15 minutes de réanimationDonnées du bilan clinique à l'admission : GCS 3Evaluation clinique : Pas d'éveil 11 jours après le début des troublesCaractéristiques du bilan électrophysiologique réalisé le 11^e jour :

Les PEATC sont normaux. Les PEALM sont abolis.

La réponse N100 est présente et la MMN est absente.

Les composantes P3vnf et vf sont absentes.

12 mois après le début des troublesEvaluation du point de vue neurologique :Evaluation du point de vue neuropsychologique : pas de signe d'éveilEvaluation du point de vue fonctionnel : état végétatif permanent**12 mois après le début des troubles : GOS 2, WHIM 3****Il a décédé 3,5 ans après le début des troubles d'une détresse respiratoire.****P029, âgée de 17 ans**Histoire actuelle : Le patient a été victime d'une anoxie cérébrale suite à une pendaison volontaire.

(Antécédent : syndrome anxio dépressif réactionnel suite au décès de son grand père, dans un contexte familial psychologique difficile).

Données du bilan clinique à l'admission : GCS 3L'évaluation clinique : Pas d'éveil 25 jours après le début des troublesCaractéristiques du bilan électrophysiologique réalisé le 25^e jour :

Les PEATC sont normaux, les PEALM sont abolis.

Les réponses N100 et MMN sont absentes.

Les composantes P3vnf et vf sont absentes.

12 mois après le début des troubles :Evaluation du point de vue neurologique : Mâchonnement, ouvre les yeux, trachéostomieEvaluation du point de vue neuropsychologique : pas de signe d'éveilEvaluation du point de vue fonctionnel : Etat végétatif**12 mois après le début des troubles : GOS 2, WHIM 3****Les patients en coma post traumatique****P028, âgé 28 ans**Histoire actuelle : Le patient a présenté un trauma du rachis cervical et un traumatisme crânien - hémorragie tetraventriculaire avec un oedème supratentorial suite à un AVP.

19 jours après l'accident l'œdème progresse et une méningite pyogène apparait. 7 jours plus tard, l'œdème régresse et des citernes réapparaissent.

Le scanner cérébral a montré l'œdème diffuse et des hyperdensités méningées diffuses et locale frontale droite.

Données du bilan clinique à l'admission : GCS 3Evaluation clinique : Pas l'éveil 30 jours après le début des troublesCaractéristiques du bilan électrophysiologique réalisé le 30^e jour :

Les PEATC montrent un hypovoltage des composantes mésencéphalique. Les PEALM sont normaux.

Les réponses N100 et MMN sont présentes.

Les composantes P3 vnf et vf sont absentes.

6 mois après le début des troublesEvaluation du point de vue neurologique : motricité spontanée de l'hémicorps droit, hémiparésie gaucheEvaluation du point de vue neuropsychologique : vigil, poursuite oculaire persiste, reprise d'une communication par code «oui, non» avec un hochement de tête, existence de sourires adaptésEvaluation du point de vue fonctionnel : Etat paucirelationnel**6 mois après le début des troubles : GOS 3 incapacité sévère, WHIM 17**

P038, âgé de 78 ans

Histoire actuelle : Le patient a été une victime d'un accident de la circulation. Il s'agissait d'un patient polytraumatisé avec un traumatisme crânien avec une contusion hémorragique intracérébrale et une hémorragie sous – arachnoïdienne traumatique.

Données du bilan clinique à l'admission : GCS 3

Evaluation clinique : Pas d'éveil 7 jours après le début des troubles

Caractéristiques du bilan électrophysiologique réalisé le 7^e jour :

Les PEATC montrent les réponses auditives précoces du tronc cérébral normal après stimulation de l'oreille gauche et retardées en relation avec le traumatisme des voies auditives périphériques droites. Les PEALM sont faiblement présents.

La réponse N100 est présente et la MMN est absente.

La composante P3 vnf est absente.

6 mois après le début des troubles

Evaluation du point de vue neurologique : Il ouvre les yeux. Il fait des grimaces et suit du regard .Il serre la main gauche et bouge les membres du côté droit

Evaluation du point de vue neuropsychologique : une nette amélioration de ses troubles, vigilant. Il dit son prénom irrégulièrement.

L'évaluation du point de vue fonctionnel : état paucirelationnel

6 mois après le début des troubles : GOS 3 incapacité sévère, WHIM 25

P039, âgé 67 ans

Histoire actuelle : Le patient est âgé de 67 ans et a présenté un HSD chronique FP droit, qui avait été évacué. 1 jour après la récurrence HSD aigu G, il a subi une intervention chirurgicale pour évacuation. 1 jour après, une nouvelle aggravation est survenue – coma, une aphasie mixte, hémiparesie droite en conséquence de l'hématome intracérébral temporal gauche. Le jour même, la lobectomie temporale antérieure gauche et la craniotomie décompressive ont été faites.

Données du bilan clinique à l'admission : GCS 3

Evaluation clinique : Pas d'éveil 14 jours après le début des troubles

Caractéristiques du bilan électrophysiologique réalisé le 14^e jour :

Les PEATC sont normaux. Les PEALM sont retardés après stimulation gauche et normale après stimulation droite.

La réponse N100 est présente ainsi que la MMN.

La composante P3 vnf est présente.

12 mois après le début des troubles

Evaluation du point de vue neurologique : Il marche accompagné par sa femme, il bouge son bras droit.

Evaluation du point de vue neuropsychologique : il est capable de tout comprendre, même si il y a une nette aphasie d'expression.

Evaluation du point de vue fonctionnel :

12 mois après le début des troubles : GOS 4 incapacité modérée, WHIM 57

P050, âgé de 45 ans

Histoire actuelle : Le patient a présenté un déficit hémicorporel gauche et des troubles de conscience suite à une inondation hémorragique des ventricules latéral droit, troisième et quatrième, hydrocéphale sus tentorielle 8 jours après une chute au ski.

Données du bilan clinique à l'admission : GCS 3

Evaluation clinique : Pas d'éveil 19 jours après le début des troubles

Caractéristiques du bilan électrophysiologique réalisé le 19^e jour :

Les PEATC sont normaux ainsi que les PEALM.

Les réponses N100 et MMN sont présentes. La composante P3 vnf est présente.

59 jours après l'accident : Le patient répond aux ordres simples, suit du regard. Il a complètement récupéré le déficit hémicorporel gauche.

12 mois après le début des troubles

Evaluation du point de vue neurologique : Il a complètement récupéré le déficit hémicorporel gauche.

Evaluation du point de vue neuropsychologique : Il présente une bonne orientation spatio – temporelle, une efficacité intellectuelle normale

Evaluation du point de vue fonctionnel : Il est autonome pour la marche et les gestes de la vie quotidienne.

12 mois après le début des troubles : GOS 4 incapacité modérée, WHIM 61

P053, âgé de 24 ans

Histoire actuelle : Le patient a présenté un polytrauma suite à un AVP avec présence d'alcool, GCS 3. L'IRM initial retrouvait œdème sustentoriel, pétéchie du tronc cérébral.

Données du bilan clinique à l'admission : GCS 3

Evaluation clinique : Pas d'éveil 14 jours après le début des troubles

Caractéristiques du bilan électrophysiologique réalisé le 14^e jour :

Les PEATC sont normaux ainsi que les PEALM

La réponse N100 est présente ainsi que la MMN.

La composante P3 vnf est présente.

12 mois après le début des troubles

Evaluation du point de vue neurologique : problème de coordination bimanuelle

Evaluation du point de vue neuropsychologique : des troubles neuropsychologiques et comportementaux : agressivité verbale, occasionnellement physique, des troubles diffus et sévères avec une altération des capacités attentionnelles, mnésiques et exécutives.

Evaluation du point de vue fonctionnel : autonomie au cours des actes de la vie quotidienne moyennant une supervision – assistance, marche avec un déambulateur

12 mois après le début des troubles : GOS 3

24 mois après : GOS 4 incapacité modérée, WHIM 61

P057, âgé de 16 ans

Histoire actuelle : Le patient a été victime d'une chute en surf. Il a été retrouvé en coma. Il s'agissait d'un patient polytraumatisé. Le bilan initial a trouvé une contusion cérébrale FP gauche, une contusion pulmonaire et un hémithorax gauche.

L'IRM a montré l'absence des lésions cérébrales.

A noter dans ses antécédents : un pied bot, une dysorthographe, une dyslexie.

Données du bilan clinique à l'admission : GCS 3

Evaluation clinique : Pas d'éveil 30 jours après le début des troubles

Caractéristiques du bilan électrophysiologique réalisé le 30^e jour :

Les PEATC sont normaux. Les PEALM sont diminués.

La réponse N100 est présente ainsi que la MMN.

La composante P3 vnf est présente

6 mois après le début des troubles

Evaluation du point de vue neurologique : Il est capable de marcher de quelques pas avec une dysmétrie sans hémiparésie.

Evaluation du point de vue neuropsychologique : Il présente une bonne orientation spatio-temporelle, une amnésie rétrograde, une efficacité intellectuelle normale, un syndrome frontal, manque des mots très discrets, rires inadaptés, progrès de l'écriture

Evaluation du point de vue fonctionnel : Il gère seul ses repas et sa toilette, incapacité modérée.

6 mois après le début des troubles : GOS 4 incapacité modérée, WHIM 62

Les patients en coma post traumatique avec anoxie associée**P033, âgé de 23 ans**

Histoire actuelle : Le patient a été victime d'un AVP. Il s'agissait d'un patient polytraumatisé avec des fractures complexes de C2 à C4 avec une tétraplégie avec un niveau lésionnel sensitivo-moteur C5.

Données du bilan clinique à l'admission : GCS 3

Evaluation clinique : Pas d'éveil 2 jours après le début des troubles

Caractéristiques du bilan électrophysiologique réalisé le 2^e jour :

Les PEATC sont normaux ainsi que les PEALM.

Les PES montrent une lésion de la moelle épinière des 4 membres.

La réponse N100 est présente mais retardée, la MMN est présente.

La composante P3 vnf est absente.

12 mois après le début des troubles

Evaluation du point de vue neurologique : Il reste une tétraplégie motrice complète, sensitive incomplète de niveau supérieur C5-6

Evaluation du point de vue neuropsychologique : Il présente une bonne orientation spatio-temporelle, un très bon fonctionnement cognitif

Evaluation du point de vue fonctionnel : incapacité sévère

6 mois après le début des troubles : GOS cognitif 4-5, GOS global 3, WHIM 50

P051, âgé de 33 ans

Histoire actuelle : Le patient a été victime d'un AVP (moto) avec l'arrêt cardiorespiratoire rapidement récupéré. Il a été intubé et ventilé sur place.

L'IRM met en évidence une anomalie de la substance blanche des centres ovales, une atteinte des noyaux lenticulaires surtout de pallidum et une anomalie de la partie externe du putamen droit.

Données du bilan clinique à l'admission : GCS 3

Evaluation : Pas d'éveil 14 jours après le début des troubles

Caractéristiques du bilan électrophysiologique réalisé le 14^e jour :

Les PEATC montrent un dysfonctionnement périphérique de côté gauche, les PEALM sont d'amplitudes normales, mais retardés.

La réponse N100 est absente ainsi que la MMN..

La composante P3 vnf est absente.

12 mois après le début des troubles

Evaluation du point de vue neurologique : Il reste tétra parétique

Evaluation du point de vue neuropsychologique : Il répond aux ordres simples sous forte stimulation et communique par code oui/non.

Evaluation du point de vue fonctionnel : état paucirelationnel

12 mois après le début des troubles : GOS 3 incapacité sévère, WHIM 34

P055, âgée de 20 ans

Histoire actuelle : La patiente a été victime d'un AVP avec l'arrêt cardiorespiratoire (estimé à 3 minutes) avec réanimation efficace sur place. Elle était considérée comme atteinte d'une tétraplégie complète avec un état de conscience normal. Elle a été intubée et ventilée sur place.

L'IRM initial retrouvait en fait une contusion du tronc cérébral en rapport avec une fracture de C0-C1 C2.

Données du bilan clinique à l'admission : GCS 3

Evaluation clinique : Pas d'éveil 14 jours après le début des troubles

Caractéristiques du bilan électrophysiologique réalisé le 14^e jour :

PEATC: toutes les composantes sont présentes mais anormales. Il s'agit d'un dysfonctionnement plutôt sévère du tronc cérébral au niveau protubérantiel et mésencéphalique, prédominant à gauche.

Les PEALM sont d'amplitudes normales mais de latences retardées. Il y a une désynchronisation des réponses corticales qui témoigne d'une activation normale du cortex sensoriel primaire..

PES : dysfonctionnement de la voie somato – sensitive au niveau central intracrânien probablement au niveau du tronc cérébral

La réponse N100 est absente ainsi que la MMN..

La composante P3 vnf est absente

9 mois après le début des troubles

Evaluation du point de vue neurologique : Elle reste tétra parétique, la position assise est de bonne qualité, avec un bob porte de tête.

Evaluation du point de vue neuropsychologique : Elle répond aux ordres simples et présente une phonation avec émission de quelques sons.

Evaluation du point de vue fonctionnel : état paucirelationnel

9 mois après le début des troubles : GOS 3, WHIM 31

Les patients en coma de l'étiologie vasculaire**P023, âgée de 36 ans**

Histoire actuelle : Les troubles ont débuté de façon brutale par un tableau associant des céphalées avec vomissement, suivies d'une perte de connaissance. Le bilan initial a montré une hémorragie méningée diffuse avec inondation ventriculaire dans le troisième et le quatrième ventricule à cause d'une rupture d'anévrisme au niveau de la jonction entre la communicante postérieure droite et la face postérieure de la carotide interne droite, probablement responsable de l'hémorragie. Un second anévrisme de la cérébrale antérieure gauche était également mis en évidence. Un traitement endovasculaire était réalisé. Les suites de cette intervention ont été marquées par la survenue de plusieurs complications : un œdème cérébral, probablement en rapport avec un vasospasme artériel dans les territoires des deux cérébrales antérieures et de la sylvienne droite.

Données du bilan clinique à l'admission : GCS 4

Evaluation clinique : Pas d'éveil 28 jours après le début des troubles

Caractéristiques du bilan électrophysiologique réalisé le 28^e jour :

PEATC : les réponses du tronc cérébral sont normales

PEALM : les réponses corticales sont normales

La réponse N100 est présente mais de latence un peu tardive, la MMN est discutable.

P 3 au propre prénom est présente, mais très retardée.

6 mois après le début des troubles

Evaluation du point de vue neurologique : Aucun déficit moteur n'est présent

Evaluation du point de vue neuropsychologique : expression orale reste limitée par un manquant du mot et des paraphrasies phonémiques et verbales, la fluence verbale est diminuée, la compréhension est correcte, il y a une alexie, une agraphie, des troubles attentionnels importants, une apraxie constructive.

Evaluation du point de vue fonctionnel : Elle est autonome pour la marche et les gestes de la vie quotidienne, comme la toilette et l'habillage. La réinsertion professionnelle n'est actuellement pas envisageable.

6 mois après le début des troubles : GOS 4 incapacité modérée, WHIM 52

P030, âgée de 74 ans

Histoire actuelle : La patiente a été atteinte d'une apparition brutale d'une céphalée et des vomissements. L'examen clinique à l'entrée a été sous normal, GCS à 15. Elle a subi une aggravation neurologique progressive, GCS à 7. Elle a été intubée et ventilée. L'artériographie montre un anévrysme de l'artère communicante postérieure droite à collet large et un vasospasme radiologique modéré. La pose d'une DVE permet de récupérer une réactivité pupillaire normale. 1 jours après, une occlusion endovasculaire est réalisée.

Données du bilan clinique à l'admission : GCS 7

Evaluation clinique : Pas l'éveil 14 jours après le début des troubles

Caractéristiques du bilan électrophysiologique réalisé le 14^e jour :

PEATC : après stimulation de l'oreille gauche, on note un allongement de la conduction au niveau du tronc

PEALM : les réponses corticales sont normales

La N100 est présente, la MMN est normale.

P 3 au propre prénom est présente, mais très retardée.

3 mois après le début des troubles

Evaluation du point de vue neurologique : Il n'y pas de déficit neurologique, mais la position debout et la marche sont encore mal assurées.

Evaluation du point de vue neuropsychologique : un ralentissement psychomoteur

Evaluation du point de vue fonctionnel : incapacité sévère

3 mois après le début des troubles : GOS 3 incapacité sévère, WHIM 37

P031, âgée de 73 ans

Histoire actuelle : La patiente a présenté une apparition brutale d'une hémiparésie gauche, céphalée, vomissements et troubles de la vigilance suite à une hémorragie méningée avec une inondation ventriculaire et un hématome intra parenchymateux fronto temporal droit. Elle a été intubée et ventilée.

Le bilan initial a montré un anévrysme de l'artère communicant antérieur et une pericalleuse traitée par l'embolisation.

Données du bilan clinique à l'admission : GCS 6

Evaluation clinique : Pas d'éveil 30 jours après le début des troubles

Caractéristiques du bilan électrophysiologique réalisé le 30^e jour :

PEATC : les réponses du tronc cérébral sont normales.

PEALM : les réponses corticales primaires sont légèrement moins amples à droite.

La N100 est présente, la MMN est absente.

P 3 au propre prénom est absente.

3 mois après le début des troubles

Evaluation du point de vue neurologique : Les pupilles sont réactives. Elle ouvre les yeux et présente une réaction douloureuse non orientée. Elle cligne à la menace.

Evaluation du point de vue neuropsychologique : pas d'éveil

Evaluation du point de vue fonctionnel : état végétatif

3 mois après le début des troubles : GOS 2, WHIM 7

GOS définitif : GOS 1 : Elle a décédé 4 mois après l'accident.

P036, âgée de 64 ans

Histoire actuelle : La patiente a présenté un hématome FT gauche consécutif à une décoagulation pour un syndrome coronarien aigu avec une hémiparésie droite et une aphasie mixte. Deuxième jour après l'accident, elle présentait une aggravation de l'état clinique en conséquence de la progression d'une importante œdème cérébrale. La patiente est entrée en coma, avec une hémiparésie droite. L'IRM cérébrale d'entrée a montré un hématome FT gauche. Le jour même, une craniotomie décompressive a été faite.

Données du bilan clinique à l'admission : GCS 7

Evaluation clinique : Pas d'éveil 14 jours après le début des troubles

Caractéristiques du bilan électrophysiologique réalisé le 14^e jour :

Les PEATC montrent une conduction retardée du tronc, Les PEALM sont normaux.

La réponse N100 est présente ainsi que la MMN.

La composante P3 vnf est présente.

6 mois après le début des troubles

Evaluation du point de vue neurologique : une régression de son hémiparésie droite et une aphasia mixte

Evaluation du point de vue neuropsychologique : vigile, bien orientée dans le temps et dans l'espace

Evaluation du point de vue fonctionnel : Elle présente une bonne autonomie pour les actes de la vie quotidienne.

6 mois après le début des troubles : GOS 4 incapacité modérée, WHIM 62

P040, âgée de 73 ans

Histoire actuelle : La patiente a été atteinte d'une apparition brutale d'une céphalée, des vomissements et des troubles de la vigilance suite à une hémorragie méningée par rupture d'anévrisme de l'artère cérébrale gauche traité par l'embolisation. Elle a été intubée et ventilée.

Données du bilan clinique à l'admission : GCS 7

Evaluation clinique : Pas d'éveil 18 jours après le début des troubles

Caractéristiques du bilan électrophysiologique réalisé le 18^e jour :

PEATC : les réponses du tronc cérébral sont normales.

PEALM : les réponses corticales primaires sont normales

La réponse N100 est présente ainsi que la MMN.

La composante P3 vnf est présente.

18 jours après le début des troubles

Evaluation du point de vue neurologique : pupilles réactives, réaction douloureuse orientée vers le stimulus avec une mimique faciale douloureuse, cligne à la menace

Evaluation du point de vue neuropsychologique : pas de signe d'éveil

Evaluation du point de vue fonctionnel : état végétatif

6 mois après le début des troubles : GOS 2, WHIM 7

P041, âgé de 73 ans

Histoire actuelle : Le patient a été atteint d'une apparition brutale d'une céphalée, des vomissements et des troubles de la vigilance suite à une hémorragie méningée par rupture d'anévrisme de la communicante antérieure et une hydrocéphalie aiguë. Il a été traité par l'embolisation et par dérivation ventriculaire externe.

Données du bilan clinique à l'admission : GCS 6

Evaluation clinique : Pas d'éveil 11 jours après le début des troubles

Caractéristiques du bilan électrophysiologique réalisé le 11^e jour :

PEATC : les réponses du tronc cérébral sont normales.

PEALM : les réponses corticales primaires sont présentes mais retardées.

La réponse N100 est présente ainsi que la MMN.

La composante P3 vnf est absente.

3 mois après le début des troubles

Evaluation du point de vue neurologique : pupilles réactives, réaction non orientée au stimulus douloureux

Evaluation du point de vue neuropsychologique : pas de signe d'éveil

Evaluation du point de vue fonctionnel : état végétatif

6 mois après le début des troubles : GOS 2, WHIM 4

P042, âgé 76 ans

Histoire actuelle : Le patient a été atteint d'une apparition brutale d'une céphalée, des vomissements et des troubles de la vigilance suite à une hémorragie méningée par rupture d'anévrisme de la communicante postérieure traitée par voie endovasculaire. Il était GCS 14. A la fin de l'embolisation, une instabilité hémodynamique durable était présente.

L'évolution a été marquée par l'installation de troubles de la vigilance à cause d'une ischémie dans le territoire des deux artères cérébrales antérieures, des noyaux gris de l'hémisphère cérébral gauche, du corps calleux et de l'artère sylvien gauche.

Données du bilan clinique à l'admission : GCS 3

Evaluation clinique : Pas d'éveil 14 jours après le début des troubles

Caractéristiques du bilan électrophysiologique réalisé le 14^e jour :

PEATC : subnormaux à gauche

PEALM : les réponses corticales sont normales

La N 100 est présente et la MMN est absente.

La composante P3 vnf est absente.

4 mois après le début des troubles

Evaluation du point de vue neurologique : pupilles réactives, réaction orientée au stimulus douloureux, absence de perceptivité

Evaluation du point de vue neuropsychologique : pas de signe d'éveil

Evaluation du point de vue fonctionnel : état végétatif

3 mois après le début des troubles : GOS 2, WHIM 5

4 mois après le début des troubles : Il est en état de mal épileptique et il est entré dans un coma profond avec l'arrêt cardio respiratoire irréversible

P044, âgé de 76 ans

Histoire actuelle : Le patient a présenté une hémorragie méningée par une fistule artérielle veineuse de l'artère vertébrale droite dans le territoire de la PICA droite, qui a été embolisée. Après l'embolisation, il a présenté une aggravation neurologique. Le scanner cérébral montrait une inondation ventriculaire, une hémorragie du tronc cérébral ainsi que dans les citernes de la base.

Données du bilan clinique à l'admission : GCS 3

Evaluation clinique : Pas d'éveil 21 jours après le début des troubles

Caractéristiques du bilan électrophysiologique réalisé le 21^e jour :

PEATC : retardés.

PEALM : les réponses corticales sont normales

La N 100 est absente, la MMN est absente.

La composante P3 vnf est absente.

2 mois après le début des troubles

Evaluation du point de vue neurologique : pupilles réactives, réaction en décérébration au stimulus douloureux, absence de perceptivité

Evaluation du point de vue neuropsychologique : pas de signe d'éveil

L'évaluation du point de vue fonctionnel : état végétatif

2 mois après le début des troubles : GOS 1 - arrêt cardio-respiratoire non récupérable et décès

P054, âgée de 33 ans

Histoire actuelle : La patiente a été atteinte d'une apparition brutale d'une céphalée, des vomissements et des troubles de la vigilance suite à une hémorragie méningée par rupture d'anévrisme de l'artère communicante antérieure traitée par l'embolisation, avec une évolution de l'œdème cérébral et ischémie cortico-sous cortical dans les zones ACoA droite et gauche.

Données du bilan clinique à l'admission : GCS 3

Evaluation clinique : Pas d'éveil 18 jours après le début des troubles

Caractéristiques du bilan électrophysiologique réalisé le 18^e jour :

PEATC : les réponses du tronc cérébral sont normales

PEALM : les réponses de latence moyenne sont retardées avec amplitudes normales

La N 100 est normale et la MMN est présente.

La composante P3 vnf est présente.

12 mois après le début des troubles

Evaluation du point de vue neurologique : La patiente a un syndrom pyramidal de l'hémicorps droit avec un léger manque de force au niveau du membre inférieur et une spasticité très modérée. Un trouble de l'équilibre persiste encore en position unipodale.

Evaluation du point de vue neuropsychologique : il n'y a pas de trouble des fonctions supérieures

Evaluation du point de vue fonctionnel : elle est autonome pour les gestes de la vie quotidienne

12 mois après le début des troubles : GOS 4 incapacité modérée, WHIM 62

P058, âgée de 44 ans

Histoire actuelle : Il s'agissait d'une porteuse d'une maladie moyo – moyo compliquée par un accident vasculaire cérébral hémorragique massif avec une hydrocéphalie secondaire aigue. Elle présentait des troubles importants de la vigilance avec un coma profond. Elle a été intubée et ventilée. La dérivation ventriculaire externe a été compliquée par un problème infectieux de la ventriculite. Une dérivation ventriculaire interne a été mise en place. Le scanner cérébral a montré un volumineux hématome intra-cérébral thalamique, para-ventriculaire droit avec une inondation ventriculaire et un engagement sous falcal associé à une hypertension intra-crânienne traitée par une dérivation ventriculaire interne.

Données du bilan clinique à l'admission : GCS 3

Evaluation clinique : Pas d'éveil 17 jours après le début des troubles

Caractéristiques du bilan électrophysiologique réalisé le 17^e jour :

PEATC : les réponses auditives du tronc cérébral sont normales.

PEALM : les réponses corticales primaires sont très retardées (de tels regards se voient souvent dans les hydrocéphalies), mais leur amplitude est normale

La N 100 et la MMN sont absentes.

La composante P3 vnf est absente.

12 mois après le début des troubles

Evaluation du point de vue neurologique : aucune motricité volontaire, rigidité axiale et périphérique

Evaluation du point de vue neuropsychologique : pas de signe d'éveil, ouverture spontanée des yeux, avec une réactivité à la menace, pas de suivi du regard, pas de réponse aux ordres simples

Evaluation du point de vue fonctionnel : état végétatif permanent

12 mois après le début des troubles : GOS 2, WHIM 3

P059, âgé de 56 ans

Histoire actuelle : Le patient a été atteint d'une céphalée brutale intense et d'une perte de connaissance suite à une hémorragie méningée dans le territoire de la communicante antérieure ainsi qu'une inondation tetra-ventriculaire.

La dérivation ventriculaire antérieure a été mise en place. Une artériographie a mis en évidence un anévrysme de la communicante antérieure et un anévrysme carotidien. Il a bénéficié des embolisations. 6 jours après de nouveau saignement de AcoA, le capteur de pression intra crânienne révèle des pressions à 46 mmHg.

L'examen électrophysiologique a été réalisé après une aggravation de l'état clinique.

Données du bilan clinique à l'admission : GCS 3

Evaluation clinique : Pas d'éveil 13 jours après le début des troubles

Caractéristiques du bilan électrophysiologique réalisé le 13^e jour :

PEATC : les réponses auditives du tronc cérébral sont normales.

PEALM : les réponses corticales primaires sont retardées et les amplitudes diminuées

La composante 100 est présente et la MMN est absente.

La composante P3 vnf est absente.

15 jours après le début des troubles

Evaluation du point de vue neurologique : L'état clinique a été compatible avec une mort cérébrale.

15 jours après le début des troubles : GOS 1

Les principales données cliniques obtenues lors de l'examen initial – âge, sexe, étiologie du coma, lésion anatomique selon l'examen IRM ou le scanner cérébral - des 25 patients sont résumées dans les tableaux suivants.

Tableau 4 : Les principales données cliniques chez les patients comateux

No	Age	Sexe	Etiologie du coma	Lésions anatomiques selon MRI ou scanner cérébral
P016	60	M	A- ACR,In	Hyp, P
P032	57	M	A - ACR,CMI	Oe - D
P026	17	F	A - ACR,In	N
P052	26	M	A - ACR, PV	Oe - D
P029	56	M	A - ACR, PV	Oe - D
P028	28	M	T - LAD	Oe - D, CC - F
P038	78	M	T - LAD	CC - D
P039	67	M	T - HSD	HSDa, CC - T, g
P050	45	M	T - HC	HC, HyC
P053	24	M	T - LAD	OeD, CC-tr
P057	16	M	T - CC	CC - FP, g
P033	23	M	T - A	CC - T, d,Fract C2-C4, H
P051	33	M	T - A	LAD, H
P055	20	F	T - A	CC-tr, H
P023	36	F	HM –Anev ACoP	HM - D,Oed l,HyC
P030	74	F	HM -Anev ACoP	HMD
P031	73	F	HM -Anev ACoA	HM - D,HIC FTd,HyC
P036	64	F	HIC	HIC - F, T, g
P040	73	F	HM -Anev ACM	HM - D, HIC-F, bi
P041	73	M	HM- Anev ACoA	HM - D, HyC
P042	76	M	HM- Anev ACoP	HM - D, Is
P044	76	M	HM-Anev ACPI	HM - CdB, HIC-tr
P054	33	F	HM-Anev ACoA	HM - D,Oe - D,Is - ACA d,g
P058	44	F	HIC, M-M	HM - LHC, HIC - th
P059	56	M	HM -Anev ACoA	HM - D, HyC

Abréviations : A- Anoxie, , ACR – arrêt cardiorespiratoire, ACA- artère cérébrale antérieure, ACM- artère cérébrale médiane ACPI : artère cérébelleuse postérieure inférieure,, AcoA- Artère communicante antérieure, AcoP- Artère communicante postérieure, Anev – Anévrisme, CC- contusion cérébrale, CMI- Cardiomyopathie ischémique, Fract C2-C4 –fracture cervicale, HC- hématoencéphalique, HIC – hémorragie intracérébrale, HM – hémorragie méningée, HSD – hématome sous dural ,HyC- hydrocéphalie, Hyp- hypodensité, In-Infarctus Is-ischémie, LAD – lésion axonale diffuse, M-M- myo-moya, Oed- Oedema, PV- Pénalisation volontaire, T- traumatisme, D- diffuse, L- localisé F- frontal, T- temporal, th – thalamus, tr – tronc cérébral g- gauche, d- droite M- Masculin, F- Féminin N- normal

4.3.2 Les résultats des examens électrophysiologiques et des cotations cliniques pour chaque groupe étiologique des patients

Les tableaux suivants montrent les résultats des examens électrophysiologiques et des cotations cliniques selon GCS lors de l'examen initial, selon GOS et WHIM lors de l'examen final (6 ou 12 mois après le début des troubles) pour chaque groupe étiologique des patients.

Les patients en coma post anoxique

Tableau 5: Données du bilan clinique initial et final – GCS, GOS et WHIM et caractéristiques du bilan électrophysiologique chez les patients comateux post anoxiques ayant analysés :

No	Exam initial							Exam final	
	GCS	DdCj	PEAP	PEALM	N100	MMN	P3p	GOS	WHIM
P016	3	14	2	2b	1	1	2	3	36
P026	7	11	1a	1	1	1	2	3	17
P029	3	25	1a	2a	2	2	2	2	3
P032	3	8	1a	1	1	1	2	1	
P052	3	11	2	2b	1	1	2	2	3

Abréviations : GCS = Glasgow coma scale au début du coma, GOS = Glasgow outcome scale, WHIM = Wessex Head Injury Matrix, m = mois, DdCj –duré du coma en jours au moment de l'enregistrement, Exam initial = examen initial, Exam final = examen final

Les patients en coma post traumatique

Tableau 6 : Données du bilan clinique initial et final – GCS, GOS et WHI et caractéristiques du bilan électrophysiologique chez les patients comateux post traumatique ayant analysés :

No	Exam initial								Exam final	
		GCS	DdCj	PEAP	PEALM	N100	MMN	P3p	GOS	WHIM
P028	3	30	3	1	1	1	2	3	36	
P038	3	7	1b	3	1	2	2	3	25	
P039	3	14	1a	2a	1	1	1	4	57	
P050	3	19	1a	1	1	1	1	4	61	
P053	3	14	2a	1	1	1	1	4	61	
P057	3	30	1a	3b	1	1	1	4	62	

Abréviations : GCS = Glasgow coma scale au début du coma, GOS = Glasgow outcome scale, WHIM = Wessex Head Injury Matrix, m = mois, DdCj –duré du coma en jours au moment de l'enregistrement, m = mois, Exam initial = examen initial, Exam final = examen final

Les patients en coma post traumatique avec anoxie associée**Tableau 7: Données du bilan clinique initial et final – GCS, GOS et WHIM et caractéristiques du bilan électrophysiologique chez les patients post traumatiques avec anoxie associée ayant analysé :**

No	Exam initial							Exam final	
	GCS	DdCj	PEAP	PEALM	N100	MMN	P3p	GOS	WHIM
P033	4	2	1a	1	1	1	2	3	50
P051	3	14	1b	2b	2	2	1	3	34
P055	3	14	3	2	2	2	2	3	31

Abréviations : GCS = Glasgow coma scale au début du coma, GOS = Glasgow outcome scale, WHIM =Wessex Head Injury Matrix, m = mois, DdCj –duré du coma en jours au moment de l'enregistrement, m = mois, Exam initial = examen initial, Exam final = examen final

Les patients en coma de l'étiologie vasculaire**Tableau 8: Données du bilan clinique initial et final - GCS, GOS et WHIM et caractéristiques du bilan électrophysiologique chez les patients comateux de l'étiologie vasculaire ayant analysés :**

No	Exam initial							Exam final	
	GCS	DdCj	PEAP	PEALM	N100	MMN	P3p	GOS	WHIM
P023	6	28	1a	1	1	1	1	4	52
P030	6	14	2a	2a	1	1	2	3	37
P031	6	30	1a	2b	1	2	2	2	7
P036	7	14	2	1	1	1	1	4	62
P040	4	18	1a	1	2	2	2	2	7
P041	6	11	1	2b	1	2	2	2	4
P042	3	14	2a	1	2	2	2	2	5
P044	3	21	2b	1	2	2	2	1	3
P054	3	18	1a	2b	1	2	1	4	62
P058	3	17	1a	2b	2	2	2	2	3
P059	3	13	1a	2	1	2	2	1	

Abréviations : GCS = Glasgow coma scale au début du coma, GOS = Glasgow outcome scale, WHIM =Wessex Head Injury Matrix, m = mois DdCj –duré du coma en jours au moment de l'enregistrement, m = mois, Exam initial = examen initial, Exam final = examen final

4.3.3 Les résultats des PEATC et PEALM

Les résultats des examens PEATC et PEALM vont être présentés très brièvement puisqu'ils ne font pas partie du sujet de cette thèse.

4.3.3.1 Les PEATC chez les sujets comateux

Les PEATC étaient normaux chez vingt quatre patients sur vingt cinq et anormaux chez un seul patient qui a finalement évolué vers GOS 2.

4.3.3.2 Les PEALM chez les sujets comateux

Les PEALM étaient normaux chez vingt trois patients sur vingt cinq. Chez onze patients sur les vingt trois considérés comme normaux, on observait un allongement de la latence des pics Na ou Pa sans diminution de l'amplitude Na/Pa. Chez les deux autres patients, l'enregistrement mettait en évidence une diminution de l'amplitude Na/Pa. Un patient a évolué vers GOS 1 et l'autre vers GOS 3. Il faut noter que chez aucun de nos patients le potentiel Pa n'était absent.

4.3.4 Les résultats des PEC

N1 std.

Dans notre population de vingt cinq sujets comateux, la composante N1std était présente chez dix huit sur vingt cinq patients et absente chez sept sur vingt cinq patients. La composante N1 std était présente chez sept sur huit patients ayant évolué vers GOS 4, chez six sur sept ayant évolué vers GOS 3 et chez cinq sur dix ayant évolué vers GOS 1 ou 2.

La composante N1 std était présente chez quatre sur cinq patients post anoxiques, chez six sur six patients post traumatique, chez sept sur onze patients en coma d'étiologie vasculaire et absente chez deux sur trois patients post traumatiques avec anoxie associée.

MMN

La MMN était présente chez treize patients sur vingt cinq et absente chez douze patients sur vingt cinq. Elle était présente chez six patients sur sept ayant évolué vers GOS 4, chez cinq patients sur huit ayant évolué vers GOS 3 et chez deux patients sur dix ayant évolué vers GOS 1 ou 2.

La MMN était présente chez quatre sur cinq patients postanoxiques, chez trois sur onze patients en coma d'étiologie vasculaire, chez cinq sur six patients posttraumatiques et absente chez deux sur trois patients post traumatiques avec anoxie associée. Dans notre série, nous n'avons pas identifié la MMN en absence de la composante N1 standard. D'autre part, dans sept cas, la composante N1 standard étaient présente en absence de la MMN.

P3 nv chez les sujets comateux

Nous n'avons enregistré la composante P3 nv chez aucun patient.

P3 vnf chez les sujets comateux

La composante P3 vnf était présente chez huit patients sur vingt cinq. Sept patients ont évolué vers GOS 4 et un patient vers GOS 3.

La composante P3 vnf était présente chez trois patients sur onze en coma d'étiologie vasculaire, chez quatre patients post traumatiques sur six et chez un patient post traumatiques avec anoxie associée sur trois.

Nous avons identifié deux cas de P3 vnf présente en absence de la MMN (P034, P054).

Nous présenterons ici les résultats de la réponse N1 std, la MMN et la P3 vnf pour chaque groupe etiologique.

4.3.4.1 Les patients en coma post anoxique

4.3.4.1.1 *Les réponses N1 standard, déviants et la MMN*

La composante N1standard était présente chez quatre patients (P016, P026, P032, P052) sur cinq et absente chez un patient (P029). La MMN était présente chez trois patients (P016, P026, P032) sur cinq. La figure 14 montre les courbes des potentiels en Fz pour ces patients. Les latences et les amplitudes des réponses sont présentées dans Le tableau 5.

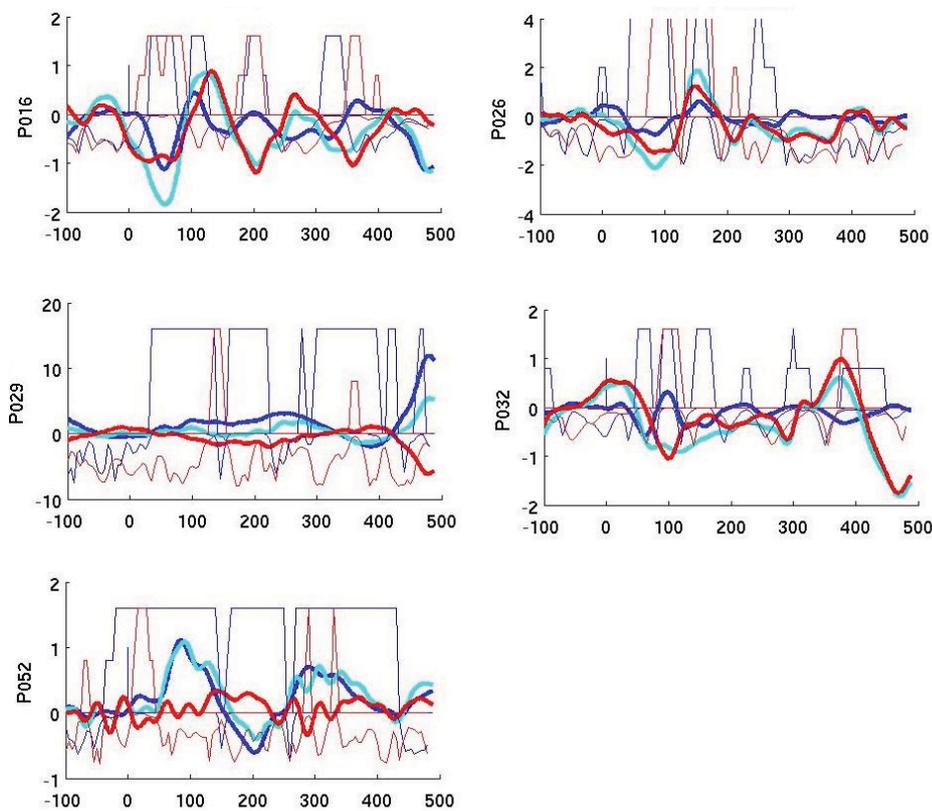


Figure 14 : Les réponses N1 standard (en bleu), déviants (en turquoise) et la MMN (en rouge) chez les patients en coma post anoxique.

4.3.4.1.2 La réponse P3vnf chez

Nous n'avons enregistré la composante P3 vnf chez aucun patient post anoxique. La figure 15 montre les courbes des potentiels en Fz, Cz et Pz pour ces patients.

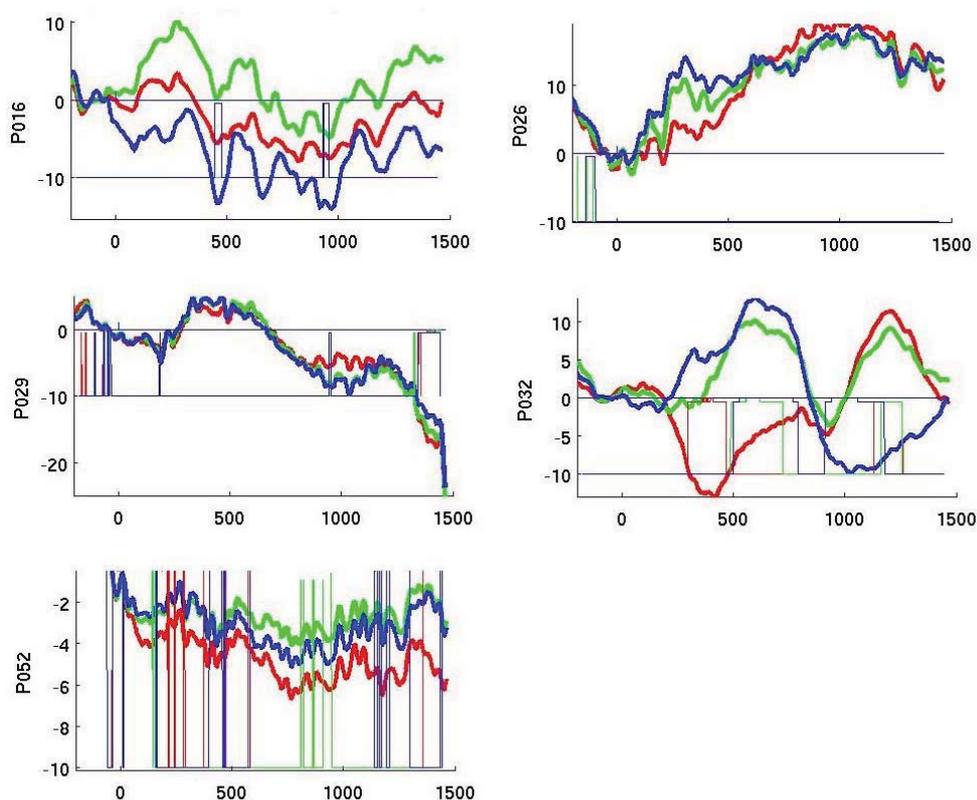


Figure 15 : La réponse P3vnf en Fz (en rouge), Cz (en vert) et Pz (en bleu) chez patient en coma post anoxique

Tableau 9: Latences et amplitudes de N1std, MMN et P3 vnf chez les patients post anoxiques

No	N1std		MMN		P3 vnf lat ms	ampl uV
	lat ms	ampl uV	lat ms	ampl uV		
P016	105	0,4	133	0,1	non	
P026	96	0,2	137	0,1	non	
P029	non	non	non	non	non	
P032	98	0,6	212	0,3	non	
P052	85	1,1	non	non	non	

Abréviations : non = réponse pas présente

4.3.4.2 Les patients en coma post traumatique avec anoxie associée

4.3.4.2.1 *Les réponses N1 standard, déviants et la MMN*

La composante N1 standard et la MMN étaient présentes chez un (P033) sur trois patients et absente chez deux (P051, P055) sur trois patients. La figure 16 montre les courbes des potentiels en Fz pour ces patients. Les latences et les amplitudes des réponses sont présentées dans Le tableau 10.

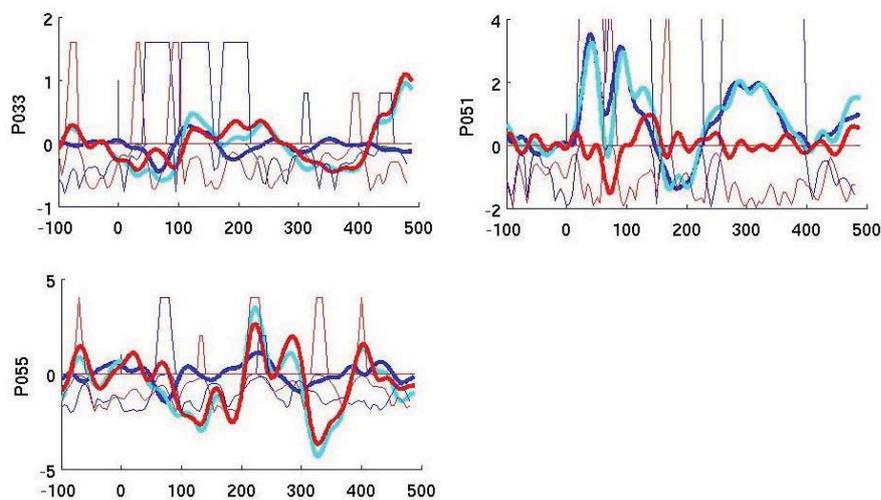


Figure 16 : Les réponses N1 standard (en bleu) déviants (en turquoise) et la MMN (en rouge), chez les patients en coma post traumatique avec anoxie associée

4.3.4.2.2 La réponse P3 vnf

La composante P3 vnf était présente chez un patient (P051) sur trois post anoxiques avec anoxie associée. La figure 17 montre les courbes des potentiels en Fz, Cz et Pz pour ces patients.

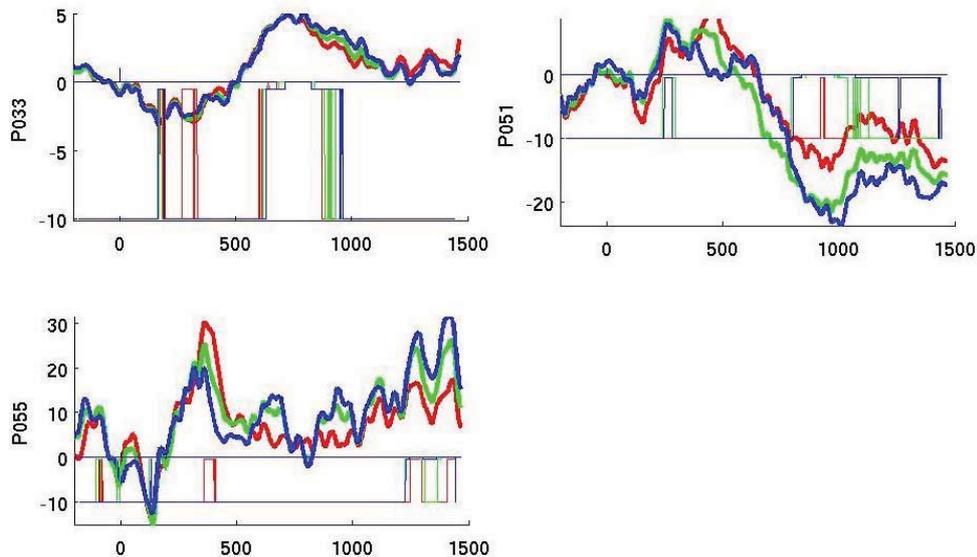


Figure 17: La réponse P3vnf en Fz (en rouge), Cz (en vert) et Pz (en bleu) chez patient en coma post traumatique avec anoxie associée

Tableau 10: Latences et amplitudes de N1std, MMN et P3 vnf chez les patients post traumatiques avec anoxie associée

No	N1 std		MMN		P 3 vnf
	lat ms	ampl uV	lat ms	ampl uV	lat ms
P033	115	0,3	194	0,4	non
P051	non	non	non	non	980
P055	non	non	non	non	non

Abréviations : non = réponse pas présente

4.3.4.3 Les patients en coma post traumatique

4.3.4.3.1 *Les réponses N1 standard, déviants et la MMN*

La composante N1 standard était présente chez tous les patients post traumatique. La MMN étaient présentes chez cinq patients (P028, P039, P050, P053, P057) sur six et absente chez un patient (P038) sur six. La figure 18 montre les courbes des potentiels en Fz pour ces patients. Les latences et les amplitudes des réponses sont présentées dans Le tableau 11.

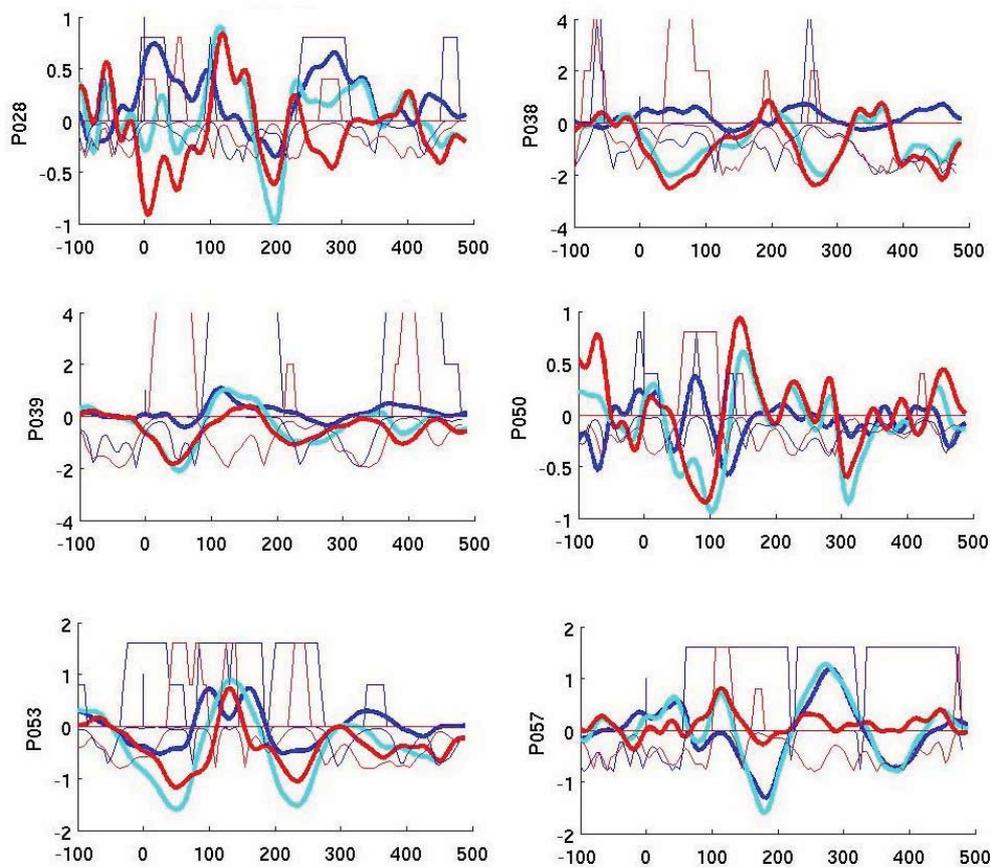


Figure 18 : Les réponses N1 standard (en bleu), déviants (en turquoise) et la MMN (en rouge) chez les patients en coma post traumatique

4.3.4.3.2 La réponse P3 vnf

La composante P3vnf était présente chez quatre patients (P039, P050, P053, P057) sur six et absente chez deux patients (P028, P038) sur six. La figure 19 montre les courbes des potentiels en Fz, Cz et Pz pour ces patients. Les latences et les amplitudes des réponses sont présentées dans Le tableau 11.

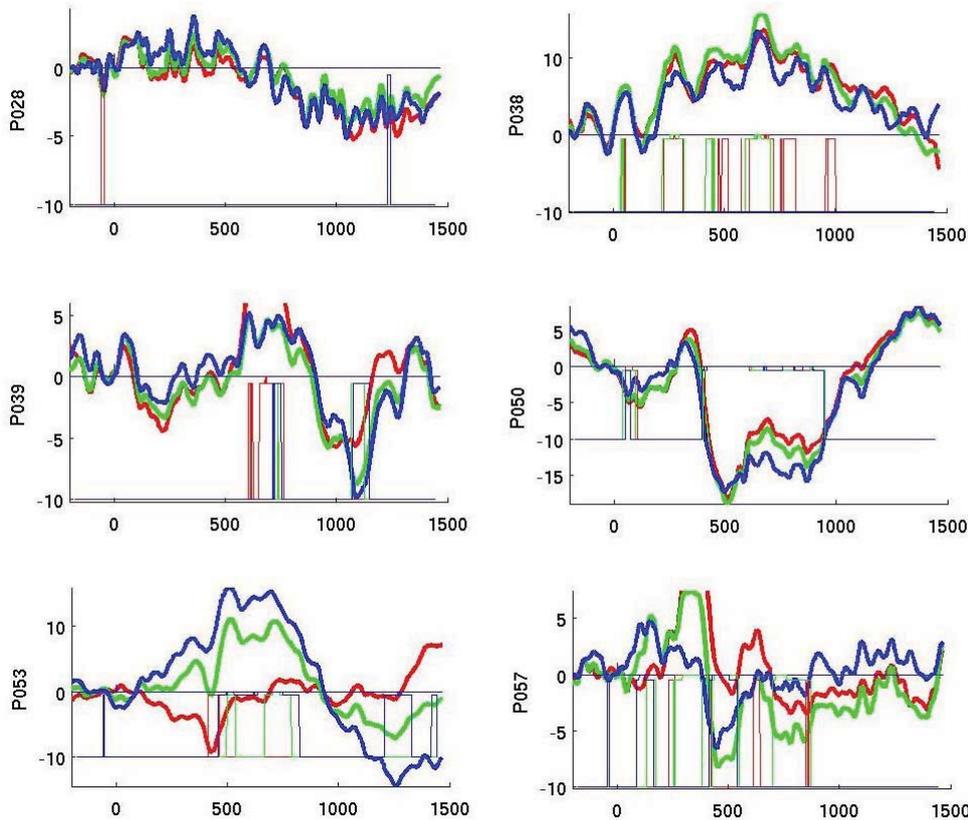


Figure 19 : La réponse P3vnf en Fz (en rouge), Cz (en vert), Pz (en bleu) chez les patients en coma post traumatique

Tableau 11: Latences et amplitudes de N1std, MMN et P3 vnf chez les patients post traumatiques

No	N1 std		MMN		P 3 vnf		NT vnf	
	lat ms	ampl uV	lat ms	ampl uV	lat ms	ampl uV	lat ms	ampl uV
P028	98	0,5	115	0,8	non	non		
P038	82	0,9	non	non	non	non		
P039	112	2,2	178	0,9	1100	8		
P050	79	0,5	146	0,9	533	19,5	610	11,4
P053	99	1,0	132	1,9	422	12,4	510	10,1
P057	109	0,1	112	0,8	442	12,4	605	4,5

Abréviations : non = réponse pas présente

4.3.4.4 Les patients en coma de l'étiologie vasculaire

4.3.4.4.1 Les réponses N1 standard, déviants et la MMN

La composante N1 standard était présente chez sept patients (P023, P030, P031, P036, P041, P054, P059) sur onze et absente chez quatre patients (P040, P042, P044, P058) sur onze. La MMN étaient présentes chez trois patients (P023, P030, P036) sur onze et absente chez huit patients (P031, P040, P041, P042, P044, P054, P058, P059) sur onze. La figure 20 montre les courbes des potentiels en Fz pour ces patients. Les latences et les amplitudes des réponses sont présentées dans Le tableau 12.

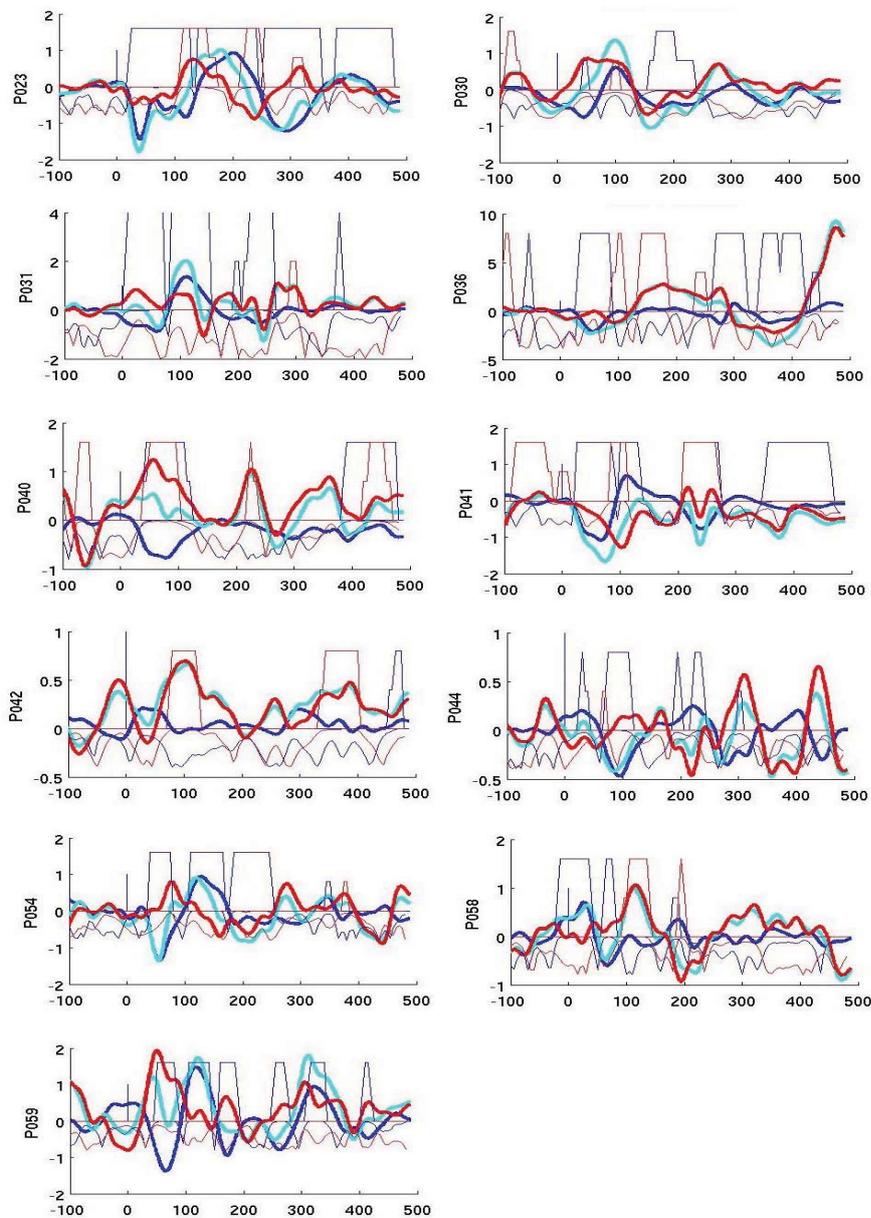


Figure 20: Les réponses N1 standard (en bleu), déviants (en turquoise) et la MMN (en rouge) chez les patients en coma de l'étiologie vasculaire

4.3.4.4.2 La réponse P3vnf

La composante P3vnf était présente chez trois patients (P023, P036, P054) sur onze et absente chez huit patients (P030, P031, P040, P041, P042, P044, P058, P059) sur onze. La figure 21 montre les courbes des potentiels en Fz, Cz et Pz pour ces patients. Les latences et les amplitudes des réponses sont présentées dans Le tableau 12.

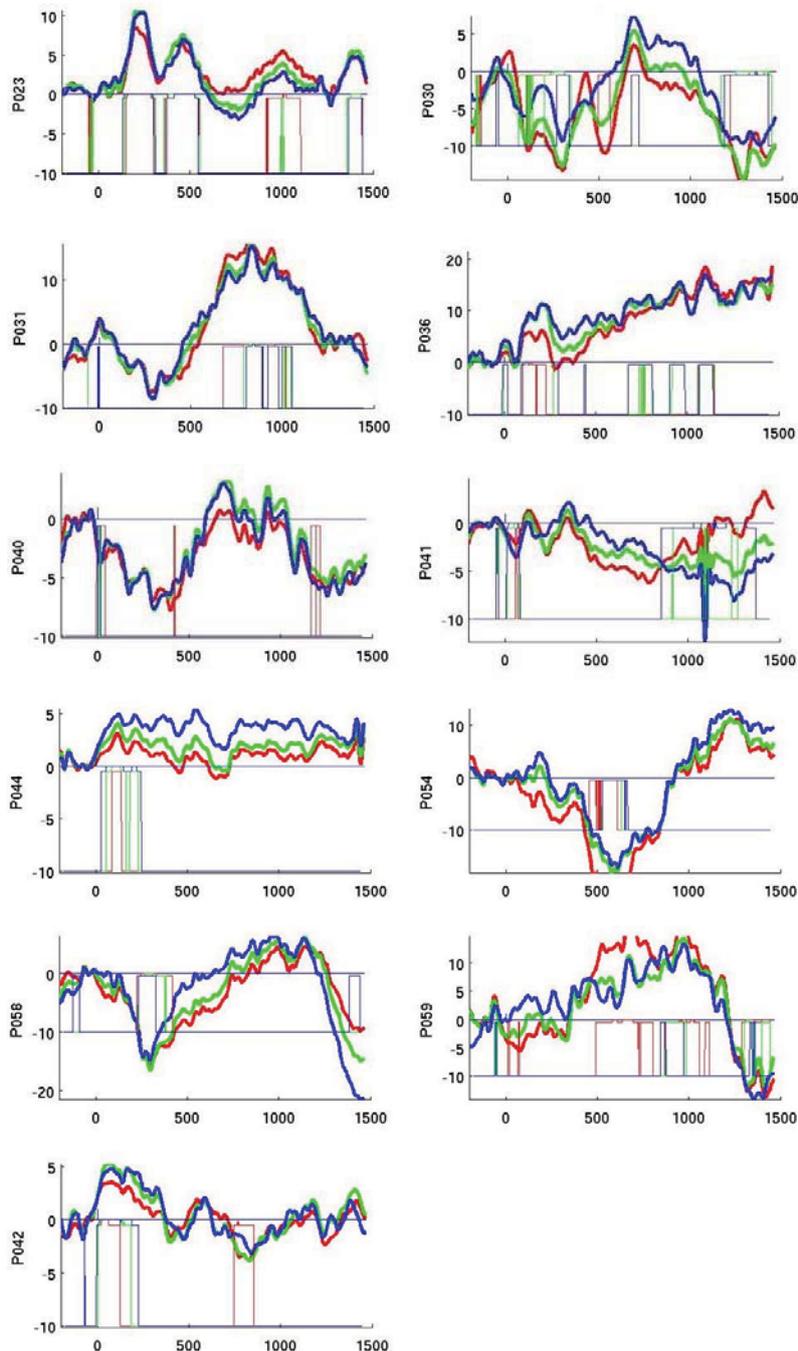


Figure 21: Le réponse P3vnf en Fz (en rouge), Cz (en vert), Pz (en bleu) chez les patients en coma de l'étiologie vasculaire

Tableau 12: Latences et amplitudes de N1std, MMN et P3 vnf, nv chez les patients en coma de l'étiologie vasculaire

No	N1 std		MMN		P 3 vnf	
	lat ms	ampl uV	lat ms	ampl uV	lat ms	ampl uV
P023	160	0,2	222	0,3	580	9,8
P030	102	0,8	102	0,8	non	
P031	110	1,3	non	non	non	
P036	100	0,8	178	2,8	278	8,8
P040	non	non	non	non	non	
P041	109	0,9	non	non	non	
P042	non	non	non	non	non	
P044	non	non	non	non	non	
P054	130	1,0	non	non	880	11
P058	non	non	non	non	non	
P059	114	1,3	non	non	non	

Abréviations : non = réponse pas présente

4.3.5 Corrélation avec l'évolution clinique

Pour les vingt cinq patients inclus, le score de Glasgow (GCS) moyen était égal à 3,88 (3 à 7).

Dix patients ont évolué vers GOS 1-2, huit patients vers GOS 3, sept patients vers GOS 4 et aucun sujet n'évolué vers GOS 5.

Donc, quinze patients ont repris conscience (GOS 3-4) et sept d'entre eux étaient conscients avec une «bonne récupération» (GOS 4). Dix patients ne sont pas réveillés.

4.3.5.1 L'évolution vers GOS 1 et 2

Dans notre population de vingt cinq patients comateux, dix ont évolué vers GOS 1 ou 2.

Aucun patient du groupe post traumatique et du groupe post traumatique avec anoxie associée n'a évolué vers GOS 1 ou 2. Trois patients sur cinq du groupe des patients post anoxiques et sept patients sur onze du groupe des patients en coma d'étiologie vasculaire ont évolué vers GOS 1 et 2. La composante N1 était absente chez cinq patients sur dix et présente chez cinq patients sur dix qui demeuraient inconscients.

La MMN était absente chez neuf patients sur dix et présente chez un patient sur dix qui demeuraient inconscients.

Trois patients sur dix ont décédé suite à des complications inattendues. Chez deux patients parmi ces trois qui ont décédé, la composante N1 a été détectée.

La composante P3 vnf était absente chez dix patients sur dix qui demeuraient inconscients.

Tableau 13 : L'évolution vers GOS 1- 2, nombre de cas où N1 std, la MMN et P3 vnf et nv sont présentes

Etiologie	n	GOS 1-2				
			N1std	MMN	P3 vnf	P3nv
trauma	6	0				
anoxie	5	3	2	1	0	0
trauma+ anoxie	3	0				
vasculaire	11	7	3	0	0	0

4.3.5.2 L'évolution vers GOS 3

Dans notre population de vingt cinq patients comateux, huit ont évolué vers GOS 3.

La composante N1 était présente chez six patients sur huit et la MMN étaient présente chez cinq patients sur huit.

La composante P3 vnf était absente chez sept patients sur huit.

Tableau 14 : L'évolution vers GOS 3, nombre de cas où N1 std, la MMN et P3 vnf et nv sont présentes

Etiologie	n	GOS 3				
			N1std	MMN	P3 vnf	P3nv
trauma	6	2	2	1	0	0
anoxie	5	2	2	2	0	0
trauma+ anoxie	3	3	1	1	1	0
vasculaire	11	1	1	1	0	0

4.3.5.3 L'évolution vers GOS 4

Dans notre population de vingt cinq patients comateux, sept ont évolué vers GOS 4. Aucun patient du groupe post anoxique et du groupe post traumatique avec anoxie associée n'a évolué pas vers GOS 4. Plus que la moitié des patients traumatiques ont évolué vers GOS 4.

La composante N1 était présente chez sept patients, la MMN chez six patients, P3 vnf chez sept patients et P3 nv chez quatre patients comateux qui demeuraient conscients.

Aucun patient n'a évolué vers GOS 5.

Tableau 15 : L'évolution vers GOS 4, nombre de cas où N1 std, la MMN et P3 vnf et nv sont présentes

Etiologie	n	GOS4				
			N1std	MMN	P3 vnf	P3nv
trauma	6	4	4	4	4	0
anoxie	5	0				
trauma+ anoxie	3	0				
vasculaire	11	3	3	2	3	0

4.3.6 Corrélations entre N1, MMN et P3 vnf et l'éveil des patients

Les résultats sont résumés dans le Tableau 16 et montrent la sensibilité, la spécificité, la valeur prédictive positive, la valeur prédictive négative les composantes N1std, MMN, P3 vnf dans notre population de vingt cinq patients comateux qui se sont éveillés et qui se sont éveillés avec une bonne récupération.

Tableau 16 : Spécificité, sensibilité, valeur prédictive positive et négative des N1 std, MMN, P3 vnf et P3 nv pour « l'éveil » et « l'éveil avec une bonne récupération »

	L'éveil				L'éveil avec une bonne récupération				
	<u>Se</u> %	<u>Spé</u> %	<u>VPP</u> %	<u>VPN</u> %		<u>Se</u> %	<u>Spé</u> %	<u>VPP</u> %	<u>VPN</u> %
1std	87	50	72	71		100	61	39	100
MMN	73	80	85	67		86	62	46	92
P3 vnf	53	100	100	59		100	94	88	100

Se : Sensibilité d'un signe pour un diagnostic est la probabilité que le signe soit présent chez les individus atteints par la maladie recherchée.

Spé : Spécificité d'un signe pour un diagnostic est la probabilité que le signe soit absent chez les individus non atteints par la maladie recherchée.

VPP : Valeur prédictive positive d'un signe pour un diagnostic est la probabilité que le diagnostic soit vrai si le signe est présent

VPN : Valeur prédictive négative d'un signe pour un diagnostic est la probabilité que le diagnostic soit faux si le signe est absent.

4.4 Discussion

Dans cette étude, nous nous sommes intéressés à la corrélation entre les résultats MMN et nP3vnf et entre la qualité des fonctions cognitives résiduelles mesurée par GOS.

Depuis les années quatre vingt dix, un certain nombre de publications font état des résultats des PEC chez les sujets comateux. Plusieurs études ont confirmé des perspectives concernant la valeur pronostique des PEC chez les comateux que ce soit dans le cadre du protocole de type P3 (Gott, Rabinowicz et al. 1991),(Guerit, Verougstraete et al. 1999),(Yingling, Hosobuchi et al. 1990) ou de type MMN (Kane, Curry et al. 1996; Fischer, Morlet et al. 1999; Fischer, Morlet et al. 2000; Fischer, Luaute et al. 2004; Fischer, Luaute et al. 2006). Les études du protocole de type P3 avec un stimulus rare plus complexe ne sont pas nombreuses. (Signorino, D'Acunto et al. 1995; Lew, Slimp et al. 1999), (Kotchoubey, Lang et al. 2001; Kotchoubey, Schneck et al. 2003; Kotchoubey, Lang et al. 2005; Perrin, Schnakers et al. 2006). Les résultats de ces études montrent que les stimuli plus complexe et/ ou avec une valence saillante, émotionnelle et sémantique facilitent l'obtention de la réponse P3 par rapport aux stimuli simplex non vocaux.

A notre connaissance, il existe deux études qui ont comparé une valeur pronostique de la MMN et P3 (Kane, Butler et al. 2000; Daltrozzo, Wioland et al. 2007). D'après Kane, la MMN semble mieux annoncer une reprise de conscience que la P3 classique ou évoqué par le propre prénom. Par contre d'après Daltrozzo, qui a effectué une recherche systématique de la littérature entre 1989 – 2006 concernant l'enregistrement des PEC les valeurs pronostiques de la MMN et P3 sont équivalentes.

Dans notre étude, nous nous sommes intéressés aux corrélations pronostiques des PEC, notamment par rapport aux perspectives de l'éveil.

Le taux d'éveil dans notre étude était de 60 % dans la population totale et chutait à 20 % dans le cadre de comas post anoxiques. Il est comparable aux taux rapportés dans la littérature (Fischer, Luaute et al. 2006), (Logi, Fischer et al. 2003), Mutschler in (Guerit 2001)

La réponse N1 std

La réponse N1 std était présente chez treize patients des quinze qui se sont éveillés (sensibilité 87 %) et chez sept patients des sept qui se sont éveillés avec une bonne récupération (sensibilité 100 %).

La réponse N1 std présente une valeur prédictive positive de l'éveil lorsque ell'est présente de 72 % et une valeur prédictive positive de l'éveil avec une bonne récupération lorsque ell'est présente de 39 %. La valeur prédictive négative de l'éveil avec une bonne récupération de cette réponse présente de 100%. Ceci donne, si l'onde N1 std est absente le patient a une probabilité de 100 % de ne pas s'éveiller avec une bonne récupération.

La réponse MMN

La réponse MMN était présente chez onze patients des quinze qui se sont éveillés (sensibilité 73 %) et chez six patients des sept qui se sont éveillés avec une bonne récupération (sensibilité 86 %).

La valeur prédictive positive de la MMN est plus élevée que celle de la N1 std, elle présente 86 % pour l'éveil et seulement 46 % pour l'éveil avec une bonne récupération. Ceci donne que la présence de la MMN ne signifie pas automatiquement l'éveil avec une bonne récupération.

Concernant les résultats du faux négatif de la catégorie l'éveil avec une bonne récupération (c'est à dire 1 patient), il s'agissait de tracés d'interprétation difficile et peu reproductible et la réponse faisait partie de la catégorie «réponse douteuse ». Dans deux cas de notre série, il n'y avait pas de MMN présente avec la présence de la composante P3 vnf. Un patient a finalement évolué vers GOS 3 (WHIM 34) et l'autre vers GOS 4 (WHIM 62). Ainsi, ces deux cas ne sont pas concordants avec l'hypothèse de hiérarchie cognitive selon laquelle des processus élémentaires conditionnent la présence des processus plus haut niveau cognitifs. Il semble que cette hypothèse de hiérarchie cognitive peut être violée dans l'état de coma. La MMN a montré une spécificité de 80 % dans notre population et une valeur prédictive positive de l'éveil lorsqu'elle est présente de 85 %. La valeur prédictive négative de l'éveil est de 67 % et de l'éveil avec une bonne récupération de 92 %. Ces chiffres sont concordants avec la littérature où ils varient entre 84 % et 100 % pour la valeur prédictive positive de l'éveil et entre 26 % et 84 % pour la valeur prédictive négative de l'éveil. (Kane, Curry et al. 1996; Fischer, Luaute et al. 2004; Naccache, Puybasset et al. 2005; Fischer, Luaute et al. 2006).

La réponse P3

Dans la population de vingt cinq patients, nous avons confirmé la possibilité d'enregistrer la réponse nP3 au propre prénom du sujet dit par voix non familière (P3 vnf) chez certains patients comateux même aréactifs. La réponse P3 vnf était présente chez huit patients des quinze qui se sont éveillés (sensibilité 53 %) et chez sept patients des sept qui se sont éveillés avec une bonne récupération (sensibilité 100 %).

La composante de P3 non vocale (P3 nv) n'était pas présente chez aucun patient.

Les différents taux d'enregistrement de la réponse P3 nv et vnf peuvent être expliqués par la caractéristique du stimulus utilisé. Le propre prénom du sujet est un stimulus très saillant avec un sens intrinsèque et avec un contenu émotionnel donc l'orientation de l'attention pourrait être dirigés plutôt vers ce stimulus plus fort que vers le stimulus non vocal. Nos résultats chez les patients sont concordants avec les résultats bibliographiques montrant que le propre prénom avec une valeur émotionnelle (Signorino, D'Acunto et al. 1995) ou avec un contenu sémantique (Perrin, Schnakers et al. 2006) pouvaient plus facilement évoquer une réponse du type P3 chez les patients comateux.

Donc l'absence de la composante P3 non vocal pourrait surtout être expliquée d'une part par l'orientation de l'attention des patients dirigée vers un autre stimulus plus fort ou d'autre part par une faible probabilité du stimulus. Dans notre protocole, les stimuli non vocaux sont présents dans chaque bloc de façon pseudo aléatoire avec un autre stimulus novel – le propre prénom avec une probabilité de 2 % - c.à.d. 10 stimulations non vocales dans chaque bloc. Habituellement, l'enregistrement classique de l'onde P3 comporte dans le protocole un seul stimulus déviant qui présente 20 % des stimuli.

Le taux d'enregistrement de la réponse P3vnf de 28 % (chez 8 patients sur 25) est comparable aux ceux habituellement relevés dans la littérature pour P3 classique – non vocale. Pour notre type de stimulus - le propre prénom, nous nous attendions plutôt à trouver un taux plus élevé. Ce chiffre pourrait être influencé par le nombre de cas étudiés - 25 patients et par la distribution des comas post anoxique dans notre population - ils constituaient 32 % de la population. Les comas post anoxiques et métaboliques ont une évolution plus défavorable que les comas post traumatiques. Si on se réfère uniquement aux comas post anoxiques, le taux de P3 vnf était de 0 %.

De plus, ce taux plutôt bas d'enregistrement de la P3 vnf peut être influencé par l'analyse et l'identification précise du pic P3. D'habitude, dans la vie clinique quotidienne, l'identification des pics des potentiels est analysée visuellement «en aveugle» par plusieurs examinateurs. Nous avons déterminé l'onde P3 plus précisément par l'analyse statistique des courbes des potentiels (voir Méthode de ce chapitre) ce qui ne donne pas la possibilité de qualifier une réponse douteuse comme une réponse.

La composante P3 vnf était présente chez 53 % des patients qui se sont éveillés et chez 100 % des patients avec une bonne récupération, ce qui donne une valeur prédictive positive de l'éveil avec une bonne récupération de 88 %. Parmi les faux négatifs (c'est à dire 7 patients) de la catégorie «éveillés», tous les patients étaient des patients paucirelationnels (GOS 3) chez lesquels la réponse n'était pas présente, la composante P3 vnf n'était présente que dans un

patient de GOS 3. Chez patients paucirelationnels, le cycle veille / sommeil est conservé. Nous pourrions donc supposer que l'enregistrement pendant une période de sommeil pourrait masquer la présence des réponses. De plus, ce n'est la présence que d'un des critères diagnostiques (un seul signe cognitif) qui est suffisante pour établir le diagnostic de l'état paucirelationnel. Nous pourrions envisager que le patient ne réagisse pas au propre prénom mais qu'il puisse effectuer une autre tâche cognitive. Un autre protocole de stimulation explorant les fonctions cognitives différentes pourrait être utile dans ce cas.

Il n'y avait pas de faux négatif dans la catégorie «éveil avec une bonne récupération».

En comparaison avec les autres études utilisant les stimuli complex nous n'avons trouvé la présence de la réponse P3 vnf chez aucun patient GOS 2 (l'état végétatif).

Perrin (Perrin, Schnakers et al. 2006) a trouvé la réponse au propre prénom conservée chez 3 patients en état végétatif sur 5 (GOS 2) qui n'ont pas finalement évolué vers l'éveil. La majorité des patients de Perrin étaient des patients non anoxiques qui ont été examinés entre 13 et 20 jours après le début des troubles donc des patients avec une grande probabilité de l'éveil, mais aussi avec une dégradation possible qui pourrait être expliquée par des lésions secondaires survenues souvent après les premiers jours ou semaines suite à une complication non maîtrisée. Le résultat de l'examen de contrôle qui serait intéressant dans ces cas n'était pas noté.

Parmi ces trois composantes, la P3vnf et la N1 std ont la valeur prédictive négative pour l'éveil avec une bonne récupération de 100%. Ceci signifie que si elles sont absentes le patient a une probabilité de 100 % de ne pas s'éveiller ou de s'éveiller avec une mauvaise récupération.

Cependant, la valeur prédictive positive de l'éveil avec une bonne récupération diffère. Elle est plus élevée pour la composante P3vnf (88%) que pour la composante N1 (39%) et aussi pour la composante MMN (46%).

Ceci signifie que les patients, chez lesquels la composante P3 vnf est présente, ont une probabilité presque deux fois plus importante de s'éveiller avec une bonne récupération. De plus, ceci veut dire que la présence de la MMN ne signifie pas automatiquement l'éveil avec une bonne récupération.

Concernant l'éveil avec une bonne récupération, la composante P3 vnf semble être un meilleur indicateur que la MMN et que la N1std.

Autrement dit, nos résultats ont confirmé la supposition montrant la supériorité de la P3 vnf par rapport de la MMN pour prévoir l'éveil avec une bonne récupération. Toutefois, il reste difficile d'affirmer que la détection du propre prénom correspond à un traitement cognitif.

D'une part, cette stimulation, en raison de son utilisation tout au long de la vie et de son contenu émotionnel implicite, doit bénéficier d'un traitement plus au moins automatisé (Laureys and Boly 2007). D'autre part, certains linguistes ont pu mettre en doute la valeur des noms propre, donc à plus forte raison du propre prénom. Un nom propre pourrait dénoter mais pas connoter un objet, c'est-à-dire qu'il pourrait seulement référer l'objet mais pas le décrire : il n'aurait donc pas de signification véritable (Wittgenstein 1951). De plus, il n'est pas sûr qu'il s'agisse de la perception consciente du propre prénom parce que la présence de la réponse P3 est aussi évoquée pendant une perception sous liminale non consciente (Brazdil, Rektor et al. 2001) et pendant le sommeil (Perrin, Bastuji et al. 2000). Cependant, la présence de l'onde P3 vnf évoqué par le propre prénom confirme que les processus cognitifs comme les processus de catégorisation avec l'identification du prénom entrent en jeu. Quoiqu'il en soit, la capacité de détection du propre prénom est déjà une performance cognitive plus élaborée que la simple détection des différences physiques des tonalités mises en évidence par la MMN.

4.5 Conclusion

Enfin, nos résultats ont montré la supériorité de la P3 vnf par rapport à la MMN pour prévoir l'éveil avec une bonne récupération.

Il ne faut pas perdre de vue que les résultats statistiques de cette étude peuvent être partiellement influencés par le nombre de cas étudiés (25 patients). Une suite de cette étude avec un nombre plus important de patients est nécessaire. On peut même supposer que les résultats de cette étude sont prometteurs dans le sens où ils permettent d'identifier l'éveil des patients avec une capacité cognitive résiduelle d'un plus haut niveau.

Deuxième article de la thèse

5 L'activation cérébrale en réponse à la différence de durée, au propre prénom du sujet et à la familiarité de la voix chez les sujets sains mesurée par des potentiels évoqués et le débit sanguin cérébral

Dans cette partie, nous présenterons les principaux résultats concernant l'étude bimodale TEP et PEC chez les sujets sains. Nous présenterons les confrontations des données des potentiels évoqués cognitifs (PEC) et les cartographies du débit sanguin cérébral (DSCr).

5.1 En résumé de l'article

Dans la deuxième partie de notre thèse, nous avons décrit l'évolution temporelle et les différences des réponses électrophysiologiques à la différence de durée, au propre prénom du sujet dit par la voix familière ou non familière. Dans cette partie, nous avons essayé d'établir des cartes spatiales précises du débit sanguin cérébral fournissant des informations complémentaires quant à l'investigation de l'activité cérébrale chez les sujets sains qui pourraient servir comme données normatives pour le prochain enregistrement des patients.

Le traitement de la différence de durée

Le traitement de la différence de durée montre l'augmentation du débit sanguin cérébral dans le pôle du lobe temporal droit.

La comparaison électrophysiologique intra bloc des stimuli déviants et standards montre la présence de la composante MMN classique. Aucun traitement ne suit la MMN. Ceci veut dire que l'onde P3 n'existe pas après la MMN. Donc, le processus de détection des différences n'est suivi par aucun processus de réaction d'orientation involontaire. Enfin, les aires de l'augmentation du débit sanguin cérébral correspondent uniquement au traitement de durée.

Le traitement du propre prénom du sujet

Le traitement du propre prénom prononcé par la voix non familière

Le traitement du propre prénom prononcé par la voix non familière mesuré par l'augmentation du débit sanguin cérébral a activé les zones corticales des lobes temporaux et du lobe frontal gauche, de l'hippocampe droit et de la jonction temporo pariétale droite.

Le traitement du propre prénom prononcé par la voix familière

Le traitement du propre prénom prononcé par la voix non familière a mis en évidence une plus vaste augmentation du débit sanguin cérébral que la voix non familière. Une activation significative a été observée dans les lobes temporaux et frontaux bilatéraux, dans l'hippocampe gauche, dans la jonction temporo pariétale bilatérale et dans le precuneus droit.

La réponse électrophysiologique au propre prénom dit par la voix non familière montre la même topographie que celle que nous avons obtenue dans l'étude électrophysiologique précédente chez les sujets sains (Chapitre III).

Nous n'avons trouvé aucune différence entre la réponse au propre prénom dit par la voix familière et celle au propre prénom dit par la voix non familière utilisant le protocole «bloc design».

Les différences entre la voix familière et la voix non familière

Les différences entre la voix familière et la voix non familière, et vice versa, ont montré des activations contralatérales du cortex frontal. Ceci signifie qu'il y a des différences concernant le traitement de la voix familière et la voix non familière.

5.2 Conclusion de l'article

Les résultats du débit sanguin cérébral confirment que le propre prénom du sujet, comme stimulus novel dans le protocole oddball passif, active de nombreuses aires corticales dans les régions frontales, temporales, pariétales, l'hippocampe et le precuneus. De plus, nous avons confirmé que les différentes régions sont engagées dans le traitement du propre prénom prononcé par la voix familière ou non familière et qu'elles dépendent des informations portées par le stimulus.

Le propre prénom, surtout s'il est dit par la voix familière, peut être utilisé pour tester les fonctions cognitives résiduelles chez les patients non coopératifs.

Dans les conditions de notre protocole (la résolution temporelle plutôt médiocre de TEP, le paradigme dit de «différence» et les caractéristiques des stimuli utilisés), la différence de durée n'active que l'aire corticale liée principalement au traitement de durée et n'active pas des autres aires habituellement liées au traitement des différences acoustiques entre les stimuli: cortex auditif et frontal. Donc, il vaut mieux dans ce cas étudier le traitement de la différence de durée à l'aide des potentiels évoqués cognitifs.

5.3 Version originale de l'article

Le sujet de cette partie correspond au sujet du deuxième article de la thèse. Nous présenterons donc ici la version originale de l'article.

6 L'activation cérébrale en réponse à la déviance de durée, au propre prénom du sujet et à la familiarité de la voix chez les patients inconscients mesurée par des potentiels évoqués cognitifs et le débit sanguin cérébral

Dans cette partie nous nous sommes intéressés aux capacités cognitives résiduelles chez les patients inconscients de longue durée. L'état clinique de ces patients peut être considéré comme final selon Multi – Society Task Force on PVS.

Nous présenterons ici les résultats, les confrontations des données des potentiels évoqués cognitifs (PEC) et les cartographies du débit sanguin cérébral (DSCr) chez ces patients inconscients.

Le nombre de patients n'a pas été suffisant pour réaliser des statistiques de groupe.

La qualité des enregistrements TEP et PEC nous a permis de réaliser des analyses individuelles.

Nous rapportons les résultats obtenus pour chaque sujet et nous essayerons de comparer les résultats des différents états cliniques.

6.1 Introduction

6.1.1 Les potentiels évoqués et l'état végétatif

Il n'existe que peu de données concernant l'aspect des PE dans les états végétatifs, contrairement à ce qui est observé dans les comas aigus. Ceci s'explique très certainement en partie par la difficulté de l'examen neurophysiologique chez de nombreux patients végétatifs : ces patients sont, surtout incapables d'atteindre un degré de relaxation musculaire suffisant pendant toute la durée de l'examen, parce que ils ne sont pas intubés.

En effet, si l'évaluation de la conscience d'autrui s'effectue normalement via communication, l'absence de communication n'implique nullement l'absence de conscience. On peut dès lors se poser la question de savoir dans quelle mesure l'enregistrement direct de l'éléctrogenèse cérébrale ne permettrait pas de court-circuiter la communication et de mettre ainsi en évidence d'éventuelles capacités cognitives résiduelles chez ces patients.

Les PE exogènes ne testent que les voies sensorielles afférentes et sont donc inadaptés à l'évaluation des fonctions cognitives. Même leur absence ne permet pas de tirer des conclusions fortes du fait de l'hétérogénéité lésionnelle potentielle des états post-traumatiques (contrairement aux états végétatifs postanoxiques ou l'absence d'activités corticales primaires permet d'affirmer la destruction de l'ensemble du cortex cérébral).

Inversement, les PE cognitifs peuvent prouver la persistance de fonctions cognitives chez des patients végétatifs. Au sens strict du terme, ces patients devraient donc être transférés du groupe végétatif vers le groupe paucirelationnel. La question de savoir dans quelle mesure ces fonctions persistantes impliquent l'existence d'une conscience résiduelle est cependant beaucoup plus complexe, les difficultés résultant en grande partie de l'hétérogénéité du concept de «conscience» et de l'absence d'un modèle de conscience qui soit accessible aux évaluations neurophysiologiques (Crommelinck M. in (Guerit 2001).

Quelques études seulement ont enregistré les PE chez des patients considérés en état végétatif au moment de l'enregistrement.

En 1981 Goldie a présenté les résultats de PES chez un patient en état végétatif à la suite d'un arrêt cardiorespiratoire. Chez ce patient, la composante N20 des PES après stimulation des nerfs médians droit et gauche a été bilatéralement présente, mais la réponse P25 était absente d'un côté (Goldie, Chiappa et al. 1981).

Walser a étudié 4 patients ayant évolué vers un état végétatif, mais le délai entre le début du coma et l'enregistrement n'était pas précisé. Chez ces patients, les PES ont été enregistrés, il existait une altération de la réponse du cortex primaire chez tous les cas. 1 à 33 jours après

l'enregistrement, l'examen neuropathologique a été réalisé. Chez tous les patients, l'examen neuropathologique montrait une perte neuronale au niveau du cortex primaire somato – sensoriel entre 33 et 60 %. Chez 2 cas, on observait une perte neuronale modérée du thalamus jusqu'à 33 %. Chez les patients, chez lesquels la réponse N20 était absente, l'examen neuropathologique montrait une perte neuronale importante au niveau du thalamus : entre 33 et 66 % (Walser, Mattle et al. 1985).

Il existe quelques études rapportant des données électrophysiologiques individuelles enregistrées au stade initial du coma pour les patients ayant évolué vers un état végétatif permanent.

Goodwin (Goodwin, Friedman et al. 1991) a enregistré les PEATC et PES chez 37 patients comateux dans les 72 heures après l'admission. Après 1 an d'évolution, 5 de ces patients ayant évolué vers un état végétatif permanent, les PEATC étaient considérés comme normaux chez 2 patients et anormaux chez 3 autres.

Pour les PES, la composante N20 était absente chez 4 patients et anormale chez 1 patient.

Ying (Ying, Schmid et al. 1992) a enregistré les PES entre 1 et 50 jours après le début du coma chez 2 patients ayant évolué vers état végétatif permanent. Chez un patient en coma anoxique la réponse N20 était considérée comme normale. Chez l'autre patient en coma de l'étiologie vasculaire les réponses N20 étaient bilatéralement abolies.

Seulement une étude concerne l'enregistrement PEALM chez les patients ayant évolué ultérieurement vers l'état végétatif permanent (Logi, Fischer et al. 2003). De 49 patients en coma anoxique, 8 ont évolué vers l'état végétatif permanent. Les PEALM étaient considérés comme normaux chez 1 patient, anormaux chez 6 patients (chez 3 patients la composante Pa était retardée sans diminution de l'amplitude Na/Pa et chez 3 patients, l'amplitude Na/Pa était diminuée. La réponse corticale primaire était absente chez 1 patient.

Luauté et al. (Guerit 2001) ont étudié 128 patients chez lesquels PEATC, PEALM, N100 et la MMN étaient enregistrés. Après 3 mois du début des troubles, 11 de ces patients avaient évolué vers l'état végétatif. 6 de ces 11 patients végétatifs remplissaient les critères d'état végétatif permanent selon les critères de la Multi Society Task Force on PVS (1994). Les composantes N100 et MMN étaient absentes chez tous les patients. Les résultats de Luauté et al. montrent que la spécificité des réponses tardives N100 et la MMN était 100% puisque ces composantes étaient absentes chez tous les patients ayant évolué vers un état végétatif permanent. La composante N100 était assez spécifique d'évolution vers un état végétatif permanent, elle était détectée chez 77 % des patients qui se sont réveillés. Par contre la spécificité de la MMN était assez faible (33 %).

Dans une étude récente, Luauté et al. (Luauté, Fischer et al. 2005) ont étudié 346 patients (GCS < 8, différentes étiologies du coma). Les PEATC, PEAM, N 100 et MMN ont été enregistrés entre 1 et 77 jours après le début du coma. Les auteurs ont essayé de déterminer si l'évolution favorable (GOS 4-5) était prévisible au stade initial du coma. Les patients évoluant vers GOS 1 -2 étaient considérés comme non éveillés, la catégorie intermédiaire (GOS 3) était exclue de l'analyse statistique. 10 variables (l'enregistrement des PE entre elles) ont été analysées par l'analyse régressive univariée et multivariée. Les résultats ont montré que la présence de N100, de la MMN, l'âge inférieur à 65 ans et le réflex pupillaire présent représentent des valeurs pronostiques favorables.

Pour le coma traumatique, la valeur pronostique la plus importante était la présence de réflex pupillaire (avec la probabilité 73 % de l'éveil) et de la réponse N100. Lorsque tous les deux paramètres étaient présents, la probabilité de l'éveil représentait 86 %. Pour le coma anoxique, la valeur pronostique la plus importante était la présence de la MMN, lorsqu'elle était présente la probabilité de l'éveil était de 40 %.

La même population de patients comme chez Luauté et al (Luauté, Fischer et al. 2005) a été étudiée par l'approche opposante (Fischer and Luauté 2005). Dans cette étape, les auteurs ont essayé de déterminer si l'évolution vers l'état végétatif permanent était prévisible au stade initial du coma. Chez 8 patients qui ont évolué vers l'état végétatif permanent, la réponse N100 était absente chez 7 patients et la MMN était absente chez tous les patients. Lorsque la MMN était présente au stade initial du coma, aucun patient n'a évolué vers l'état végétatif permanent. Wijnen (Wijnen, van Boxtel et al. 2007) a étudié 10 patients en état végétatif. Les auteurs ont effectué des enregistrements répétés de la MMN. Le premier enregistrement a été réalisé entre 1,9 et 6,5 mois après le début du coma, la MMN était présente dès le début chez tous les patients. Les patients ont été suivis cliniquement sur une période de 2 ans. Les réponses électrophysiologiques étaient enregistrées toutes les 2 semaines pendant une période d'environ 3,5 mois. La latence et l'amplitude des réponses étaient corrélées avec l'évolution clinique des patients. Les patients qui ont évolué vers l'éveil montraient l'augmentation significative de l'amplitude de la réponse MMN au cours du temps. Les auteurs laissent entrevoir que la présence et l'évolution de la MMN dans des enregistrements successifs pourraient déterminer l'évolution de l'état végétatif vers l'éveil.

La présence de la MMN a été trouvée chez tous les patients en état végétatif évoluant vers l'état paucirelationnel dans l'étude d'une équipe espagnole (Zarza-Lucianez, Arce-Arce et al. 2007).

Dans son étude Kotchoubey (Kotchoubey, Lang et al. 2005) a enregistré quatre réponses cognitives différentes (N1, MMN, P3 au stimuli simples et N4 sémantiques) chez les patients en état végétatif et paucirelationnel. Il n'a trouvé aucune différence significative entre ces deux groupes de patients. La MMN a été présente chez 50% des patients, la P3 chez un tiers et la réponse aux stimuli sémantiques chez un quart des patients en état végétatif. L'évaluation des patients a corrélé avec la gravité de l'EEG. En plus, ils ont confirmé qu'une présence des réponses aux stimuli complexes n'a pas été dans tous les cas conditionnée par la présence des réponses plus simples.

Perrin et al. (Perrin, Schnakers et al. 2006) ont étudié la réponse de type P3 au propre prénom du sujet chez 5 patients en état végétatif. L'état clinique a été diagnostiqué au moment de l'enregistrement, il s'agissait pas de l'état final selon les critères de la Multi Society Task Force on PVS (1994). Les auteurs ont trouvé la réponse préservée chez tous les cas, sauf 1 patient en état végétatif, qui sont restés végétatifs 1 an après l'enregistrement des PEC.

6.1.2 *L'imagerie fonctionnelle et état végétatif*

Les techniques de l'imagerie fonctionnelles (PET, fMRI) ne peuvent pas remplacer les techniques électrophysiologiques qu'elles complètent. Elles permettent l'étude fonctionnelle, aussi bien physiologique que biochimique, du cerveau humain et elles fournissent des renseignements quant au métabolisme régional, à la densité de récepteurs d'un neurotransmetteur, ou à la perfusion sanguine du cerveau lors de la réalisation d'une tâche (sensorielle, motrice, cognitive). Elles comparent ces paramètres à ceux observés dans une population de sujets sains.

Toutefois, ces techniques permettent de nous renseigner sur les régions cérébrales activées au cours d'une tâche particulière, et cela d'une façon relativement précise.

La plupart des études d'imagerie fonctionnelle chez les patients en état végétatif ont mesuré un métabolisme résiduel. Elles ont montré une réduction moyenne globale du métabolisme cérébral de 50 à 60 % après injections intraveineuse de [¹⁸F] fluorodeoxyglucose (FDG) dans l'ensemble de la matière grise supratentorielle des patients à celle observés dans une population de sujets sains (Levy, Sidtis et al. 1987), (Rudolf, Ghaemi et al. 1999).

Une étude de Laureys et al. (Laureys, Lemaire et al. 1999) a comparé par TEP les cartes du métabolisme du glucose chez 4 sujets en état végétatif à celles de sujets témoins sains au repos. Les auteurs ont montré l'existence d'un réseau distribué de régions présentant une réduction d'activité métabolique chez les sujets en état végétatif par rapport aux sujets éveillés au repos.

Ce réseau contient notamment des aires dans les cortex cingulaires postérieur et pariéto-temporal gauche, et bilatéralement dans les cortex temporel et préfrontal dorso-latéral. Il n'y a par contre pas de réduction d'activité métabolique dans le thalamus et le tronc cérébral, ce qui conduit à penser qu'il s'opère, dans cet état, une déconnexion fonctionnelle entre les noyaux thalamiques et le cortex associatif.

Dans l'étude complémentaire Laureys S (Laureys, Faymonville et al. 2000) a montré que la déconnexion fonctionnelle entre le thalamus le cortex préfrontal droit et le cortex cingulaire antérieur bilatéral pour la stimulation auditive et pour la stimulation électrique du nerf médian a été complètement restaurée après l'évolution vers l'éveil.

Ainsi, il a pu démontrer une cascade de déconnexions fonctionnelles tout au long des voies sensitives qui rend peu probable une intégration supérieure de ces stimuli, étape indispensable à la perception consciente.

Si les patients en état végétatif sont capables de récupérer une conscience, c'est une amélioration du métabolisme cérébral et une connectivité entre des aires affectées. Ceci suggère qu'une réduction globale du métabolisme cérébral est donnée d'une part par un dysfonctionnement métabolique réversible des neurones cérébraux et d'autre part par une perte neuronale irréversible.

Tableau 17: Caractéristiques des patients en coma, état végétatif, état de conscience minimal, locked in syndrom. D'après Laureys in Guérit (Guerit 2001)

Condition	Etat d'éveil ou de vigilance	Conscience de l'environnement	Mouvements volontaires	Fonction respiratoire	EEG	TEP-FDG	Pronostic
Coma	Absent	Absent	Absent	Variable	Ralentissement global	Réduction de 40 à 50 %	Récupération, état végétatif ou mort cérébrale
Etat végétatif	Présent	Absent	Absent	Normale	Ralentissement global	Réduction de 50 à 60 % (cortex associatif le plus atteint)	Dépend de l'étiologie (traumatique, non traumatique)
Etat de conscience minimal	Présent	Présent mais fortement diminué	Parfois présent et reproductible	Normale	Ralentissement global aspécifique	Réduction de 20 à 40 % (?) (précuneus est relativement épargné)	Inconnu, mieux que l'état végétatif
« Locked-in syndrome »	Présent	Normal	Limités aux mouvements oculaires	Normale	Normal ou quasi normal	Normal ou quasi normal	Survie avec quadriplégie persistante
Mort cérébrale	Absent	Absent	Absent	Absente	Isoélectrique	"Crâne vide"	Irréversible

Une étude conduite en spectro-IRM chez 14 patients en état végétatif a trouvé des anomalies spectrales des métabolites de N-acétyl-aspartate, de la choline et de la créatine chez tous des patients examinés (Ricci, Barbarella et al. 1997). Une étude plus récente par Uzan (Uzan, Albayram et al. 2003) s'est également appuyé sur une spectro-IRM chez 14 patients en état

végétatif posttraumatique. L'IRM anatomique était normale chez tous les patients. Ultérieurement, 8 patients ont évolué vers l'éveil. Chez 6 patients qui sont finalement restés en état végétatif, des anomalies spectrales des métabolites de N – acétyl-aspartate et de la créatine ont été retrouvées au niveau du thalamus. Les auteurs suggèrent que la spectro-IRM du thalamus pourrait déterminer le degré de la lésion du thalamus qui pourrait être en corrélation avec l'état clinique des patients comateux.

En 2000 Laureys et al 2000 a conduit une étude en tomographie d'émission de positons en réponse à une stimulation auditive chez cinq patients en état végétatif d'origine hypoxique (Laureys, Faymonville et al. 2000). Chez ces patients et en comparaison avec les sujets normaux, l'activité métabolique au repos était diminuée de 61 % et surtout la stimulation auditive par clicks activait les aires auditives primaires (aires 41 et 42 de Brodman) mais pas le cortex auditif associatif (aire 22) et l'hippocampe. Il apparaissait donc que, chez ces patients, le métabolisme de repos était altéré et que seules les aires auditives primaires pouvaient être activées. Mais ce travail est discutable d'une part parce que les patients ont été étudiés très précocement (entre 3 et 38 jours d'état végétatif seulement) alors que le diagnostic d'état végétatif permanent après l'arrêt cardiorespiratoire n'est pas fixé avant 3 mois et, d'autre part, parce que la stimulation auditive n'a utilisé que des clicks, certes le meilleur stimulus auditif pour activer les aires primaires mais peu efficace pour activer les aires associatives. En effet, on utilise plutôt des stimulations sonores plus soutenues (tone – bursts) pour évoquer les réponses exogènes tardives N 100 mais aussi les réponses endogènes liées à l'événement supposés mettre en jeu les aires associatives.

Les processus auditifs ont été étudiés chez les patients en état végétatif permanent et en état paucirelationnel par le protocole similaire (Boly, Faymonville et al. 2004). Dans cette étude, l'activation des aires auditives primaires a été trouvée dans les deux groupes. L'activation des aires auditives associatives n'a été présente que pour les patients en état paucirelationnel.

Les résultats comparables ont été obtenus par la même équipe belge (Laureys, Faymonville et al. 2002) pour les stimuli nociceptifs. Les auteurs ont montré la déconnexion entre les aires somatosensorielles primaires et les somatosensorielles secondaires et les aires associatives chez 15 patients en état végétatif permanent.

Par contre, Kassubek et al. (Kassubek, Juengling et al. 2003) ont montré les activations non seulement dans le cortex somatosensoriel primaire (SI) mais aussi dans le cortex secondaire (SII) et dans l'insula avec l'absence de connexion entre eux.

Tableau 18 : Les études de l'imagerie fonctionnelle chez les patients inconscients : type de stimulus et type de l'imagerie

No	Auteur	Année	Node sujets	Type de l'imagerie fonctionnelle	Type de stimulus
1	De Jong, BM	1997	1	PET-H ₂ O	Voix familière
2	Menon, DK	1998	1	PET-H ₂ O	Visage familier
3	Laureys, S	1999	4	PET-FDG	Sone, sensitive
4	Laureys, S	2000a	1	PET -H ₂ O	Sone, sensitive
5	Laureys, S	2000b	5	PET-H ₂ O	Sone, sensitive
6	Laureys, S	2002	15	PET-H ₂ O, fMRI	Douloureux
7	Schiff, ND	2002	5	PET-FDG, MEG	Sone, sensitive
8	Owen, AM	2002	3	PET -H ₂ O	Visage, voix
9	Kassubek, J	2003	7	PET-H ₂ O, FDG	Douloureux
10	Laureys, S	2004	1	PET-H ₂ O, FDG	Propre prénom, crie, noise
11	Boly, M	2004	20	PET-H ₂ O	Sone
12	Bekinschtein, T	2004	1	fMRI	Voix familière et non familière
13	Schiff, ND	2005	2	fMRI	Voix, stimuli sensitive Phrase, voix déformée, ambiguïté
14	Owen, AM	2005	1	PET-H ₂ O, fMRI	sémantique
15	Boly, M	2005	20(15)	PET-H ₂ O	Auditif (douloureux)
16	Schiff, ND	2005	2	fMRI	Langage, tactile
17	Owen, AM	2006	1	fMR	Phrase – les instructions
18	Staffen, W	2006	1	fMRI	Propre prénom
19	Di, HB	2007	11	fMRI	Propre prénom – voix familière
20	Coleman, MR	2007	14	fMRI	Sone, voix, noise, ambiguïté sémantique

Non seulement des stimuli sensoriels ont été utilisés chez les patients végétatifs

(Le Tableau 18).

Récemment, les stimuli plus complexes (Owen, Menon et al. 2002; Owen, Coleman et al. 2005): reconnaissance de la face, perception de la voix humaine ou des processus linguistiques ont permis de développer que chez certains patients en état végétatif et paucirelationnels une activation corticale particulière inattendue étaient présente dans le cortex associatif.

Une étude (Laureys, Perrin et al. 2004) a concerné l'enregistrement des PE et PET utilisant le bruit, le propre prénom du patient et le cri d'enfant comme un stimulus chez un patient paucirelationnel. La réponse électrophysiologique de type P300 au propre prénom n'était préservée que pour le propre prénom du sujet. L'activité corticale métabolique au repos était diminuée de 44 %. La stimulation auditive par le bruit activait le gyrus temporal transverse bilatérale, le planum temporal et le gyrus temporal supérieur (volume total des activations était de 1,9 cm³). L'activation corticale par le cri était plus vaste (volume total de 29 cm³) surtout dans la région temporale droite dans le sulcus temporal supérieur, l'insula droite

et les aires de Wernicke. L'activation majeure a été obtenue par le propre prénom du sujet (volume total 58 cm³) dans les jonctions temporo – pariétales, gyrus angulaire, régions préfrontales gauche. Chez ce cas individuel, les stimuli avec une valeur émotionnelle ont activé les régions corticales plus importantes. Il a été démontré qu'en état paucirelationnel par rapport à l'état végétatif, la connexion des aires corticales primaires avec les aires associatives est préservée.

Les études de l'imagerie fonctionnelle fMRI (Schiff 2005) ont montré, chez 2 cas paucirelationnels, des activations corticales aux stimulations tactiles à la stimulation verbale passive. Les aires associatives ont été aussi activées chez ces patients dans l'étude de Coleman (Coleman, Rodd et al. 2007). Il a réalisé, lors de l'étude fMRI, une approche hiérarchique [récemment utilisé par Owen (Owen, Coleman et al. 2005)] pour étudier les fonctions graduelles impliquées dans la compréhension de la parole (des processus auditifs, perceptifs et sémantiques). Il a trouvé chez trois patients en état végétatif de différente étiologie (durée de VS entre 2- 6 mois) une préservation de la perception du langage. Deux sur ces trois patients ont présenté une préservation du traitement sémantique. Chez les autres patients en état végétatif (4 cas), aucune activation du niveau le plus bas (activation auditive) n'était présente. Di et al.(Di, Yu et al. 2007) ont utilisé, dans une étude fMRI, le« bloc design study» chez 7 patients en état végétatif et chez 4 patients paucirelationnels. Les blocs actifs contenaient le propre prénom du sujet dit par voix familière. Les blocs passifs étaient composés du bruit de la machine IRM. Les auteurs ont trouvé des activations dans les aires auditives primaires (BA 41 et 42) et dans les aires auditives associatives (BA 22 et 21) chez 2 sur 7 patients végétatifs qui ont ultérieurement évolué vers l'état paucirelationnel. Les auteurs ont confirmé que le propre prénom du sujet, dit par la voix familière, peut être utilisé pour découvrir des sous catégories de l'état végétatif.

Owen et al.(Owen, Coleman et al. 2006; Owen, Coleman et al. 2007) affirmaient que certains patients végétatifs activaient les mêmes zones corticales que les sujets sains à la réponse aux certaines instructions. Ils ont présenté une jeune fille (âgée de 23 ans) en état végétatif posttraumatique (5 mois après le traumatisme) qui a activé en fMRI les mêmes aires corticales que les sujets sains aux réponses aux instructions (par ex. Imaginez que vous jouez au tennis, Imaginez que vous êtes dans votre chambre). Les auteurs suggèrent que cette activité cérébrale pourrait refléter une réponse consciente au stimulus avec une décision consciente à coopérer. Cette étude a été est critiquée par certains auteurs (Naccache, Puybasset et al. 2005; Greenberg 2007). Ils voient l'activation corticale comme une réaction non consciente à la phrase plutôt qu'une décision consciente à répondre qui n'était pas testée par le type de protocole utilisé.

Tableau 19 : Les études de l'imagerie fonctionnelle chez les patients inconscients : nombre de patients en VS et MCS et le niveau cortical activé

		No de				Les régions activés
		sujets	VS	PVS	MCS	
De Jong, BM	1997	1	1			CP
Menon, DK	1998	1	1			CP
Laureys, S	1999	4	2	2		CP
Laureys, S	2000a	1	1	0		CP
Laureys, S	2000b	5	5	0		CP
Laureys, S	2002	15	15	0		CP
Schiff, ND	2002	5	1	4		CA
Owen, AM	2002	3	3	1	2	CP et CA
Kassubek, J	2003	7	7	5		CP et CA
Laureys, S	2004	1			1	CP et CA
Boly, M	2004	20	15	15	5	CP (PVS et MCS) et CA (MCS)
Bekinschtein, T	2004	1	1			CP et CA
Schiff, ND	2005	2			2	CP et CA
Owen, AM	2005	1	1	0		CP et CA
Boly, M	2005	20(15)	15	15	5	CP (PVS et MCS) et CA (MCS)
Schiff, MD	2005	2			2	CA
Owen, AM	2006	1	1	0		CA
Staffen, W	2006	1	1	1		CA
Di, HB	2007	11	7		4	CP et CA (2 PVS, 4 MCS)
Coleman, MR	2007	14	7	3	5	CA (3 PVS et 2 MCS)

Abréviations: CA : cortex associatif, CP : cortex primaire

En résumé : L'état végétatif et paucirelationnel

Les études d'éventuelles fonctions cognitives résiduelles en état végétatif et en état paucirelationnel sont limitées à quelques dizaines de cas. L'étiologie des patients n'est pas homogène. La durée de l'état de non conscience, l'état clinique, les protocoles et les stimuli utilisés sont différents.

Les études métaboliques ont montré une réduction moyenne globale du métabolisme cérébral chez les patients en coma entre 50 – 70 % et en PVS entre 40 – 50 % des sujets sains.

Les résultats des études de l'imagerie fonctionnelle pour les stimuli sensoriels montrent que chez les patients en VS ou PVS ce n'est que le cortex primaire qui est activé et que il y a une hypoactivation dans le cortex secondaire et associatif- Tableau 19 (Laureys, Goldman et al. 1999; Laureys, Lemaire et al. 1999; Laureys, Faymonville et al. 2000; Laureys, Faymonville et al. 2000; Laureys, Faymonville et al. 2002). Ces résultats ne sont pas comparables aux résultats des études électrophysiologiques (Walser, Mattle et al. 1985; Laureys, Faymonville et al. 2000; Guerit 2001) qui présentent des activations au niveau du cortex primaire soit anormales soit absentes dans la majorité des cas en PVS.

Plus récemment, les stimuli plus complexes ont commencé à être utilisés – une voix, un cri, des stimuli linguistiques, des stimuli sémantiques, des phrases, le propre prénom du sujet et d'autres « self – referential » stimuli comme le visage (Tableau 18). Ces études ont confirmé que l'utilisation des stimuli complexes facilitait l'obtention des réponses cognitives chez les patients en MCS mais aussi en VS et que ces stimuli activent les aires corticales associatives. La présence des réponses en VS est fortement associée avec l'évaluation vers MCS. Les études ont donc confirmé la théorie de l'existence des îles de fonctions préservées chez ces patients avec l'absence de connexion entre elles. Les données suggèrent qu'une capacité cognitive puisse exister chez les patients paucirelationnels et chez certains patients en état végétatif malgré que ces patients ne soient pas capables d'une communication certaine. Cette capacité résiduelle doit être expliquée avec une certaine prudence. Des réponses aux stimulations sensorielles dans un protocole passif ne constituent pas nécessairement une preuve de la conscience.

Selon les critères cliniques de Multi Society Task Force on PVS (1994) et les critères de Giacino (Giacino, Ashwal et al. 2002), nous sommes capables de cliniquement distinguer les PVS et les MC. Par contre, des études d'imagerie fonctionnelles nous montrent des résultats similaires pour certains patients en PVS et MCS. Ces contrariétés nous montrent que le problème est beaucoup plus difficile.

L'évaluation fonctionnelle électrophysiologique et métabolique est donc utile dans le cas de l'état végétatif ou paucirelationnel. Elle pourrait préciser l'état fonctionnel du cortex cérébral. Elle pourrait aider à identifier des sous catégories de l'état végétatif et les atypies et les pathologies à la limite de l'état végétatif.

6.2

Méthode

6.2.1 Patients

Cinq patients, GCS entre 3 et 7 (une femme, quatre hommes), âgés de 21 à 71 ans de différentes étiologies de DOC ont été enregistrés. Il s'agissait de deux patients post anoxiques (en PVS), un patient post traumatique (en PVS) et deux patients en coma d'étiologie vasculaire (AM). Tous les patients respiraient spontanément, cinq ont été trachéotomisés.

L'âge, le sexe, l'étiologie du coma, la durée de la perte de conscience et la classification de l'état clinique au moment de l'enregistrement chez les patients sont montrés dans Le tableau 20.

Tableau 20 : Les principales données cliniques obtenues lors de l'examen – âge, sexe, étiologie du coma, l'état clinique et son classifications, GCS au moment au début du coma

No	Age	Sex	Etiologie	GCS - à l'admission	Etat clinique	Duré du coma (mois)	GOS	WHIM
P01	50	M	Anévrysme ACoA	3	AM	72	3	52
P02	69	M	Anoxie cérébrale	3	PVS	28	3	7
P04	71	F	Anévrysme ACoA	3	AM	4	3	7
P06	21	M	Lésion axonale diffuse	7	PVS	30	2	7
P07	44	M	Anoxie cérébrale	3	PVS	37	2	7

Abréviations : P : patient, M : masculin, F : féminin, m : mois, MA : mutisme akinétique, PVS : permanent végétative state, GCS : Glasgow coma scale, GOS : Glasgow outcome scale, WHIM : Wessex Head Injury Matrix

Tableau 21 : Les mesures des réponses électrophysiologiques

No	PEATC	PAELM	N100 lat/ ampl	MMN lat/ampl	P3vnf lat/ampl	P3vf lat/ampl
P01	1	1	92/2,1	227/1,9	375-507/5,5-6,3	366-410/8,9-7,4
P02	1	4	non	non	non	non
P04	2b	1	102/1,0	164,09		
P06	3	1	non	non	non	non
P07	1	4	non	non	non	non

6.2.2 Procédure

6.2.2.1 Conditions générales

Lors de l'étude bimodale, les patients ont été allongés dans la salle d'examen de TEP, la tête maintenue en position par une contention thermoplastique de deux cotés de la tête pour éliminer les mouvements de la tête. Les stimuli acoustiques étaient présentés binaural par mini-écouteurs de type walkman placés dans leurs oreilles de l'intensité de la stimulation de 65 dB HL.

Construction des stimuli novels :

Les stimuli vocaux ont été enregistrés pour chaque sujet utilisant CoolEdit (Syntrillium software). Le prénom a été enregistré par un locuteur familier du sujet (parent, compagnon, collègue de travail) sur un ton neutre. Un locuteur inconnu du sujet, du même sexe que le locuteur familier, a ensuite enregistré le prénom après l'avoir entendu dit par la personne familière, avec la consigne d'adopter un ton et un rythme comparable. Le stimulus « voix inconnue » a été découpé de sorte à présenter la même durée que le stimulus « voix familière ». La durée moyenne des stimuli était de 530 ms (min = 410 ms, max = 714 ms).

A partir du prénom dit par le locuteur familier, nous avons fabriqué un stimulus non vocal utilisant Matlab scientific programming software (The Mathworks) de la façon suivante : nous avons calculé la fréquence au barycentre du spectre en fréquence du stimulus vocal, nous avons rempli l'enveloppe du stimulus par cette fréquence centrale et deux de ses harmoniques. Nous avons ainsi obtenu un stimulus présentant des caractéristiques physiques très proches de celles du stimulus vocal « voix familière », ne présentant plus les caractéristiques d'un stimulus vocal, et dans lequel on n'«entend» plus le prénom.

6.2.2.2 Conditions de stimulation

Lors de cette étude, nous avons enregistré simultanément les réponses des potentiels évoqués cognitifs et le débit sanguin cérébral. Pour cette étude dite bimodale, nous avons été obligés de modifier notre protocole de stimulation selon les conditions spécifiques de la technique TEP mais le protocole restait le protocole oddball passif.

Pour les PET, nous avons utilisé le paradigme dit de « différence » ou « bloc design ». La faible qualité statistique des images de DSCr en TEP impose de répéter plusieurs fois la même tâche chez un même sujet, mais compte tenu des contraintes inhérentes à la TEP (dosimétrie, durée totale de l'examen), un maximum de 16 injections du radio ligand peut être réalisé. Le nombre de répétitions possibles par une condition est habituellement 4. Dans notre tâche emboîtée, nous avons été limités à 4 conditions. Nous nous sommes surtout intéressés aux

régions corticales liées au traitement de la déviance de la durée, à la réponse au propre prénom du sujet et à la réponse liée à la familiarité de la voix.

Les stimulations

Les 4 différents stimuli : standards, déviants et 2 novels (propre prénom du sujet dit par la voix familière et non familière) ont été utilisés. Les stimuli ont été présentés dans 4 conditions différentes (blocs) : S, SD, SDVF, SDVNF.

La proportion des stimuli dans chaque condition expérimentale a été la même lors de l'étude bimodale chez les sujets sains (Voir Chapitre V) et elle est montrée dans le Tableau 22.

Tableau 22 : Probabilité des stimuli dans les conditions expérimentales

Condition expérimentale	Proportion des stimuli dans la condition			
	Standard	Déviant	PPVNF	PPVF
S	1			
SD	0.86	0.14		
SDNFV	0.82	0.14	0.04	
SDFV	0.82	0.14		0.04

S: son standard, 800 Hz, durée 75 ms

D: son déviant, 800 Hz, durée 35 ms

PPVNF: propre prénom du sujet dit par la voix non familière

PPVF : propre prénom du sujet dit par la voix familière

Chaque condition a été répétée 4 fois, soit un total de 16 conditions. L'ordre des conditions a été randomisé. L'ordre des stimuli dans chaque condition a aussi été randomisé.

L'enregistrement simultané d'EEG et le DSCr a été réalisé. Il a fallu, que la tâche et l'enregistrement aient été bien coordonnés. La tâche a débuté avant l'enregistrement pour mesurer à coup sûr une augmentation de radioactivité dans le cerveau au moment où l'eau marquée a atteint le cerveau. La stimulation et l'enregistrement d'EEG ont commencé environ une minute avant l'enregistrement du DSCr et ont duré 4 minutes. Dans les conditions SDVF et SDVNF, aucun stimulus vocal n'a été présenté pendant la première minute, ainsi aucun stimulus novel n'apparaît avant l'enregistrement du DSCr.

6.2.2.3 Conditions de l'enregistrement

6.2.2.3.1 L'enregistrement TEP au $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$

Le tomographe utilisé a été la caméra Siemens HR + du CERMEP, qui a permis l'acquisition simultanée de 63 coupes jointives de 2,42 mm d'épaisseur avec une résolution spatiale de 4 mm. Le DSCr a été étudié par l'eau marquée à l'oxygène 15 : $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$, qui a été produit au CERMEP grâce à un cyclotron IBA 18/9, accélérant un faisceau de deutons qui a réalisé la réaction nucléaire $^{14}\text{N}(d, n)^{15}\text{O}$ et produit de l'oxygène 15, gazeux. La période très courte de l'isotope a imposé une production continue. L'oxygène 15 a alors été acheminé vers la salle de la caméra TEP pour générer l'eau radioactive, par combinaison avec de l'hydrogène. Cette radiosynthèse a été gérée par un automate injecteur d'eau semi – industriel. Cet injecteur a combiné l'oxygène radioactif et l'hydrogène sur un catalyseur platine à 200 ° C, et a fait passer l'eau radioactive obtenue par dialyse dans un flux de soluté NaCl 0,9 % stérile et injectable à l'homme. La continuité de la production d'oxygène a permis de réaliser les injections de radioactivité calibrée de façon répétée, toutes les 10 minutes.

La préparation du sujet a comporté la pose d'une voie veineuse périphérique placée dans une veine du bras gauche du sujet pour permettre l'injection du radio ligand. Pour chaque acquisition, une injection en bolus de 330 MBq a été réalisée. L'intervalle entre deux injections consécutives a été 10 – 11 minutes. Pendant cet intervalle, l'activité de $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$ dans le cerveau a descendu vers le niveau basal. Le bolus d'environ 10 – 20 ml de soluté NaCl 0,9 % stérile a été administré au sujet pendant 50 seconds. Après l'injection de $[^{15}\text{O}]\text{H}_2\text{O}$, au moment où elle a atteint les artères carotidiennes, l'enregistrement des annihilations a commencé. Les données de radioactivité émise par l'oxygène 15 ont été collectées en 3D sur une durée de 60 secondes. Ces acquisitions ont été reconstruites par rétro – projections filtrées et fournissent un volume statique de 128 x 128 voxels sur 63 coupes intégrant la distribution spatiale de l'eau marquée pendant 60 seconds de stimulation.

6.2.2.3.2 L'enregistrement de l'EEG

L'appareil utilisé, le montage des électrodes sur le scalp, l'acquisition, l'amplification, le filtrage, le traitement du signal, le moyennage et le rejet des artefacts étaient les mêmes que ceux utilisés chez les sujets sains lors de l'étude des potentiels évoqués (Voir Chapitre III).

6.2.2.4 Méthode d'analyse des données

6.2.2.4.1 Méthode d'analyse des données TEP

Dans un premier temps, les données acquises par la caméra à positions ont été corrigées. Les cartes de DSCr de chaque individu dans chaque condition ont été ensuite normalisées, c'est – à – dire que leur valeur moyenne a été rapportée à une valeur fixe. Les données d'activation TEP ont été exploitées sur le plan individuel. Ensuite, la normalisation spatiale, c'est – à – dire du cerveau de référence et de l'algorithme de déformation, a permis d'aligner au mieux les données de chaque individu sur celui – ci. Cette transformation a été effectuée par le logiciel d'analyse des données SPM (Statistical Parametric Mapping). L'analyse statistique du protocole d'activation TEP a été ensuite assez simple. La significativité statistique de ces résultats a été analysée par l'analyse de la variance (ANOVA) sur la valeur de chaque voxel du volume commun. Les résultats ont apparus sous forme de cartes représentant les zones cérébrales activées en fonction du degré de signification statistique de la variation du DSCr ainsi que leur localisation anatomique dans l'espace stéréotaxique défini pour un cerveau standardisé fourni par le Consortium ICBM (International Consortium for Brain Mapping) unanimement utilisé par la communauté des neuro-imageurs. Ce standard est conforme à la convention de repérage défini dans l'atlas de Talairach et Tournoux.

Ensuite, l'analyse des données a été réalisée par la méthode catégorielle qui consiste à comparer les images réalisées en conditions contrôlées à des images réalisées en conditions d'étude. Les cartes de DSCr de chaque individu dans chaque condition ont été obtenues. Ensuite, les données d'activation TEP obtenues sur le plan individuel ont été comparées à l'ensemble du groupe des sujets sains (témoins) de l'étude précédente (Chapitre V).

Ces contrastes nous ont permis de montrer des aires qui sont activées chez les sujets sains et qui ne sont pas activées chez les patients. Il s'agit donc des aires avec une diminution de l'activation chez les patients par rapport aux sujets sains.

Les contrastes suivants ont été réalisés pour chaque patient: (t -témoins, p-patient)

Les contrastes

$(SD_t - S_t) - (SD_p - S_p)$

$(SDV_{Nt} - SD_t) - (SDV_{Np} - SD_p)$

$(SDV_{ft} - SDV_{Nft}) - (SDV_{fp} - SD_p)$

Les processus cognitifs

= la différence entre le traitement de la durée chez les sujets sains et un patient

= la différence entre le traitement du propre prénom du sujet chez les sujets sains et un patient

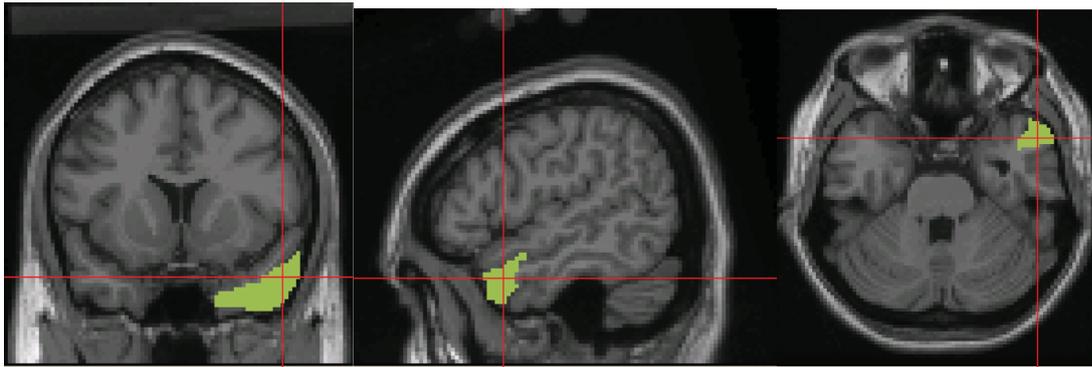
= la différence entre le traitement de la familiarité de la voix chez les sujets sains et un patient

La comparaison des cartes de débit sanguin cérébral entre les sujets sains et le patient sera réalisée dans un premier temps dans les zones d'intérêt. Dans notre étude, une pathologie anatomique (une atrophie du cerveau, les lésions axonales diffuses) chez nos patients pourrait influencer la réalisation d'une normalisation spatiale précise des cartes du DSCr sur un cerveau de référence. Il faut donc considérer les aires d'activations cérébrales chez les patients avec une certaine prudence. Ainsi, les zones d'intérêt dans notre cas représentent les régions anatomiques entières où se trouvaient les aires d'activation chez les sujets sains. (Par exemple si l'activation se trouvait dans le gyrus temporal supérieur, le gyrus supérieur entier est considéré comme la zone d'intérêt).

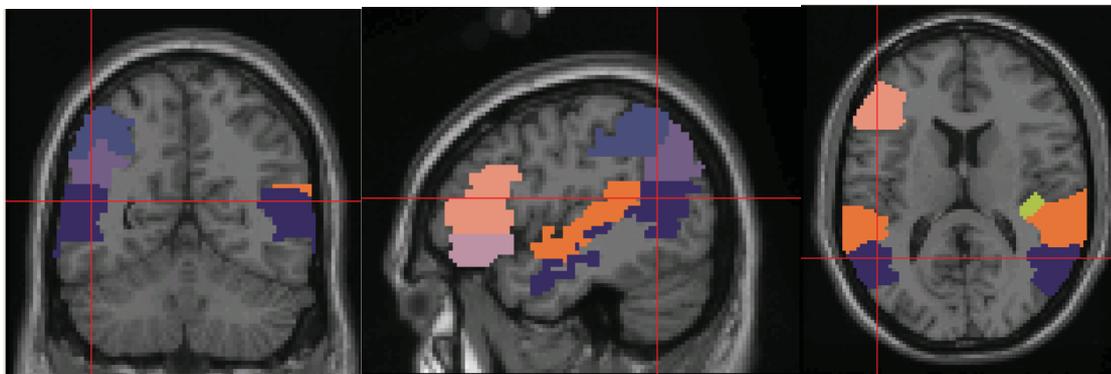
Dans un deuxième temps, nous nous intéresserons aux différences dans le cerveau entier.

Les images suivantes présentent les zones d'intérêt pour chaque contraste

Les zones d'intérêt pour le traitement de la différence de la durée- le pole du lobe temporal droit



Les zones d'intérêt pour le traitement du propre prénom du sujet – le gyrus temporal transversal droit, le gyrus temporal médian gauche et droit, la jonction temporo – pariétale droite, le hippocampe droit et le gyrus frontal inférieur gauche



Les zones d'intérêt pour le traitement de la familiarité de la voix- le gyrus frontal inférieur gauche

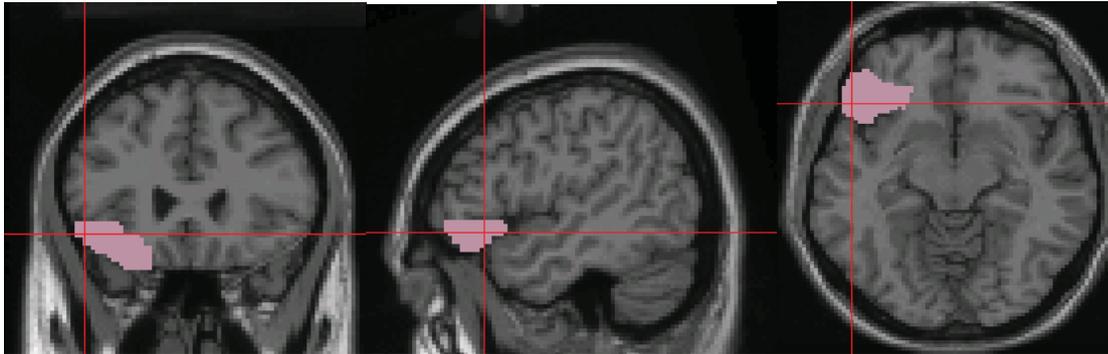


Figure 22 : Les zones d'intérêt pour chaque contraste

Les aires de non activation cérébrale d'un patient par rapport aux sujets sains seront présentées sur les cartes obtenues avec le logiciel SPM avec le seuil de significativité $p = 0,001$ non corrigé. Pour chaque patient nous montrerons les cartes statistiques projetées sur la vue antérieure, latérale et postérieure de l'image IRM de MNI modèle.

La valeur statistique « z », les coordonnées des régions corticales non activées basées sur les coordonnées de l'atlas de Talairach et Tournoux et les structures anatomiques pour chaque aire non activée seront présentées dans le tableau pour chaque contraste et chaque patient.

6.2.2.4.2 Méthode d'analyse des données des potentiels évoqués

Le traitement du signal, le moyennage et le rejet des artefacts étaient les mêmes que ceux utilisés chez les patients inconscients lors de l'étude des potentiels évoqués (Voir Chapitre IV).

Quelques spécificités de traitement des réponses électrophysiologiques étaient présentes pendant l'enregistrement du DSCr

Nous avons étudié les courbes moyennes des potentiels obtenus sur le plan individuel pour chaque patient dans chaque condition. Pour chaque sujet, nous n'avons analysé que les réponses enregistrées pendant l'enregistrement du DSCr. Finalement, 4 périodes d'environ 1 minute chacune pour chaque condition (S, SD, SDVNF, SDVF) ont été analysées. Ceci fait 400 stimuli environ pour chaque condition. Dans la condition SD, 56 sur 400 stimuli étaient

déviants et dans les conditions SDVF ou SDVNF, 16 sur 400 stimuli étaient novels pour chaque type de stimulus novel.

Parallèlement à l'analyse des données du débit sanguin cérébral, nous avons pratiqué l'analyse des données des PEC. En effet, nous nous sommes intéressés au traitement de la déviance de la durée, du propre prénom du sujet et de la familiarité de la voix disant le propre prénom du sujet.

La MMN

Les réponses électrophysiologiques ont été étudiées à partir des courbes moyennes de potentiels obtenus pour les électrodes médianes (Fz, Cz, Pz) et mastoïdes (Ma1, Ma2). Les réponses aux stimuli standards et déviants et leur différence (la MMN) obtenues en comparaison intra-bloc SD ont été étudiées. (Voir chapitre V pour comprendre intra bloc comparaison)

Environ 30 à 40 stimuli ont été moyennés pour chaque type de stimulus et pour chaque patient. Les courbes des potentiels seront présentées en Fz. Si pour le sujet, les réponses ont été obtenues, le tableau des mesures des latences et des amplitudes sera alors rajouté.

La figure commune sera faite pour N1 std (en bleu), N1 déviante (en turquoise) et pour la MMN (en rouge) mesurées en Fz. Les lignes épaisses représentent les courbes des potentiels. Les lignes fines représentent les résultats statistiques du test de Kruskal-Wallis. Deuxième niveau de ce test (plus éloigné de la ligne de base) représente la probabilité $p < 0.01$.

En cas de présence de pics, leurs mesures seront présentées dans un tableau.

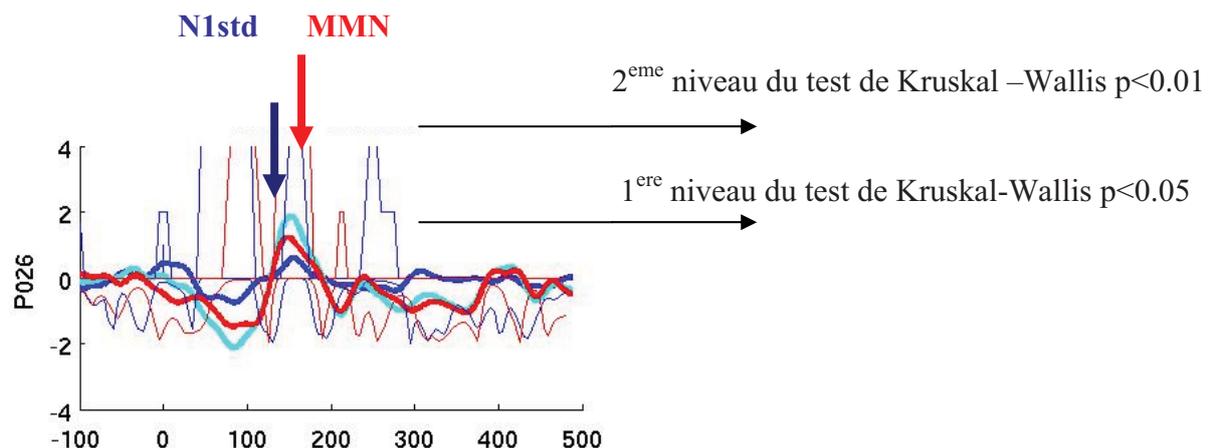


Figure 23: Réponse aux stimulations standards (en bleu), déviants (en turquoise) et onde de différence (en rouge), les résultats du test Kruskal Wallis pour l'onde N1 (en bleu fin) et la MMN (en rouge fin)

Le traitement des stimuli novels : PP VF et PP VNF

Les réponses électrophysiologiques au PP ont été étudiées à partir des courbes moyennes de potentiels obtenus pour les électrodes médianes (Fz, Cz, Pz) et les électrodes C3 et C4.

Entre 10 et 13 stimuli ont été moyennés pour chaque type de stimulus et pour chaque patient.

Dans cette étude, nous ne nous sommes intéressés qu'aux ondes P3 VF ou P3 VNF.

Les résultats du traitement électrophysiologique du propre prénom (en vert) seront présentés sur une carte de 5 électrodes (Fz, Cz, Pz, C3, C4). La ligne (en violet) représente les résultats statistiques du test de Wilcoxon. Quand elles touchent la ligne de base, elles représentent la probabilité $p < 0.01$. Si la réponse est présente, la mesure de la P3 (la latence et l'amplitude) en Pz sera présentée dans un tableau.

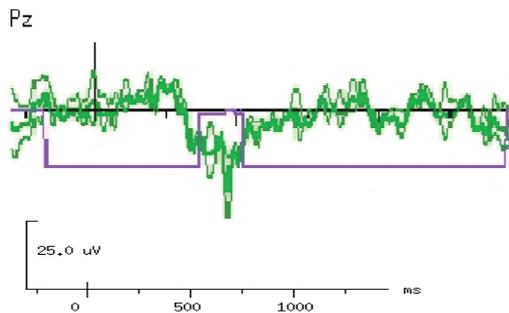
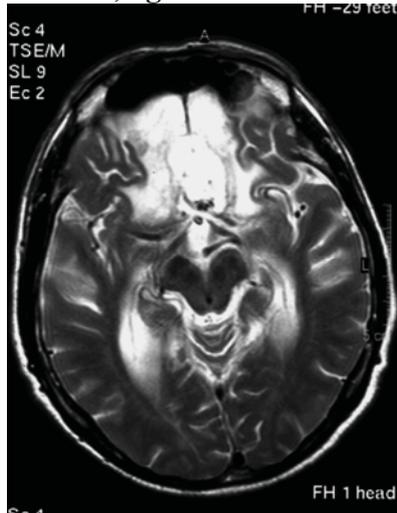


Figure 24 : Réponse au PP VF (en vert) et résultats du test de Wilcoxon (en violet)

6.3 Résultats

Pour chaque patient, nous présenterons ici séparément l'histoire de la maladie, la description de la lésion anatomique selon les résultats de l'imagerie cérébrale (soit l'IRM soit le scanner cérébral) et la classification des états cliniques au moment de l'enregistrement des PEC et TEP.

Pat P01, âgé de 50 ans



Histoire actuelle : Il a présenté des céphalées brutales et intenses ainsi qu'une perte de connaissance (suite à une hémorragie méningée, une inondation tétra ventriculaire et un hématome frontal bilatéral).

La dérivation ventriculaire antérieure a été mise en place.

Une artériographie a mis en évidence un anévrysme de la communicante antérieure.

Il a bénéficié d'une embolisation durant laquelle un spasme artériel a été observé dans le territoire de la sylvienne gauche.

Le patient a retrouvé un état d'éveil sous normal avec ouverture spontanée des yeux et suivi du regard, avec un état tétraplégique et même une décérébration bilatérale.

L'état clinique a évolué ultérieurement vers un mutisme akinétique.

La MRI cérébrale montrait des lésions séquellaires, rétractiles, systématisées à la totalité du territoire des deux artères cérébrales antérieures. Les lésions comportent les $\frac{3}{4}$ antérieurs des faces internes des deux hémisphères cérébraux, le corps calleux, dont seul le splénium est relativement respecté, et une atrophie des structures de la fosse cérébrale.

Données du bilan clinique à l'admission : GCS 3

Evaluation clinique 6 ans après le début des troubles : Mutisme akinétique

Caractéristiques du bilan électrophysiologique réalisé la 6^e année :

PEATC : les réponses auditives du tronc cérébral sont normales.

PEALM : les réponses corticales primaires sont normales.

PES : une amplitude faible des réponses frontales surtout après stimulation du nerf médian gauche.

La composante N1std est présente, la MMN est présente.

La composante P3 vf est présente et la vnf absente.

Nom	No	N1 std		MMN		P 3 vf	
		lat ms	ampl uV	lat ms	ampl uV	lat ms	ampl uV
DL	P01	92	2,1	227	1,9	366/410	8,9/7,4

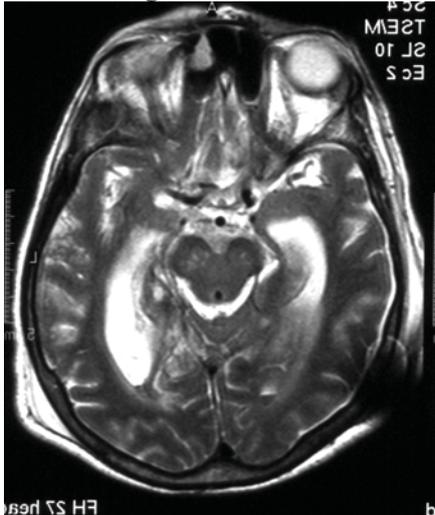
6 ans après le début des troubles

L'évaluation du point de vue neurologique : le tableau neurologique reste sévère avec une quadriparesie grave

Evaluation du point de vue neuropsychologique : le patient est conscient, il est bien orienté dans le temps et dans l'espace, il adopte un code de communication oui/non par fermeture des yeux, un grand hiatus entre ses difficultés d'expression et ses facultés de compréhension.

Evaluation du point de vue fonctionnel : WHIM 52 GOS 3

Pat P04, âgée de 71 ans



Histoire actuelle : Elle a présentée un coma brutal sans prodromes suite à une hémorragie tetra ventriculaire avec une dilatation triventriculaire. La dérivation ventriculaire a été mise en place. Une artériographie cérébrale a montré un anévrysme de la bifurcation du tronc basilaire qui a été embolisé.

La patiente restait sans spontanéité évoquant un mutisme akinétique avec ouverture inconstante des yeux, elle a cligné à la menace.

L'IRM cérébrale a montré des lésions de la région mésencéphalique supérieure droite et des deux noyaux caudés ainsi que de la partie postérieure du corps calleux

Données du bilan clinique à l'admission : GCS 3

Evaluation clinique 4 mois après le début des troubles : Mutisme akinétique

Caractéristiques du bilan électrophysiologique réalisé :

PEATC : les réponses auditives du tronc cérébral sont retardées de façon bilatérale, témoignant d'un dysfonctionnement du troc cérébral modéré du niveau bulbo - protubérentiel

PEALM : les réponses corticales primaires sont normales témoignant d'une excellente activité corticale

La composante N1std est présente, la MMN est présente.

La composante P3 vf est présente.

Nom	No	N1std		MMN		P 3 VNF		P 3 VF	
		lat ms	ampl uV	lat ms	ampl uV	lat ms	ampl uV	lat ms	ampl uV
VG	P04	102	1,0	164	0,9				

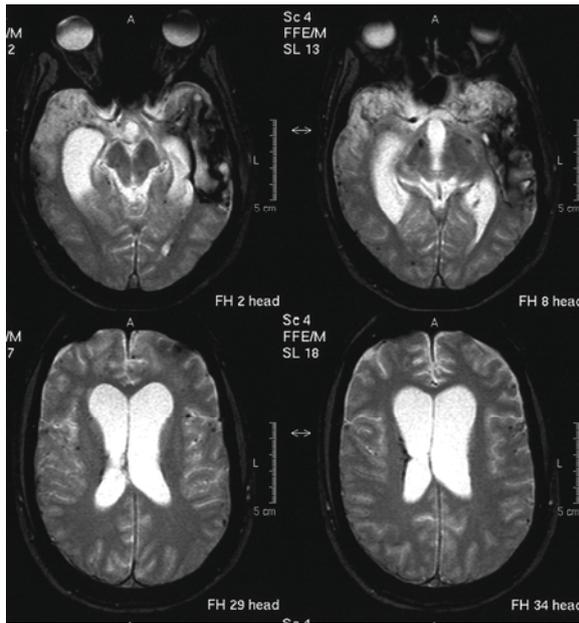
4 mois après le début des troubles

Evaluation du point de vue neurologique : le tableau neurologique reste sévère sans motricité spontanée, avec un déficit moteur quasi – complet bilatéral, les pupilles réactives, ouverture des yeux

Evaluation du point de vue neuropsychologique :, elle a cligné à la menace et suivi du regard absence de réactivité à la douleur, absence de perceptivité

Evaluation du point de vue fonctionnel : WHIM 7 GOS 3

Pat P06, âgé de 21 ans



Histoire actuelle :

Il a été victime d'un traumatisme crânien grave d'un accident de la voie public, le patient présentait un GCS 7 avec mydriase gauche aréactive. Il a été intubé et ventilé sur place et muté aux urgences, où il présentait le GCS 3 avec une mydriase aréactive à gauche.

Le scanner cérébral initial a montré un œdème cérébral diffus, une hémorragie méningée prédominante dans la vallée sylvienne droite, une contusion basi frontale gauche ainsi qu'une pneumocéphalie, une fracture transversale de la base du crâne avec atteinte du canal optique gauche et de la fente sphénoïdale et une embarrure fronto temporal gauche. La pression intra crânienne est initialement mesurée à 40 mm de mercure, une dérivation ventriculaire externe est mise en place. Il était difficile de

maintenir une pression de perfusion cérébrale correcte malgré l'ensemble des thérapeutiques mises en œuvre, l'anti œdémateuse comprise.

L'IRM cérébrale de contrôle a montré des lésions axonales diffuses mésencéphaliques, dans la jonction entre la substance blanche et grise et corps calleux, des lésions hémorragiques punctiformes lenticulaires et thalamiques, une atrophie cérébrale avec une dilatation ventriculaire et une lésion post contusionnelle fronto – temporal gauche

Données du bilan clinique à l'admission : GCS 7

Evaluation clinique 30 mois après le début des troubles :

Caractéristiques du bilan électrophysiologique réalisé le 30^e mois :

PEATC : les composantes mésencéphaliques sont très hypo voltées témoignant d'un dysfonctionnement du tronc cérébral

PEALM : normaux

La composante N1std est absente, la MMN est absente.

Les composantes P3 vnf et vf sont absentes.

Nom	No	N1std		MMN		P 3 VNF		P3 VF	
		lat ms	ampl uV	lat ms	ampl uV	lat ms	ampl uV	lat ms	ampl.uV
TG	P06	non		non		non		non	

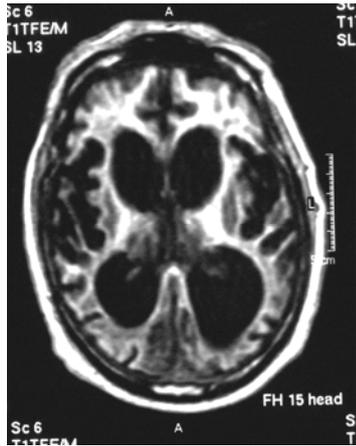
30 mois après le début des troubles

Evaluation du point de vue neurologique : On trouve une hypertonie diffuse touchant les 4 membres, l'atteinte du nerf III gauche, parfois un mouvement d'élévation du membre supérieur gauche catatonique. Le patient se gratte le menton.

Evaluation du point de vue neuropsychologique : suivi de regard par intermittence, pas de fermeture des yeux à la demande, aucune motricité à la demande

Evaluation du point de vue fonctionnel : WHIM 7 GOS 2 peut être une étape transitoire entre l'état végétatif et hyporelationnel – une dépendance totale

Pat MG, P 02, âgé de 69 ans



Histoire actuelle : Il a présenté un arrêt cardio respiratoire difficilement récupéré. Il n'est pas sorti du coma.

Histoire actuelle : Le patient est âgé de 43 ans. Un coma postanoxique est survenu dans le contexte d'un accident de la voie publique responsable d'un arrêt cardio respiratoire.

L'IRM cérébrale a montré une atrophie cérébrale diffuse massive, un élargissement vraisemblablement passif du système ventriculaire et une hydrocéphalie.

Données du bilan clinique à l'admission : GCS 3

Evaluation clinique 28 mois après le début des troubles : Etat végétatif permanent

Caractéristiques du bilan électrophysiologique réalisé le 28^e mois

PEATC : les réponses auditives du tronc cérébral sont normales

PEALM : les réponses corticales primaires sont absentes, les PES du nerf médian sont absents.

La composante N1std est absente, la MMN est absente.

Les composantes P3 VNF et VF sont absentes.

Nom	No	N1std		MMN		P 3 VNF		P3 VF	
		lat ms	ampl uV	lat ms	ampl uV	lat ms	ampl uV	lat ms	ampl.uV
MG	P02	non		non		non		non	

28 M après le début des troubles

Evaluation du point de vue neurologique : On observe une hypertonie diffuse touchant les 4 membres. Les pupilles sont réactives. On observe une réaction de décérébration.

Evaluation du point de vue neuropsychologique : absence de perceptivité, ouverture aléatoire des yeux, absence de clignement à la menace,

Evaluation du point de vue fonctionnel : WHIM 7/11 GOS 2 état végétatif – une dépendance totale

Pat BS, P07, âgé de 43 ans

Histoire actuelle : Le patient est âgé de 43 ans. Un coma postanoxique est survenu dans le contexte d'un accident de la voie publique responsable d'un arrêt cardio respiratoire.

Données du bilan clinique à l'admission : GCS 3

Evaluation clinique 37 mois le début des troubles : Etat végétatif permanent

Caractéristiques du bilan électrophysiologique réalisé le 37^e mois :

PEATC : les réponses auditives du tronc cérébral sont normales

PEALM : les réponses corticales primaires sont absentes, les PES du nerf médian sont absents

La composante 100 est absente, la MMN est absente.

Lescomposantes P3 VNF et VF sont absentes.

Nom	No	N1std		MMN		P 3 VNF		P3 VF	
		lat ms	ampl uV	lat ms	ampl uV	lat ms	ampl uV	lat ms	ampl.uV
BS	07	non		non		non		douteuse	

37 M après le début des troubles

Evaluation du point de vue neurologique : On observe une hypertonie diffuse touchant les 4 membres. Les pupilles sont réactives.

Evaluation du point de vue neuropsychologique : absence de toute communication, aucune accroche du regard, pas de réactivité spécifique, ouverture aléatoire des yeux, absence de clignement à la menace

Evaluation du point de vue fonctionnel : WHIM 7 GOS 2 état végétatif – une dépendance totale

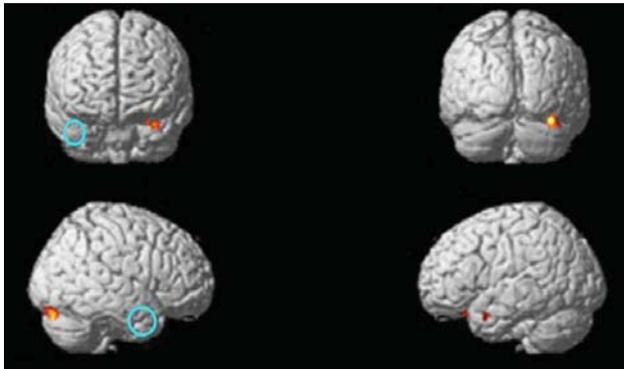
6.3.1 Lés résultats de débit sanguin cérébral

Nous présenterons ici séparément, pour chaque patient, les cartes des aires non activées chez les patients dans le cerveau entier, la description des activation pour chaque contraste et le tableau avec la valeur statistique « z », les coordonnées des régions basées sur les coordonnées de l'atlas de Talairach et Tournoux et les structures anatomiques pour chaque aire non activée, pour chaque contraste et chaque patient.

Les résultats TEP selon les contrastes réalisés pour le patient P01

(SDt – St) – (SD P01 – S P01)

Contraste MMN



Contraste MMN :

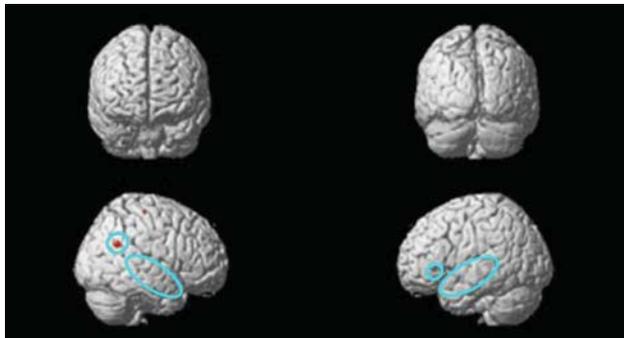
Zone d'intérêt : Le pôle du lobe temporal droit a été activé comme chez les sujets sains.

Le reste du cerveau : Le gyrus frontal inférieur gauche, le pôle du lobe temporal gauche, le cervelet droit et le pallidum droit n'ont pas été activés.

Le volume total des aires non activées est de 2,06 cm³.

(SDVNft – SDt) - (SDVNF P01 – SD P01)

Contraste PP

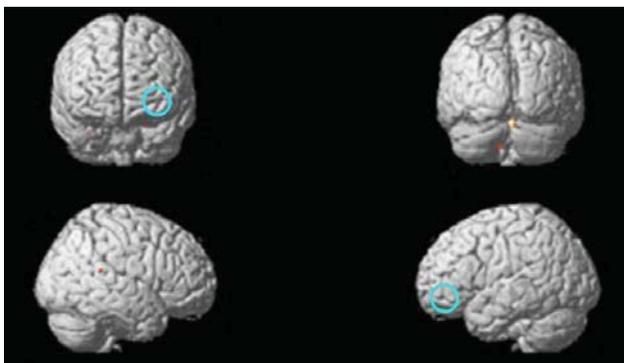


Contraste PP :

Zone d'intérêt : Contrairement au traitement de ce contraste chez les sujets sains, deux aires n'ont pas été activées: l'hippocampe droit et la jonction temporo-pariétale droite. Les autres aires ont été activées.

Le reste du cerveau : Le gyrus frontal inférieur droit, le thalamus droit, le mésencéphale droit, l'hippocampe, le gyrus temporal inférieur gauche et le gyrus post central droit n'ont pas été activés. Le volume total des aires non activées est de 2,06 cm³.

(SDVft – SDVNft) – (SDVF P01 – SDVNF P01) Contraste VF



Contraste VF :

Zone d'intérêt : Le gyrus frontal inférieur gauche a été activé comme chez les sujets sains.

Le reste du cerveau : Le cervelet droit et gauche, le gyrus temporal supérieur droit et l'hippocampe droit et gauche n'ont pas été activés. Le volume total des aires non activées est de 0,54 cm³.

Les zones d'intérêt où se trouvaient les activations chez les sujets sains, pour le contraste correspondant, sont approximativement entourées en turquoise. Les aires en rouge représentent les aires non activées chez ce patient.

Figure 25 : La cartographie cérébrale des aires non activées selon le contraste réalisé pour le patient P01

Le tableau 23 montre les aires cérébrales non activées chez ce patient par rapport aux sujets sains, leurs coordonnées de Talairach, le nombre de cluster et leur volume locale (pour chaque zone) et totale (pour chaque contraste).

Tableau 23 : Les structures anatomiques non activées, leurs coordonnées de Talairach, le nombre de cluster et leur volume local et total pour le patient P01

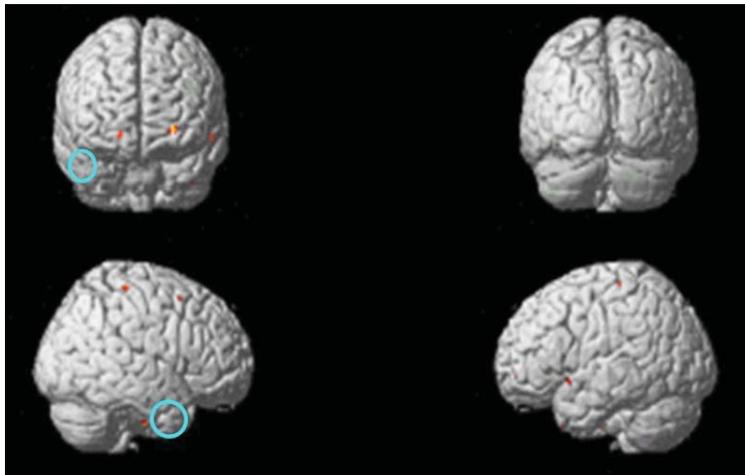
Contraste	Structure	Coté	x	y	z	Cluster	Z score	Vloc hypo DSCr (mm3)	Vtot hypo DSCr (mm3)	Vtot hypo DSCr (cm3)
MMN	Pôle du lobe temporal	G	-36	2	-26	94	4.11	752	2056	2.06
	Gyrus frontal inférieur	G	-28	28	-26	30	3.71	240		
	Cerebellum	D	36	-82	-24	115	3.62	920		
	Pallidum	D	28	-6	0	18	3.4	144		
PP	Gyrus frontal inférieur	D	36	20	14	52	3.93	416	2056	2.06
	Thalamus	D	10	-10	4	101	3.9	808		
	Mesecephalon	D	6	-12	-20		3.48			
	Hippocampe	D	34	-36	2	42	3.88	336		
	Gyrus frontal inférieur	G	-42	-18	-22	34	3.87	272		
	Gyrus postcentral	D	54	-24	64	13	3.49	104		
VF	Gyrus angulaire	D	44	-56	26	15	3.33	120	544	0.54
	Cerebellum-vermis	D	4	-80	-22	22	3.61	176		
	Gyrus temporal supérieur	D	74	-40	18	14	3.48	112		
	Hippocampe	G	-28	-18	-24	8	3.35	64		
	Hippocampe	D	32	-12	-18	15	3.35	120		
	Cerebellum	G	-28	-54	-42	9	3.31	72		

Vloc: volume locale, Vtot: volume totale, DSCr : le débit sanguin cérébral

Les résultats TEP selon les contrastes réalisés pour le patient P04

(SDt – St) – (SD P04 – S P04)

Contraste MMN

**Contraste MMN :**

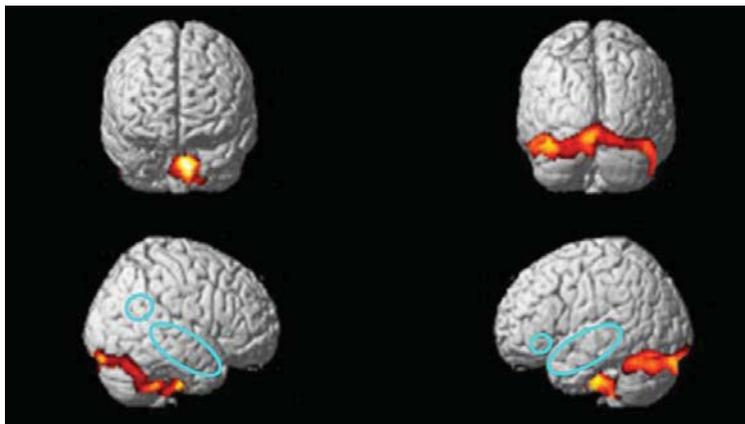
Zone d'intérêt : Le pôle du lobe temporal droit a été activé comme chez les sujets sains.

Le reste du cerveau : Le pôle du lobe temporal gauche, le gyrus postcentral droit, le para hippocampe droit, le gyrus frontal supérieur gauche et le gyrus frontal médian droit n'ont pas été activés.

Le volume total des aires non activées est de 0,72 cm³.

(SDVNFt – SDt) - (SDVNF P04 – SD P04)

Contraste PP

**Contraste PP**

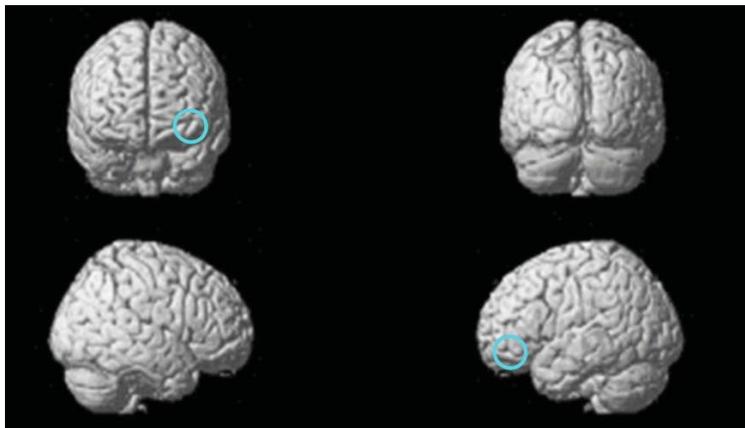
Zone d'intérêt : Des aires liées au traitement de ce contraste chez les sujets sains ont toutes été activées.

Le reste du cerveau : Le pont gauche et le cervelet gauche et droit n'ont pas été activés.

Le volume total des aires non activées est de 41,82 cm³.

(SDVf – SDVNFt) – (SDVf P04 – SDVNF P04)

Contraste VF

**Contraste VF**

Zone d'intérêt : Le gyrus frontal inférieur gauche a été activé comme chez les sujets sains.

Le reste du cerveau : Le gyrus angulaire droit n'a pas été activé.

Le volume total des aires non activées est de 0,1 cm³.

Les zones d'intérêt où se trouvaient les activations chez les sujets sains, pour le contraste correspondant, sont approximativement entourées en turquoise. Les aires en rouge représentent les aires non activées chez ce patient.

Figure 26 : La cartographie cérébrale des aires non activées selon le contraste réalisé pour le patient P04

Le tableau 24 montre les aires cérébrales non activées chez ce patient par rapport aux sujets sains, leurs coordonnées de Talairach, le nombre de cluster et leur volume local (pour chaque zone) et total (pour chaque contraste).

Tableau 24 : Les structures anatomiques non activées, leurs coordonnées de Talairach, le nombre de cluster et leur volume local et total pour le patient P04

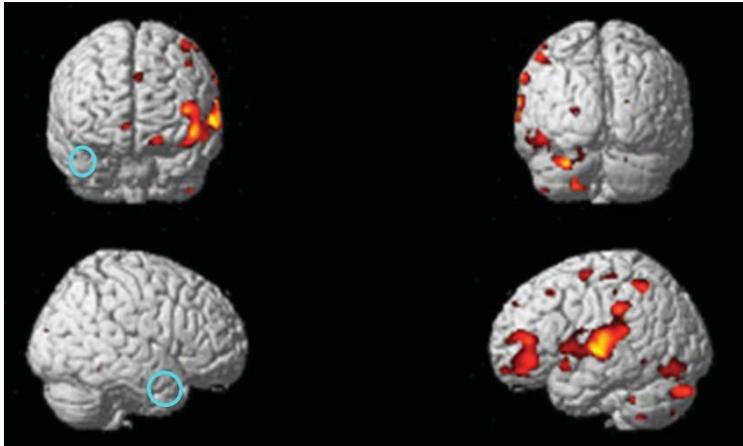
Contraste	Structure	Coté	x	y	z	Cluster	Z score	Vloc hypoDSCr (mm3)	Vtot hypoDSCr (mm3)	Vtot hypoDSCr (cm3)
MMN	Gyrus post central, supramarginal	D	54	-30	64	34	3,81	272	720	0,72
	Gyrus parahippocampique	D	26	-16	-44	25	3,55	200		
	Gyrus frontal supérieur	G	-26	50	-2	26	3,49	208		
	Pole du lobe temporal	G	-58	12	-8	5	3,47	40		
	Gyrus frontal médian	D	50	14	56		3,4			
PP	Pons	G	-4	-20	-38	1250	6,15	10000	41816	41,82
	Cerebellum	G	-4	-82	-26		4,27			
	Cerebellum	D	26	-38	-46	3977	4,73	31816		
VNF	Gyrus angulaire	D	28	-42	50	13	3,31	104	104	0,10

Vloc: volume locale, Vtot: volume totale, DSCr : le débit sanguin cérébral

Les résultats TEP selon les contrastes réalisés pour le patient P06

(SDt – St) – (SD P06 – S P06)

Contraste MMN

***Contraste MMN :***

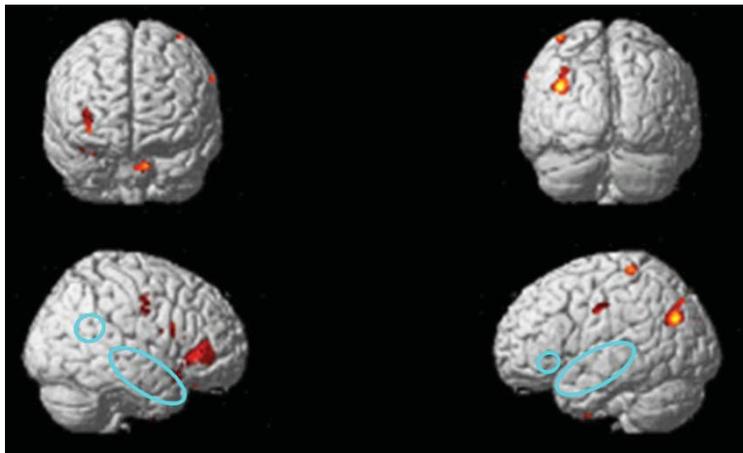
Zone d'intérêt : Le pôle du lobe temporal droit a été activé.

Le reste du cerveau : Les gyrus frontaux supérieur, médian et inférieur gauche, le gyrus temporal supérieur gauche et le gyrus temporal inférieur droit, le lobe occipital gauche, le gyrus angulaire, les gyrus postcentral et précentral gauche, le cervelet gauche, le pont gauche et l'amygdale gauche n'ont pas été activés.

Le volume total des aires non activées est de 32,14 cm³.

(SDVNFt – SDt) – (SDVNF P06 – SD P06)

Contraste PP

***Contraste PP :***

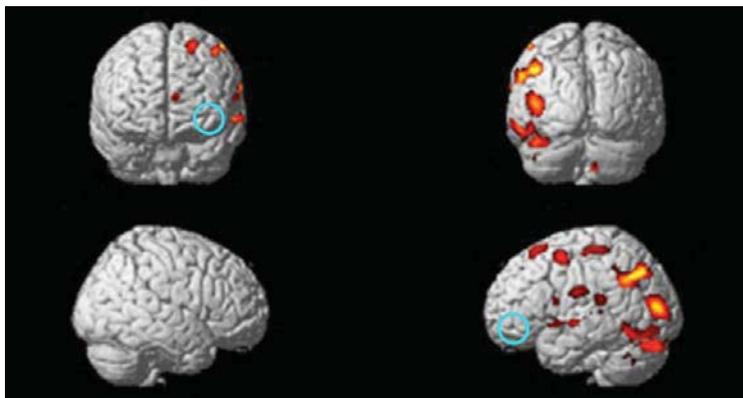
Zone d'intérêt : Des aires liées au traitement de ce contraste chez les sujets sains ont toutes été activées.

Le reste du cerveau : Le gyrus frontal inférieur droit, les gyrus précentral et postcentral gauche, le lobe occipital gauche et droit et le pont gauche n'ont pas été activés.

Le volume total des aires non activées est de 7,67 cm³.

(SDVf – SDVNFt) – (SDVf P06 – SDVNF P06)

Contraste VF

***Contraste VF :***

Zone d'intérêt : Le gyrus frontal inférieur gauche a été activé comme chez les sujets sains.

Le reste du cerveau : Le gyrus frontal supérieur gauche, les gyrus temporaux supérieur, médian et inférieur gauche, le gyrus angulaire gauche, les gyrus postcentral et précentral gauche, le gyrus lingual gauche et droit, le cervelet droit, le mésencéphale gauche et le thalamus droit n'ont pas été activés.

Le volume total des aires non activées est

de 22,32 cm³.

Les zones d'intérêt où se trouvaient les activations chez les sujets sains, pour le contraste correspondant, sont approximativement entourées en turquoise. Les aires en rouge représentent les aires non activées chez ce patient.

Figure 27 : La cartographie cérébrale des aires non activées selon le contraste réalisé pour le patient P06

Le tableau 25 montre les aires cérébrales non activées chez ce patient par rapport aux sujets sains, leurs coordonnées de Talairach, le nombre de cluster et leur volume locale (pour chaque zone) et totale (pour chaque contraste).

Tableau 25 : Les structures anatomiques non activées, leurs coordonnées de Talairach, le nombre de cluster et leur volume local et total pour le patient P06

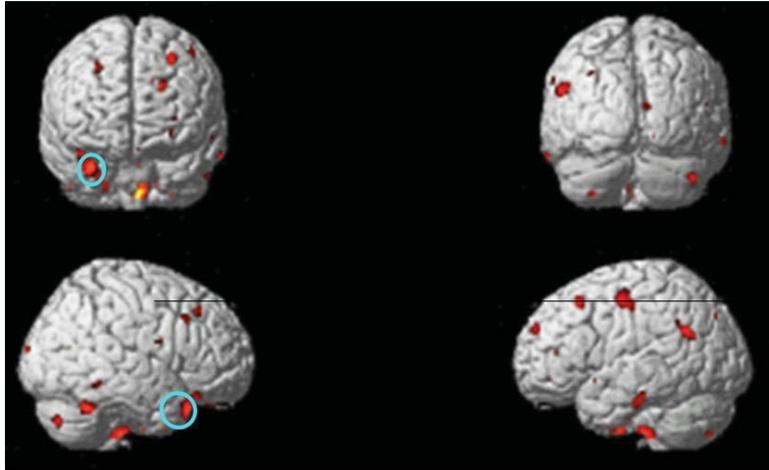
Contraste	Structure	Coté	x	y	z	Cluster	Z score	Vloc hypoDSCr (mm3)	Vtot hypoDSCr (mm3)	Vtot hypoDSCr (cm3)
MMN	Gyrus temporal supérieur	G	-68	-24	10	1611	5,42	12888	32144	32,14
	Gyrus angulaire	G	-52	-54	56	146	4,81	1168		
	Gyrus frontal supérieur	G	-18	18	40	212	4,76	1696		
	Gyrus temporal inférieur	D	44	-44	-12	88	4,67	704		
	Gyrus frontal inférieur	G	-50	46	-6	758	4,32	6064		
	Gyrus frontal médian	G	-44	54	12		3,86			
	Cerebellum	G	-32	-84	-32	405	4,28	3240		
	Amygdala	G	-28	0	-18	98	4,22	784		
	Gyrus occipital médian	G	-22	-80	8	71	4,13	568		
	Cerebellum	G	-20	-72	-50	95	4,09	760		
	Gyrus occipital inférieur	G	-46	-82	-14	181	4,02	1448		
	Cerebellum	G	-46	-52	-52	22	3,82	176		
	Gyrus frontal médian	G	-46	22	48	24	3,82	192		
	Pons	G	-4	-28	-24	67	3,8	536		
	Gyrus precentral	G	-40	-8	64	77	3,74	616		
	Frontal gyrus supérieur	G	-18	56	-14	72	3,73	576		
	Gyrus postcentral	G	-46	-28	62	28	3,43	224		
Cerebellum	G	-42	-44	-38	24	3,43	192			
Frontal gyrus supérieur	G	-4	48	36	29	3,41	232			
Gyrus postcentral	G	-40	-30	48	10	3,3	80			
PP	Frontal gyrus inférieur	D	40	36	-2	400	5,48	3200	7672	7,67
	Gyrus occipital médian	G	-36	-72	28	221	4,6	1768		
	Gyrus precentral	D	42	-10	40	83	4,42	664		
	Gyrus postcentral	G	-38	-38	68	54	4,32	432		
	Gyrus frontal inférieur	D	34	36	-28	33	4,18	264		
			42	18	-16	21	4,09	168		
	Gyrus postcentral	G	-64	-10	36	26	4,02	208		
			-66	-18	40		3,66			
Pons	G	-12	-18	-32	90	4,02	720			
Gyrus occipital lingual	D	16	-54	-4	31	3,7	248			
VF	Gyrus angulaire	G	-48	-74	44	674	7,04	5392	22320	22,32
			-60	-60	34		5,88			
			-62	-48	44		3,49			
	Gyrus occipital médian	G	-46	-88	10	358	6,66	2864		
	Gyrus postcentral	G	-68	-12	24	70	5,68	560		
	Cerebellum	G	-48	-82	-20	578	5,1	4624		
			-56	-72	-18		4,75			
	Gyrus temporal inférieur	G	-66	-58	-10		4,01			
	Gyrus temporal supérieur	G	-70	-36	18	44	4,38	352		
	Gyrus postcentral	G	-50	-36	62	125	4,17	1000		
	Gyrus précentral	G	-42	2	54	156	4,13	1248		
	Gyrus temporal médian	G	-68	-10	-4	99	4,12	792		
	Mesencephalon	G	-10	-26	-14	208	3,98	1664		
	Gyrus frontal supérieur	G	-22	22	62	136	3,97	1088		
	Gyrus lingual	G	-22	-70	-6	82	3,93	656		
Thalamus	D	18	-22	-2	37	3,92	296			
Cerebellum	D	10	-66	-48	34	3,86	272			
Gyrus lingual	D	4	-66	8	144	3,72	1152			
Gyrus frontal supérieur	G	-8	52	16	45	3,54	360			

Vloc: volume locale, *Vtot*: volume totale, *DSCr* : le débit sanguin cérébral

Les résultats TEP selon les contrastes réalisés pour le patient P02

(SDt – St) – (SD P02 – S P02)

Contraste MMN



Contraste MMN :

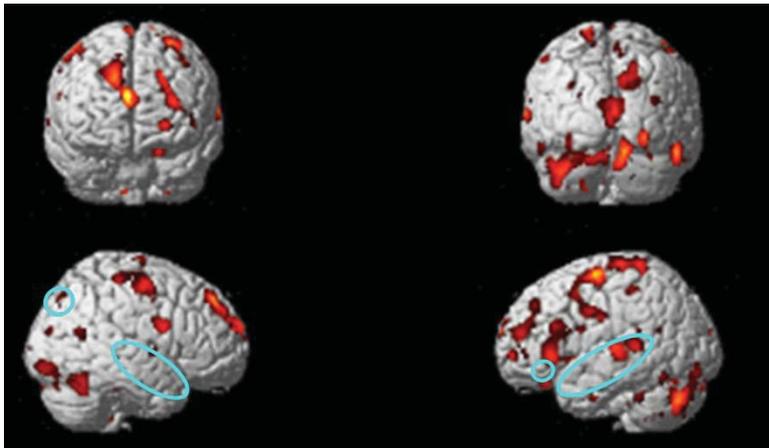
Zone d'intérêt : Le pôle du lobe temporal droit n'a pas été activé.

Le reste du cerveau : Le pont gauche, les gyrus frontaux inférieur, médian et supérieur gauche, le gyrus frontal médian droit, les gyrus temporaux médian gauche et inférieur gauche et droit, le gyrus supramarginal gauche, le gyrus précentral gauche, le gyrus angulaire gauche, le parahippocampe droit et le cervelet droit et gauche n'ont pas été activés.

Le volume total des aires non activées est de 11,48 cm³.

(SDVNFt – SDt) - (SDVNF P02 – SD P02)

Contraste PP



Contraste PP :

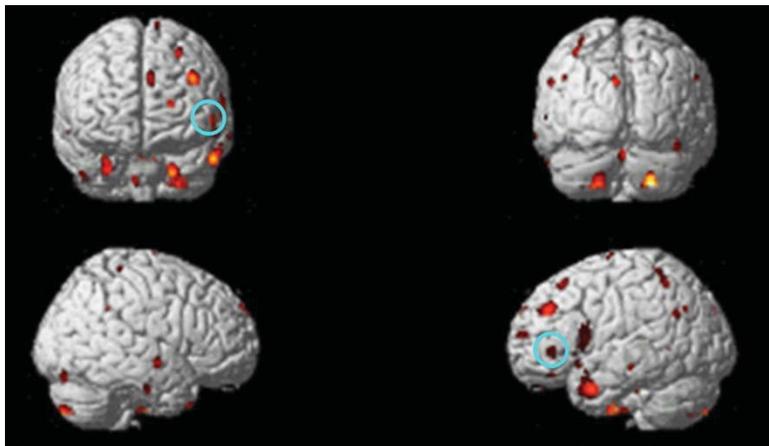
Zone d'intérêt : Contrairement au traitement de ce contraste chez les sujets sains, seulement deux aires n'ont pas été activées: le gyrus angulaire gauche et droit et le gyrus temporal supérieur gauche.

Le reste du cerveau : Les gyrus frontaux supérieur gauche et droit, médian droit et gauche et inférieur droit, le gyrus temporal inférieur droit, le lobe occipital droit, le putamen droit, le SMA droit, le thalamus droit et le cervelet droit et gauche n'ont pas été activés.

Le volume total des aires non activées est de 80,93 cm³.

(SDV Ft – SDVNFt) – (SDV F P02 – SDVNF P02)

Contraste VF



Contraste VF:

Zone d'intérêt : Le gyrus frontal inférieur gauche n'a pas été activé.

Le reste du cerveau :

Les gyrus frontaux supérieur gauche, médian gauche et inférieur gauche, le gyrus temporal médian gauche, le cervelet gauche et droit, le pont gauche, le gyrus angulaire gauche, le parahippocampe droit et le gyrus fusiforme gauche n'ont pas été activés.

Le volume total des aires non activées est de 12,93 cm³.

Les zones d'intérêt où se trouvaient les activations chez les sujets sains, pour le contraste correspondant, sont approximativement entourées en turquoise. Les aires en rouge représentent les aires non activées chez ce patient.

Figure 28 : La cartographie cérébrale des aires non activées selon le contraste réalisé pour le patient P02

Le tableau 26 montre les aires cérébrales non activées chez ce patient par rapport aux sujets sains, leurs coordonnées de Talairach, le nombre de cluster et leur volume locale (pour chaque zone) et totale (pour chaque contraste).

Tableau 26 : Les structures anatomiques non activées, leurs coordonnées de Talairach, le nombre de cluster et leur volume local et total pour le patient P02

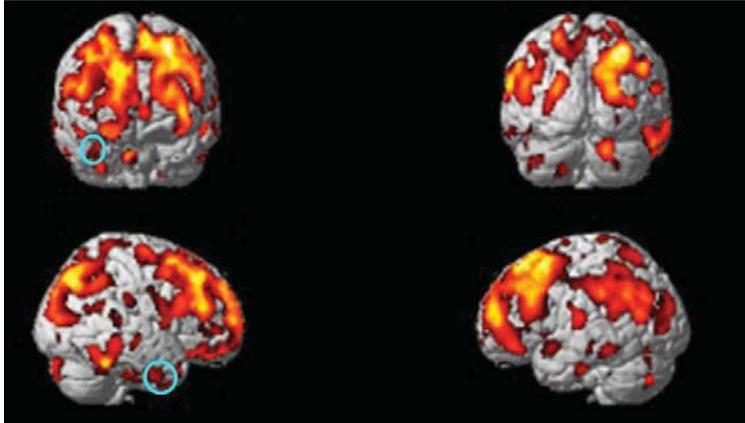
Contraste	Structure	Coté	x	y	z	Cluster	Z score	Vloc hypoDSCr (mm3)	Vtot hypoDSCr (mm3)	Vtot hypoDSCr (cm3)
MMN	Gyrus frontal supérieur	G	-14	34	34	74	5,1	592	11480	11,48
	Pons	G	-8	-26	-50	155	5,08	1240		
			-2	-38	-52		3,87			
	Cerebellum	D	38	-54	-28	132	4,95	1056		
	Gyrus frontal inférieur	G	-28	30	-8	199	4,44	1592		
			-30	38	8		3,87			
	Gyrus frontal médian	G	-28	20	50	52	4,39	416		
	Pôle du lobe temporal	D	34	24	-32	190	4,33	1520		
			40	28	-24		3,59			
	Gyrus precentral	G	-42	-10	52	120	4,27	960		
	Cerebellum	D	46	-78	-40	36	4,13	288		
	Gyrus frontal médian	D	26	6	46	61	4,09	488		
	Gyrus frontal supérieur	G	-22	54	30	34	3,96	272		
	Gyrus angulaire	G	-54	-62	26	78	3,86	624		
	Gyrus parahippocampique	D	28	-2	-36	79	3,82	632		
	Gyrus postcentral	D	22	-46	52	73	3,82	584		
	Gyrus temporal médian	G	-66	-22	-26	56	3,75	448		
	Cerebellum	G	-30	-78	-50	14	3,73	112		
	Gyrus frontal médian	D	26	30	42	23	3,65	184		
			34	20	38	28	3,62	224		
Gyrus temporal inférieur	G	-56	-18	-38	12	3,56	96			
Gyrus supramarginal	G	-60	-54	36	6	3,54	48			
Gyrus temporal inférieur	D	68	-46	-12	13	3,49	104			
PP	Gyrus frontal paramédian	G	-16	-30	66	3057	7,04	24456	80928	80,93
	Gyrus frontal supérieur	G	-32	-6	66		5,82			
			4	62	22	971	6,09	7768		
	Cerebellum	G	-44	-76	-38	1720	5,55	13760		
			12	-78	-22	385	5,54	3080		
	SMA	D	10	10	50	435	5,49	3480		
	Putamen	D	32	-18	6	558	5,47	4464		
	Gyrus temporal supérieur	G	-68	-40	10	340	5,16	2720		
	Gyrus frontal paracentral	D	4	-18	72	146	5,14	1168		
	Lobe occipital – fiss calcarina	D	6	-80	14	438	4,15	3504		
	Gyrus frontal supérieur	G	-22	32	32	464	4,91	3712		
	Gyrus temporal inférieur	D	54	-62	-24	209	4,85	1672		
	Gyrus frontal median	D	38	-8	52	339	4,85	2712		
	Thalamus	D	6	-20	6	119	4,54	952		
	Lobe occipital	D	18	-68	30	457	4,38	3656		
	Gyrus frontal médian	G	-20	30	-20	104	4,31	832		
	Gyrus angulaire	G	-50	-40	54	40	4,24	320		
	Gyrus frontal inférieur	D	54	4	22	157	4,2	1256		
Cerebellum	D	20	-58	-44	134	4,11	1072			
Gyrus angulaire	D	40	-62	18	43	3,91	344			
VF	Cerebellum	D	14	-48	-26	297	6,89	2376	12928	12,93
	Gyrus frontal médian	G	-42	40	34	107	5,35	856		
	Cerebellum	D	22	-82	-48	161	5,25	1288		
	Gyrus temporal médian	G	-58	8	-30	168	5,21	1344		
	Gyrus fusiiforme	G	-30	-16	-46	303	5,01	2424		
	Gyrus frontal supérieur	G	-6	64	34	38	4,92	304		
	Gyrus parahippocampique	D	28	2	-36	171	4,89	1368		
	Cerebellum	G	-20	-66	-48	117	4,62	936		
	Pons	G	-8	-34	-28	82	4,6	656		
	Gyrus frontal inférieur	G	-64	10	10	84	4,48	672		
	Gyrus temporal médian	D	48	18	-42	13	4,34	104		
	Gyrus frontal médian	G	-28	28	56	32	4,25	256		
	Gyrus angulaire	G	-36	-54	56	43	3,77	344		

Vloc: volume locale, *Vtot*: volume totale, *DSCr* : le débit sanguin cérébral

Les résultats TEP selon les contrastes réalisés pour le patient P07

(SDt – St) – (SDp P07 – S P07)

Contraste MMN

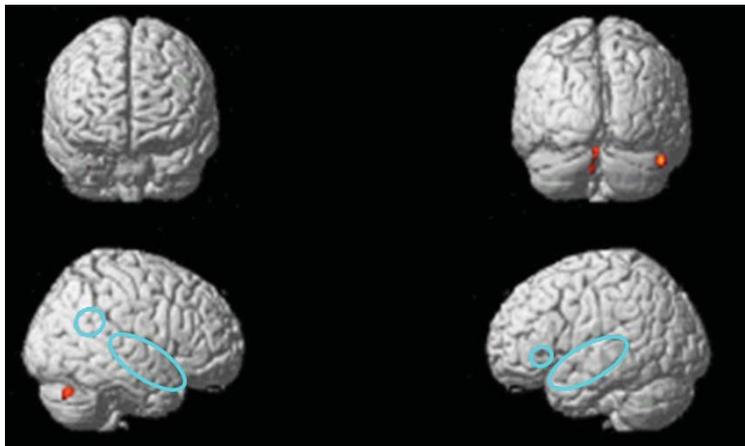


Contraste MMN :

Zone d'intérêt : Le pôle du lobe temporal droit n'a pas été activé.Le reste du cerveau : Le gyrus frontal inférieur droit et médian gauche, les gyrus temporaux médian et supérieur gauche et droit, le gyrus temporal inférieur droit, le gyrus supramarginal droit, le lobe occipital gauche et droit, les gyrus pariétaux supérieur droit et gauche, le pont, le cervelet droit et gauche, le putamen gauche et le parahippocampe gauche n'ont pas été activés. Le volume total des aires non activées est de 252,6 cm³.

(SDVNFt – SDt) – (SDVNF P07 – SD P07)

Contraste PP

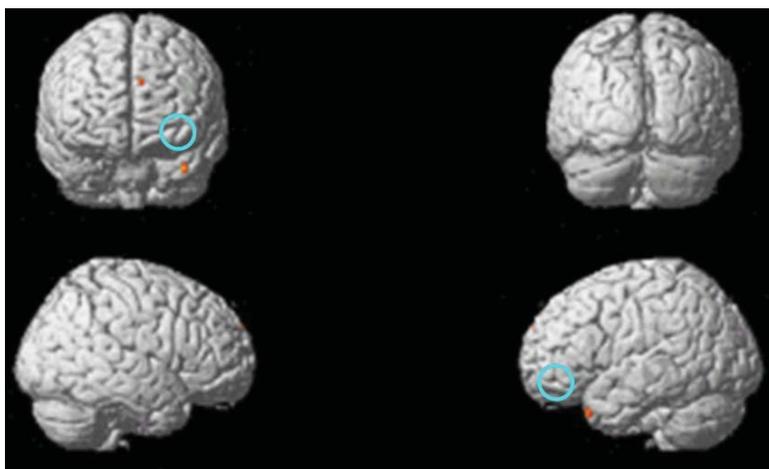


Contraste PP :

Zone d'intérêt: Contrairement au traitement de ce contraste chez les sujets sains, seulement une aire n'a pas été activée: le gyrus frontal inférieur gauche.Le reste du cerveau : Le cervelet gauche et droit et le pôle du lobe temporal droit n'ont pas été activés.Le volume total des aires non activées est de 1,37 cm³.

(SDVFt – SDVNFt) – (SDVF P07 – SDVNF P07)

Contraste VF



Contraste VF:

Zone d'intérêt : Le gyrus frontal inférieur gauche a été activé comme chez les sujets sains.Le reste du cerveau : Le pôle du lobe temporal gauche n'a pas été activé.Le volume total des aires non activées est de 0,1 cm³.

Les zones d'intérêt où se trouvaient les activations chez les sujets sains, pour le contraste correspondant, sont approximativement entourées en turquoise. Les aires en rouge représentent les aires non activées chez ce patient.

Figure 29 : La cartographie cérébrale des aires non activées selon le contraste réalisé pour le patient P07

Le tableau 27 montre les aires cérébrales non activées chez ce patient par rapport aux sujets sains, leurs coordonnées de Talairach, le nombre de cluster et leur volume locale (pour chaque zone) et totale (pour chaque contraste).

Tableau 27 : Les structures anatomiques non activées, leurs coordonnées de Talairach, le nombre de cluster et leur volume local et total pour le patient P06

Contraste	Structure	Coté	x	y	z	Cluster	Z score	Vloc hypoDSCr (mm3)	Vtot hypoDSCr (mm3)	Vtot hypoDSCr (cm3)
MMN	Gyrus occipital supérieur	D	32	-70	44	4209	6,38	33672	252600	252,60
	Pons	D	4	-32	-34	413	5,97	3304		
	Gyrus frontal médian	G	-28	26	50	17651	5,85	141208		
	Gyrus temporal supérieur	G	-66	-46	22	3062	5,39	24496		
	Cerebellum	D	18	-84	-32	384	5,33	3072		
	Putamen	G	-22	6	-6	604	5,01	4832		
	Gyrus temporal inférieur	D	62	-4	-38	140	4,95	1120		
	Gyrus occipital médian	G	-22	-86	20	806	4,85	6448		
	Gyrus pariétal supérieur	D	18	-68	66	285	4,58	2280		
		G	-20	-58	62	969	4,49	7752		
	Gyrus temporal inférieur	D	62	-48	-32	943	4,38	7544		
			58	-52	-26		4,27			
			48	-46	-26		4,02			
		G	-54	-20	-36	149	4,26	1192		
	Gyrus frontal inférieur	D	46	28	-20	189	4,25	1512		
		D	52	38	-16		3,98			
	Gyrus parahippocapique	G	-14	-16	-20	141	4,23	1128		
	Gyrus temporal supérieur	G	-62	-14	6	318	4,14	2544		
			-42	-16	22		3,4			
			-38	-20	16		3,18			
	Pole du lobe temporal	G	-58	10	-14	116	4,05	928		
	Cerebellum	G	-22	-54	-48	153	4,05	1224		
	Gyrus temporal médian	G	-60	-40	-16	135	4,02	1080		
	Pole du lobe temporal	D	30	6	-48	294	3,94	2352		
			34	-6	-36		3,87			
			32	2	-40		3,79			
			32	16	-28	123	3,63	984		
	Cerebellum	G	-50	-76	-24	61	3,86	488		
-40			-76	-40	94	3,79	752			
Gyrus temporal supérieur	D	74	-36	10	65	3,73	520			
Gyrus supramarginal	D	62	-26	26	81	3,63	648			
Gyrus temporal supérieur	D	62	-52	20	118	3,59	944			
Gyrus temporal médian	D	62	-20	-10	72	3,53	576			
PP	Gyrus frontal inférieur	G	-34	42	-26	38	4,51	304	1368	1,37
	Cerebellum	D	50	-70	-30	55	3,95	440		
	Vermis	G	-2	-68	-24	60	3,69	480		
			-6	-70	-38		3,33			
	Vermis		0	-42	6	13	3,4	104		
Pole du lobe temporal	D	34	30	-34	5	3,39	40			
VF	Pole du lobe temporal	G	-38	20	-34	13	3,25	104	104	0,10

Vloc: volume locale, *Vtot*: volume totale, *DSCr*: le débit sanguin cérébral

6.3.1.1 En résumé**Les zones d'intérêt**

Nous avons trouvé l'activation dans les zones d'intérêt pour le traitement de la différence de la durée chez les patients mutiques akinétiques. Chez tous les patients en état végétatif, cette activation a été absente. Les activations au minimum partiel dans les zones d'intérêt pour le traitement du propre prénom ont été présentes chez tous les patients. Les zones d'intérêt ont été activées chez tous les patients, sauf un patient mutique akinétique pour le traitement de la familiarité de la voix.

Le tableau 27 présente les activations dans les zones d'intérêt chez les patients.

Tableau 28 : Les zones d'intérêt activées (A- en rouge) et non activées (N -en noir) selon les contrastes chez les patients

Contraste		P01	P04	P02	P06	P07
Les zones d'intérêt						
MMN						
PLT	dte	A	A	N	N	N
PP						
GTM/STS	gche	A	A	A	A	A
GTM/STS	dte	A	A	A	A	A
TPJ	dte	N	A	N	A	A
GTM	gche	A	A	A	A	A
GTT	dte	A	A	A	A	A
GTM	dte	A	A	A	A	A
Hi	dte	N	A	A	A	A
GFI	gche	A	A	A	A	N
GTM/STS	gche	A	A	N	A	A
VF						
GFI	gche	A	A	N	A	A

Le reste du cerveau

Les différences les plus remarquables, entre les sujets sains et les patients, se trouvaient en dehors des zones d'intérêt. Il s'agit, pour tous les contrastes, de régions multiples qui diffèrent pour chaque sujet en fonction de la localisation et l'étendu.

Chez les patients mutiques akinétiques (P01 et P04), ces régions avec une diminution du DSCr ont occupé un espace moins volumineux que chez les autres patients en état végétatif (P02, P06, P07).

Chez le patient P07, l'intensité de l'activation cérébrale, malgré son anormalité, a augmenté en corrélation avec l'augmentation de la complexité du stimulus. Pour le traitement de la MMN, le patient a présenté une hypoactivation multiple sur un volume total de 253 cm³. Le traitement de plus haut niveau, la reconnaissance du propre prénom et sa catégorisation ont montré une

diminution du DSCr moins importante, sur un volume total de 1,4 cm³. Concernant le traitement de la familiarité de la voix, le volume total de la diminution du DSCr n'a été que sur un volume total de 0,1 cm³. Les résultats chez ce patient laissent penser que plus le stimulus est complexe, plus le traitement est proche de celui des sujets sains.

Chez le patient P02, cette tendance n'a pas été confirmée.

Chez le patient P06 qui présente une étape transitoire entre un VS et un MCS, toutes les zones d'intérêt pour les stimuli complexes ont été activées normalement mais nous avons trouvé des altérations importantes du DSCr hors ces zones. Chez ce patient, l'intensité de l'activation cérébrale a augmenté pour le traitement du propre prénom (le volume total de la diminution du DSCr a été sur un volume total de 7,7 cm³) par rapport au traitement de la différence de la durée (le volume total de la diminution du DSCr a été sur un volume total de 32,2 cm³). Par contre, la familiarité de la voix (le volume total de la diminution du DSCr a été sur un volume total de 22,3 cm³) par rapport au traitement de la différence de la durée ne montre pas une différence tellement majeure.

Le tableau 28 montre les volumes totaux des aires non activées chez les patients.

Tableau 29: Le volume total des aires non activées chez les patients selon les contrastes en cm³

Contraste	Pat 01	Pat 04	Pat 02	Pat 06	Pat 07
MMN	2,06	0,72	11,48	32,14	252,6
PP	2,06	41,82	80,93	7,67	1,37
VF	0,54	0,1	12,93	22,32	0,1

Même s'il semblerait que les aires non activées chez les patients mutiques akinétiques (P01 et P04) ont un volume total moins important que les patients en état végétatif (c'est-à-dire que le traitement semble plus proche à celui des sujets sains), aucune tendance générale pour les trois contrastes ne peut être observée ni pour les patients mutiques akinétiques, ni pour les patients végétatifs. Il n'y a pas de différence significative au niveau des résultats du débit sanguin cérébral chez les deux groupes de patients : végétatifs et mutiques akinétiques.

Localisation

Concernant la localisation des aires de hypo-débit cérébral, elle est précisément décrite pour chaque patient et pour chaque contraste dans les tableaux. Aucune tendance générale ne peut donc non plus être observée. Les aires de hypo débit cérébral ne sont pas fortement liées aux aires de la pathologie cérébrale anatomique ni chez les patients mutiques ni chez les patients végétatifs sauf chez le patient P06, chez qui la majorité des changements du débit sanguin

cérébral sont localisés dans l'hémisphère gauche où le patient présente des lésions anatomiques.

6.3.2 Les résultats électrophysiologiques

L'onde N1 std, N1 déviante et la MMN

Les images suivantes montrent les courbes des potentiels N1 std (en bleu,) N1 déviante (en turquoise) et la MMN (en rouge) en Fz pour chaque patient.

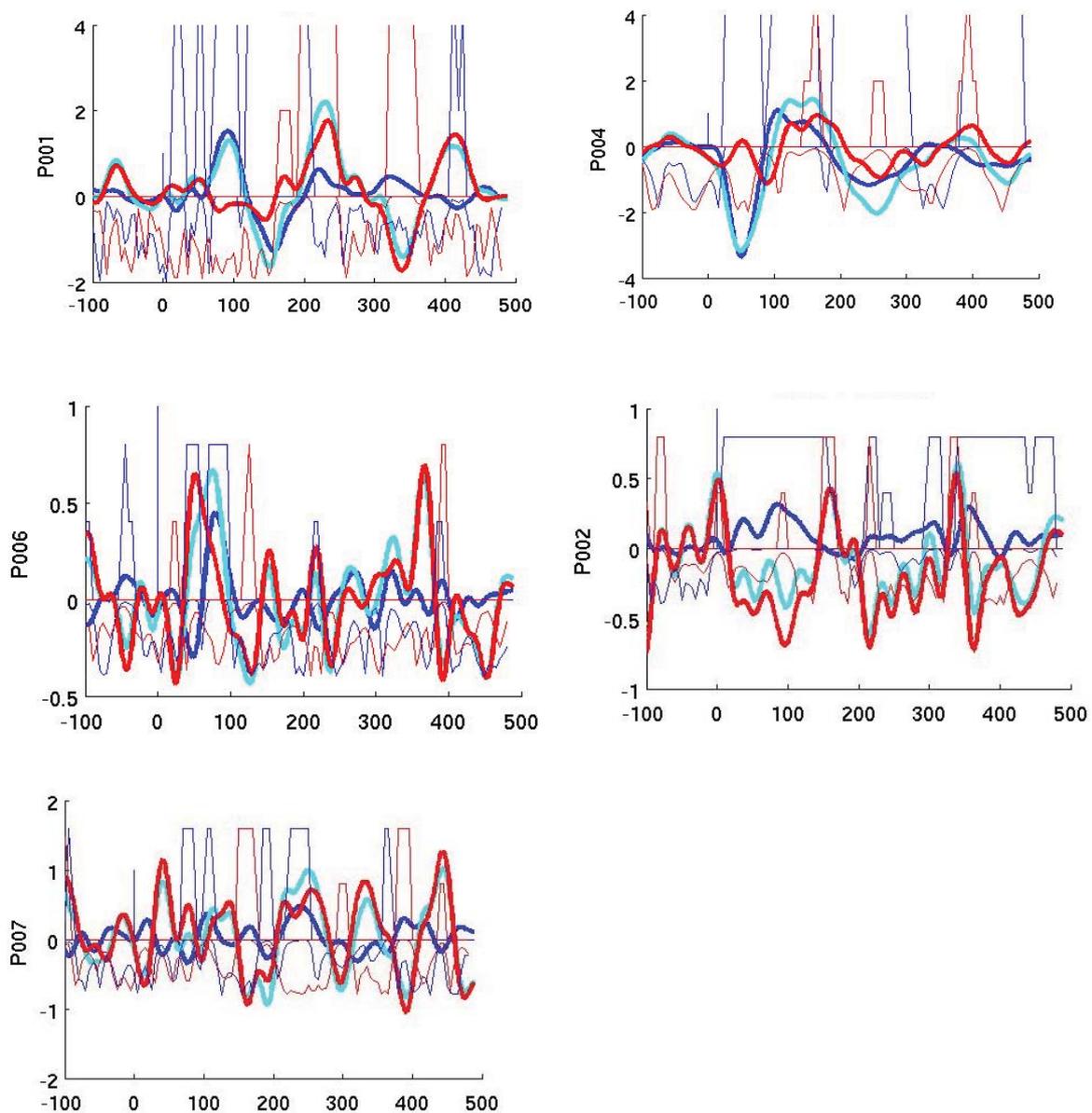


Figure 30: Les courbes des potentiels le N1 standard (en bleu), déviants (en turquoise), la MMN (en rouge)

L'onde N1 standard a été présente chez les patients : P01, P04, P06.

L'onde N1 déviante a été présente chez les patients : P01, P04, P06.

La MMN a été présente chez les patients : P01, P04.

En résumé :

Les ondes N1 standard, déviante et la MMN ont été présentes chez les patients AM. Les réponses N1 standard et déviante a été présente chez le patient en étape transitoire entre l'état végétatif et paucirelationnel. Les réponses ont été absentes chez les patients en état végétatif.

La réponse au propre prénom du sujet dit par la voix familière

Le propre prénom du sujet dit par la voix non familière n'a évoqué aucune réponse chez aucun sujet. Nous montrerons ici les résultats au propre prénom dit par la voix familière.

Les images suivantes montrent les courbes des potentiels en Fz, C3, C4, Cz et Pz pour chaque patient en réponse au propre prénom dit par la voix familière.

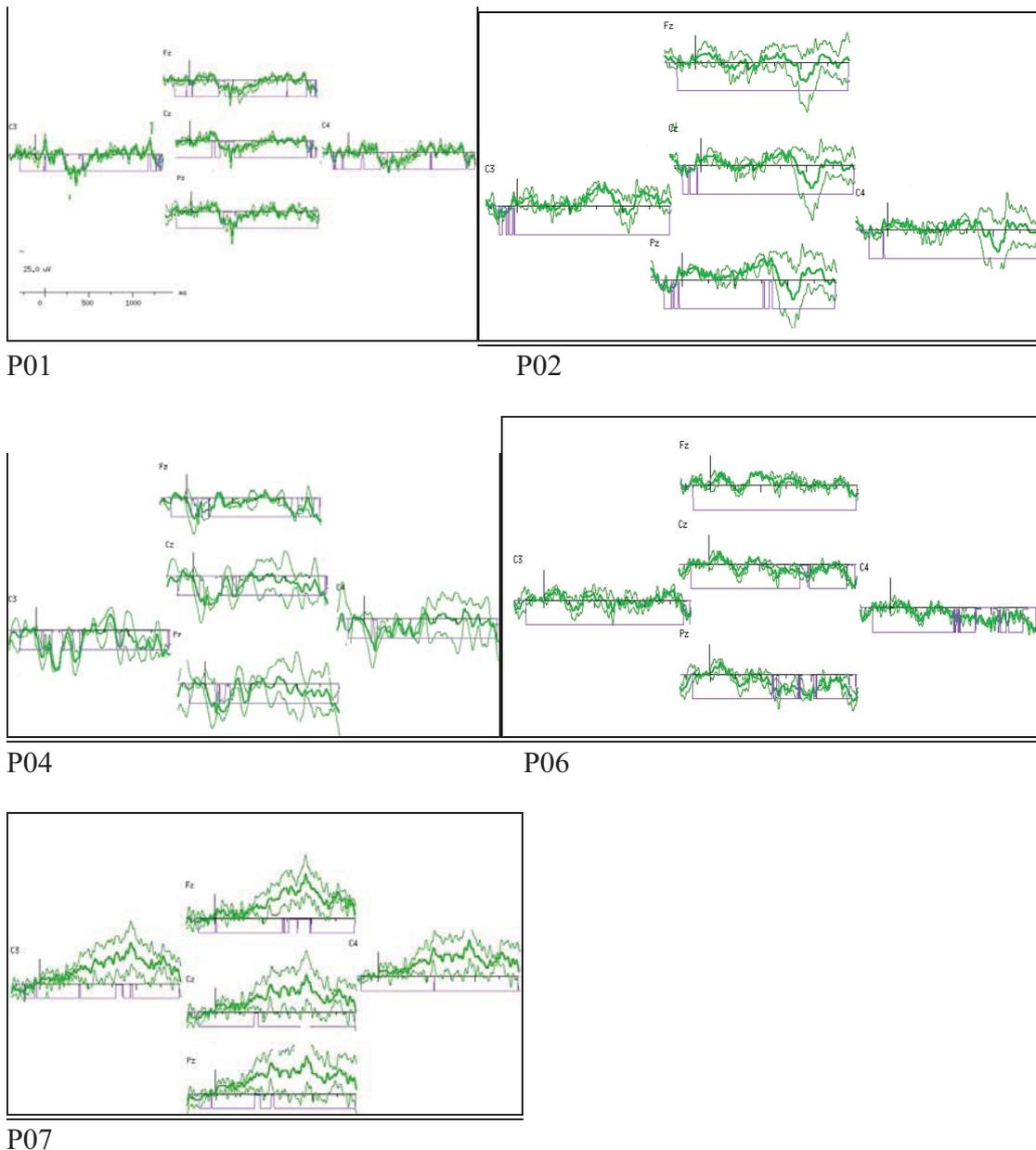


Figure 31 : Les courbes de la réponse nP3vf (en vert) et les en Fz, C3, C4, Cz et Pz chez les patients

En résumé :

L'onde nP3vf n'a été évoquée par le propre prénom du sujet dit par voix familière que chez le patient P01. Elle est bien dessinée en Fz, C3, C4, Cz et Pz.

6.4**DISCUSSION**

Jusqu'à présent, quelques études électrophysiologiques et de l'imagerie fonctionnelle ont essayé d'évaluer les fonctions cognitives des différents états des troubles de la conscience chronique – l'état végétatif permanent et l'état de conscience minimale. Mais ni l'une ni l'autre ne les discriminaient.

Nous trouvons, dans la littérature, des résultats pleins de contradiction et jusqu'à présent l'analyse de ces états reste floue.

D'une part, les études qui effectuent des protocoles similaires chez les PVS ne montrent pas de résultats similaires. Une étude qui a utilisé les stimuli douloureux ne présente que des activations du cortex primaire (Laureys, Faymonville et al. 2002). Par contre une deuxième étude confirme l'activation du cortex associative (Kassubek, Juengling et al. 2003).

De l'autre part, les études électrophysiologiques (Kotchoubey, Lang et al. 2005; Perrin, Schnakers et al. 2006) ainsi que les études de IRMf (Owen, Menon et al. 2002; Coleman, Rodd et al. 2007; Di, Yu et al. 2007) notaient les mêmes réponses cognitives chez les sujets sains et chez quelques cas végétatifs et hyporelationnels.

De plus, certaines études qui ont découvert des réponses cognitives chez les PVS ont confirmé une évolution ultérieure vers l'éveil (Owen, Menon et al. 2002; Owen, Coleman et al. 2006) par contre, d'autres études n'ont pas mis en évidence cette évolution (Perrin, Schnakers et al. 2006).

Il existe peu de données concernant l'aspect des méthodes fonctionnelles dans les états végétatifs, contrairement à ce qui est observé dans les comas aigus. La question de savoir dans quelle mesure ces fonctions persistantes impliquent l'existence d'une conscience résiduelle est cependant beaucoup plus complexe. Les difficultés résultent, en grande partie, de l'hétérogénéité du concept de «conscience» et de l'absence d'un modèle de conscience qui soit accessible aux évaluations neurophysiologiques ; et aussi très certainement en partie par la difficulté de l'examen fonctionnel chez de nombreux patients végétatifs.

Dans notre étude, nous avons essayé de contribuer au savoir de ces entités cliniques des frontières vagues utilisant deux méthodes complémentaires : TEP et PEC.

Comme a été recommandé dans la littérature, pour explorer les processus cognitifs résiduels chez ces patients, il faut trouver le protocole qui pourrait explorer les réseaux corticaux associatifs vastes avec la possibilité d'examiner la hiérarchie des processus qui pourrait dévoiler le niveau et la gravité des fonctions cognitives altérées. Coleman a proposé le

processus de perception du son jusqu'à la compréhension du langage et jusqu'au traitement sémantique (Coleman, Rodd et al. 2007; Owen and Coleman 2008).

Le contenu et le sens d'un stimulus sont importants lorsqu'on s'adresse à un patient non conscient. Ainsi, nous avons choisi comme stimulus, le propre prénom dit par la voix familière et par la voix non familière. Notre protocole nous a permis d'étudier la discrimination hiérarchique dans le sens de processus de hiérarchie attentionnelle :

- discrimination sous attentionnelle (le traitement de la MMN),
- attention involontaire vers le stimulus saillant avec la catégorisation du stimulus (le traitement du PP du sujet)
- reconnaissance du stimulus (de la voix) qui demande d'autres traitements supplémentaires (le traitement de la VF).

Malgré des difficultés méthodologiques de l'enregistrement chez les patients non coopératifs, nous avons obtenu des résultats significatifs sur le plan individuel chez chacun des patients.

Une population idéale pour tester une capacité cognitive résiduelle est celle de même étiologie, de même âge et de même durée des troubles de conscience. En pratique, il est très difficile de trouver cette population chez les patients inconscients. Les résultats bibliographiques apportent, soit des petits groupes de patients, soit quelques cas cliniques en états cliniques différents. De plus, les méthodes et protocoles utilisés ne sont pas comparables.

Dans notre population, deux patients (P02 et P07) ont présenté un état végétatif permanent de même étiologie, d'une durée suffisamment longue pour être constaté comme état définitif et d'une pathologie anatomique du cerveau similaire. Le troisième patient (P06) était dans un état entre l'état végétatif permanent et l'état hyporelationnel de l'étiologie post traumatique avec une lésion axonale diffuse.

Deux patients ont cliniquement présenté le mutisme akinétique. Chez le patient P01 il s'agissait de la forme fronto-thalamique de AM avec un infarctus bilatéral des artères cérébrales antérieures a été détecté. Par contre, chez l'autre patient mutique, dans notre serie le P04, il s'agissait d'autre type de mutisme akinétique – apathique avec des lésions de la région mésencéphalique supérieure droite et des deux noyaux caudés ainsi que de la partie postérieure du corps calleux ont été diagnostiquées.

Les résultats électrophysiologiques chez les patients

Les patients en état végétatif

Les réponses électrophysiologiques ont été absentes chez les deux patients en état végétatif avéré et chez le patient en étape transitoire pour tous les types de stimuli.

Les patients mutiques akinétiques

Nous avons trouvé la réponse MMN et la réponse de type P3 au propre prénom du sujet dit par la voix familière chez le patient mutiques avec des lésions bifrontales (P01). Par contre, chez l'autre patient mutique, dans notre série le P04, avec un autre type de mutisme akinétique – apathique nous avons trouvé la réponse MMN et n'avons pas identifié de réponse P3.

Les résultats de débit sanguin cérébral

Les résultats les plus étonnants de notre étude sont ceux du débit sanguin cérébral. Nous avons détecté une diminution du débit cérébral chez tous les patients par rapport aux sujets sains mais les localisations de l'hypodébit cérébral ont été différentes pour chaque patient.

En comparant les zones d'intérêt, nous avons trouvé des activations plus au moins similaires chez les deux groupes de patients : végétatifs et mutiques et chez les sujets sains.

Étant donné que notre étude ne se soit pas limitée uniquement sur ces régions d'intérêt, nous avons pu dévoiler d'autres aires de diminution du DSCr en dehors de ces régions d'intérêt. Ces aires ont été multiples et différentes pour chaque patient. De plus, c'est en dehors des zones d'intérêt que se trouvait la différence du DSCr la plus importante entre les sujets sains et les patients. Elles étaient plus étendues chez les patients végétatifs que chez les patients mutiques.

Ainsi, chaque patient a présenté un pattern de l'hypodébit cérébral unique.

Les zones d'intérêt

Le traitement de la différence de la durée

Les études précédentes n'ont examiné que la perception auditive. Elles ont montré, utilisant le son pur en comparaison à l'activité cérébrale au repos chez les patients en PVS et en MCS, (Laureys, Goldman et al. 1999; Laureys, Faymonville et al. 2000; Schiff, Ribary et al. 2002; Boly, Faymonville et al. 2004), les activations dans le cortex auditif primaire chez les patients en PVS et dans le cortex auditif associatif chez les patients en MCS. Elles se sont pas intéressées au traitement de la différence des caractéristiques physiques des stimuli. Dans notre étude, nous avons comparé les blocs de stimuli standards et déviants avec les blocs de stimuli standards pour découvrir les régions du débit sanguin cérébral responsables du traitement de la différence – la négativité de discordance – la MMN.

Jusqu'à présent, aucune étude de l'imagerie fonctionnelle du traitement de la MMN chez les patients inconscients n'a été réalisée. Lors de l'étude chez les sujets sains, nous avons démontré que pour l'étude de la différence de durée chez les patients sains, les méthodes électrophysiologiques sont plus adaptées que les mesures de changement du débit sanguin cérébral grâce au TEP dans le « protocole design ». Dans cette partie de l'étude, où nous comparons pourtant les réponses des patients à celles des sujets sains et où nous supposons des différences significatives, nous avons néanmoins réalisé ce protocole.

Chez les patients en MCS, les aires d'intérêt pour le traitement de la MMN ont été activées tandis que les patients en VS n'ont pas été capables de réaliser ce traitement.

Le traitement du propre prénom

Sur les cartes du débit sanguin cérébral, nous avons montré que tous les patients végétatifs avaient présenté des activations peu différentes de celles des sujets sains, par rapport à ce que nous avons supposé, dans les zones d'intérêt pour le traitement du propre prénom ainsi que pour la voix familière. Concernant le traitement du propre prénom chez les patients mutiques, il a été identique comme chez les sujets sains chez le patient P04 et similaire chez le patient P01.

Nos résultats de DSCr sont en accord avec certaines études, qui ont trouvé des activations identiques, chez certains patients en PVS et en MCS et chez les sujets sains, au propre prénom du sujet (Laureys, Perrin et al. 2004; Staffen, Kronbichler et al. 2006; Di, Yu et al. 2007) ou au propre prénom dit par la voix familière (Di, Yu et al. 2007). Dans ces études précédentes, le propre prénom du sujet a activé des régions cérébrales différentes selon les conditions du protocole utilisé.

Di (Di, Yu et al. 2007) a montré des activations dans les cortex auditifs primaire et secondaire au propre prénom dit par la voix familière en comparaison avec le bruit. Il suggère qu'elles sont liées au traitement cognitif du stimulus. Mais les résultats de Di pourraient plutôt vouloir dire que les patients en MCS et certains patients en PVS sont capables de réaliser plus facilement une réaction orientée vers le langage en général ou vers le contenu émotionnel de la voix familière que vers un bruit. La présence de la perception du langage sans compréhension a été confirmée chez les sujets sains sous anesthésie profonde. L'activation au langage a été aussi présente dans l'autre étude dans les cortex temporaux sans l'activation dans le cortex préfrontal (Davis, Coleman et al. 2007).

Nous avons présenté, dans le chapitre précédent, que le traitement au propre prénom n'occupe pas que les aires auditives mais aussi le cortex frontal, pariétal, le hippocampe et le precuneus..

Finalement, l'activation dans le cortex auditif n'est qu'une partie des activations liées au traitement du propre prénom et elle est plutôt liée aux activations automatiques du langage et ne devrait pas signifier le traitement cognitif conscient.

Au contraire, dans une étude chez un patient en PVS, en comparant la réponse au propre prénom du sujet et les réponses à d'autres prénoms, les activations corticales étaient plus étendue et elles se trouvaient dans les régions : le cortex préfrontal et temporopariétal (Staffen, Kronbichler et al. 2006). Dans ce cas, le traitement du propre prénom est certainement lié aux caractéristiques spécifiques du propre prénom. Au minimum, il demande un certain niveau de compréhension et une capacité de reconnaissance du sens de ce mot spécifique pour chacun de nous – la reconnaissance de soi. Les aires activées dans cette étude sont concordantes avec les aires activées au propre prénom dans une étude chez les sujets sains. Dans cette étude les activations au propre prénom ont été trouvées dans les régions liées au traitement de soi (Perrin, Maquet et al. 2005).

Les activations au propre prénom dans les zones d'intérêt chez nos patients ont été peu différentes de celles chez les sujets sains. Ces activations ne sont pas limitées aux régions auditives. Ainsi, elles représentent probablement un traitement plus complexe qu'une simple réaction au langage. Mais dans notre étude, utilisant le PP comme le stimulus novel, il n'est pas possible de décider quelles caractéristiques du propre prénom (son contenu linguistique, son effet automatique, son traitement comme le stimulus novel, la reconnaissance de soi même) sont responsables de quelles activations. Ainsi, nous ne pouvons pas non plus préciser quelle partie du traitement du PP est épargnée et laquelle est altérée chez les patients avec une activation partielle parce que en plus des processus différents peuvent activer les mêmes régions.

Le traitement de la familiarité de la voix

La soustraction des cartes de débit sanguin cérébral du PP prononcé par la voix familière et par la voix non familière, chez les sujets sains, montre que la voix familière a provoqué une activation dans des aires supplémentaires par rapport à la voix non familière. Cette activation supplémentaire se situe dans le cortex préfrontal gauche. Elle peut être liée au contenu émotionnel de la voix familière ou à l'effort de reconnaître le locuteur. L'étude IRMf de Bekinschtein prouve, chez un patient en MCS, que la voix de la mère du patient par rapport à la voix non familière a activé les régions impliquées dans le traitement émotionnel comme l'amygdale, l'insula et le gyrus frontal inférieur (Bekinschtein, Leiguarda et al. 2004). Une autre étude chez un patient en MCS (Laureys, Perrin et al. 2004) met en évidence une activation cérébrale étendue qui a été provoquée par des stimuli auditifs à connotation

émotionnelle - un enfant qui pleure, la voix familière- contrairement à ce qui fait un stimulus dénué de sens ou de contenu émotionnel.

Tous nos patients, sauf le patient P02, ont activé le cortex préfrontal gauche pour le traitement du propre prénom dit par la voix familière. De plus, les aires de hypodébit dans le reste du cerveau ont été moins étendues pour le traitement de la voix familière que pour le propre prénom. Ceci confirme que nos patients en PVS et en AM (sous catégorie de MCS) manifestent, après la réaction au propre prénom, un autre traitement lié à la voix familière.

Chez tous les patients et pour ce contraste, les différences du débit sanguin cérébral entre les patients et les sujets sains étaient les moins significatives. Et ceci peut signifier que plus le stimulus est complexe et plus il est familier et important pour le patient, plus le patient est capable de le traiter, peut-être même inconsciemment.

Dans une étude récente, Coleman a montré des activations cérébrales au langage et au processus sémantiques de la parole, chez certains patients en VS et en MCS (Coleman, Rodd et al. 2007). Dans cette étude, les patients végétatifs, chez lesquels on a observé les activations cognitives, ont ultérieurement évolué vers l'état paucirelationnel. Il s'agissait des états végétatifs au maximum 6 mois après l'accident. Ainsi, ce n'étaient probablement pas des états définitifs mais plutôt une étape transitoire dans le processus de l'éveil où une capacité cognitive peut être manifestée.

Nos patients végétatifs se trouvent dans l'état végétatifs permanent avéré, selon les critères de Multi Society Task Force on PVS (1994), sans aucune évolution ultérieure. Cependant pour ces patients en état végétatif définitif, nous avons quand même confirmé les activations au stimulus complexe et émotionnel chez eux. Ils sont plutôt capables de réaliser le traitement d'un stimulus saillant possédant un sens que de traiter un stimulus insignifiant comme le son burst.

Ainsi, nos résultats concordent avec les résultats des autres études qui ont suggéré la réaction aux stimuli avec un contenu émotionnel chez les patients en MCS et en PVS, montrent les activations corticales sélectives chez ces patients. Cette activité résiduelle présente plutôt des fragments des processus cognitifs que l'existence d'une perception consciente.

Etant donné que ces activités sont présentes chez les patients en AM – sous catégorie de MCS comme chez les patients en PVS, nous ne sommes pas capables de discriminer ces deux états à partir des résultats d'imagerie fonctionnelle.

Le reste du cerveau

Nous avons détecté, chez nos patients, une diminution de l'activation cérébrale hors des zones d'intérêt. Ces zones ont été multiples et différentes pour chaque patient et pour chaque contraste réalisé. Elles se trouvaient dans les lobes frontaux, temporaux bilatéraux, les régions centrales bilatérales, le cervelet, l'hippocampe, le putamen, le pont et l'amygdale.

Elles font partie des circuits neuronaux qui jouent un rôle majeur au niveau de la conscience et elles pourraient donc représenter des aires de déconnexions.

Il a été montré chez les singes que les cortex dorsolateral préfrontal, pariétal inférieur, temporal supérieur, moteur, les cingulum antérieur et postérieur, les formations parahippocampiques, le cervelet et le thalamus constituent un réseau avec une connexion réciproque de longue distance qui assure les processus conscients essentiels (Goldman-Rakic 1988). Ce pattern des connexions existe probablement aussi chez l'Homme.

La multiplicité de ces régions confirme l'avis de l'existence d'une énorme diversité combinatoire et complexe des réseaux neuronaux responsables de la conscience. Cette diversité soutient l'hypothèse d'un système global de conscience, composé de réseaux neuronaux fluctuants et différents, sans l'existence de substrat anatomique fixe et stable de la conscience (Dehaene and Naccache 2001).

De plus, malgré que les activations résiduelles et partielles dans les zones d'intérêt soient présentes chez ces patients, elles ne peuvent évoquer ni une réponse électrophysiologique ni l'éveil des patients quand elles sont suivies par une diminution de l'activation dans les autres aires.

Approche hiérarchique

Dans notre étude du DSCr, la discrimination sous attentionnelle des différents stimuli sonores a été présente chez les patients mutiques. Elle n'était observée chez aucun patient végétatifs. Par contre, nous avons activé, au moins partiellement, chez tous les patients, les zones liées au traitement du stimulus plus complexe – le propre prénom du sujet dit par la voix non familière et la voix familière.

Il ne s'agit pas chez les patients végétatifs d'une violence hiérarchique dans le vrai sens du terme. Nos résultats plutôt confirment les résultats des études précédentes montrant que les patients réagissent aux stimuli complexes plutôt qu'aux stimuli simples.

L'attention est une condition indispensable de la conscience. D'après l'hypothèse de Posner (Posner 1994), une orientation de l'attention augmente l'activité cérébrale dans certaines régions cérébrales et du coup renforce l'efficacité des processus cognitifs correspondants .

Dans notre étude le propre prénom comme stimulus saillant est capable de capter l'orientation de l'attention qui va lancer le traitement suivant du stimulus malgré qu'il s'agisse du protocole oddball passif. Ainsi, le stimulus saillant émotionnel facilite l'attention involontaire et donc l'obtention des réponses cognitives.

Corrélation neuro – métabolique (corrélation entre les potentiels évoqués cognitifs et le débit sanguin cérébral)

Les études récentes de l'imagerie fonctionnelle chez les PVS se sont surtout orientées vers des explorations des connexions cortico – corticale et thalamo- corticale et elles ont négligé l'intégrité homéostatique entre l'activité neuronale électrique et le métabolisme cérébral.

La relation entre les variations des signaux DSCr et les réponses électrophysiologiques est encore imparfaitement connue et peut être non linéaire chez l'Homme (Houdé O. 2002). Le TEP et le PEC sont deux techniques complémentaires. Le TEP produit des cartes corticales précises mais avec une intégration temporelle de 90 s. Par contre le PEC renseigne sur les décours temporels des événements avec une intégration temporelle de 1 ms. La localisation des bases anatomo-physiologiques de ces méthodes est différente. Le TEP mesure les changements au niveau des capillaires artériels tandis que l'EEG mesure ceux au niveau des dendrites neuronales. De plus, dans notre étude, nous avons utilisé le protocole « bloc – design » qui ne peut pas donner des informations précises sur l'ordre d'activation (quand ?) des régions impliquées (où).

Ainsi, dans notre étude, nous ne sommes pas capables de réaliser un couplage précis du réseau neuronal activé et de la chronométrie de l'activation. Nous pouvons réaliser un couplage plus simple entre l'activation des zones d'intérêt et la présence de la réponse électrophysiologique.

Jusqu'à présent, une étude travaillant sur la corrélation neuro-métabolique (EEG contre TEP/ FDG) a suggéré l'altération de celle-ci chez les patients végétatifs et une conservation de celle-ci chez les patient en état paucirelationnel (Coleman, Menon et al. 2005). Dans une autre étude, Laureys a également montré la conservation neuro-métabolique chez un patient en MCS. Il a montré l'activation corticale au propre prénom du sujet avec la présence de la réponse P3 (Laureys, Perrin et al. 2004). Schiff, dans son étude, a réalisé un couplage des réponses TEP – FDG /MRI et MEG aux stimuli sensoriels chez cinq patients inconscients. Il a partiellement confirmé la corrélation neuro-métabolique chez ses patients puisque la préservation des îles des fonctions cognitives en TEP était liée à la présence des réponses magnétoencéphalographiques. Cependant, ces réponses étaient altérées chez tous les patients en PVS (Schiff, Ribary et al. 2002).

Dans notre étude, nous avons trouvé, chez les patients végétatifs, une activation, soit identique soit similaire à celle chez les sujets sains, dans les zones d'intérêt au propre prénom du sujet et à la voix familière. Si nous ne regardons, donc, que les zones d'intérêt, nous pouvons révéler, pour ces patients, une altération d'un couplage neuro – métabolique, parce qu'aucune réponse électrophysiologique n'a été évoquée. D'ailleurs, grâce à nos résultats, nous pouvons admettre, en accord avec l'avis de Colleman (Coleman, Rodd et al. 2007), que les activations dans les aires d'intérêt ne peuvent pas être suffisantes pour la réalisation d'une tâche couronnée de succès.

Nous pourrions ainsi émettre l'hypothèse que la mobilisation dynamique des processus cognitifs - une condition indispensable d'un traitement conscient (Dehaene and Naccache 2001) - est altérée chez ces patients, malgré le fait qu'ils activent des aires corticales identiques ou similaires à celles des sujets sains. Pour la réalisation d'une tâche, un cerveau sain nécessite une synchronisation locale et globale des réseaux neuronaux thalamo corticaux spécifiques et non spécifiques. Ceci garantit une organisation spatio-temporelle des processus cognitifs lancés par une perception sensorielle (Ribary, Ioannides et al. 1991; Steriade 2000).

Des mécanismes pathophysiologiques différents qui peuvent produire des variations de la dynamique cérébrale ont été montrés dans les études expérimentales et les études chez les patients traumatisés (Santhakumar, Ratzliff et al. 2001; Santhakumar, Aradi et al. 2005)).

D'une part, il s'agit d'un phénomène de hypersynchronie ou d'une augmentation de la cohérence des oscillations neuronales (Williams and Parsons-Smith 1951; Clauss, van der Merwe et al. 2001).

De l'autre part, il s'agit des altérations opposées - inhibitrices (autrement dit une disfacilitation) qui sont associées à une réduction du débit sanguin cérébral. Ceci évoque finalement une réduction globale des fonctions hémisphériques (Szelies, Herholz et al. 1991; Timofeev, Grenier et al. 2001).

Ainsi, si les réponses électrophysiologiques, qui représentent une évolution temporelle des événements, ne sont pas enregistrées chez nos patients, nous pouvons supposer que les activations corticales ne sont pas bien synchronisées chez eux.

Mutisme akinétique

A notre connaissance, aucune étude d'imagerie fonctionnelle concernant le AM n'a été réalisée. Dans notre étude, deux patients ont cliniquement présenté le mutisme akinétique. Chez le patient P01, un infarctus bilatéral des artères cérébrales antérieures a été détecté. Chez le patient P04, des lésions de la région mésencéphalique supérieure droite et des deux noyaux caudés ainsi que de la partie postérieure du corps calleux ont été diagnostiquées. La littérature évoque une contrariété concernant la homogénéité des AM. Certains ne considèrent que la forme fronto-thalamique comme un AM pur (d'après certains auteurs une sous-catégorie de l'état paucirelationnel (Bernat 2006)) et négligent la forme mesencéphalique qui est considérée comme une sous catégorie de l'état végétatif (Nemeth, Hegedus et al. 1986; Schiff and Plum 2000).

Dans notre étude, nous avons trouvé la réponse MMN et la réponse de type P3 au propre prénom du sujet chez le patient P01. Ce résultat est en accord avec les résultats bibliographiques qui ont montré la présence de la réponse P3, chez les patients mutiques avec des lésions bifrontales, aux stimuli acoustiques simples et aux stimuli des catégories sémantiques (Kotchoubey, Schneck et al. 2003; Naccache, Obadia et al. 2004). Par contre, chez l'autre patient mutique, dans notre série le P04, avec un autre type de mutisme akinétique – apathique nous n'avons pas trouvé de réponse P3.

Bien que les tableaux des réponses corticales en PET soient anormaux, des activations corticales ont été obtenues dans les zones d'intérêt pour tous les trois contrastes. Nous avons trouvé les activations dans les aires d'intérêt identiques à celles des sujets sains pour le traitement de la MMN et pour le traitement de la voix familière chez les deux MA.

Concernant le traitement du propre prénom, il a été identique chez le patient P04 et similaire chez le patient P01.

Chez le patient P01, nous pouvons constater un couplage neuro-métabolique conservé qui est également en accord avec son état clinique (WHIM 52). Chez le patient P04, le couplage neuro-métabolique est altéré pour le traitement du propre prénom et pour la familiarité de la voix et l'état comportemental de ce patient est moins élevé par rapport au patient précédent. Le patient P04, ne peut pas produire de réponse manifeste, par contre le patient P01 est conscient, bien orienté dans le temps et dans l'espace et il utilise une communication par un code oui/non par fermeture des yeux.

Nous pouvons donc voir que, quand les patients mutiques sont différents dans leurs présentations cliniques, leurs résultats neuro-métaboliques sont également différents.

En conséquence, l'hypothèse que le cortex des patients avec un AM ne réagisse pas aux informations de l'environnement, tirée de plusieurs rapports précédents, n'a pas été confirmée. Nous avons confirmé que nos patients étaient capables de réaliser une discrimination spontanée des stimuli auditifs, d'analyser et probablement de reconnaître le propre prénom et la voix familière. Mais de l'autre part, ils présentent une diminution de l'activation dans les autres régions. Chez les patients en état végétatif permanent, ces régions de la diminution du DSCr hors des zones d'intérêt ont été plus vastes.

L'existence d'un mécanisme physiopathologique commun pour toutes les formes de AM a été supposée : des lésions des réseaux neuronaux thalamo-corticales et cortico-striato-pallidales (Mega and Cohenour 1997; Schiff and Plum 2000). Nos résultats de l'étude PET permettent de localiser les zones de diminution du DSCr également dans le cervelet, le tronc cérébral et l'hippocampus. Toutefois, il s'agirait probablement de boucles neuronales plus vastes comportant un cortex cérébelleux – noyaux du pont et mésencéphale – thalamus – cortex cérébral. Ceci pourrait s'accorder avec l'hypothèse des connexions du cervelet. Elles sont connues pour leur implication dans les processus cognitifs manquants chez les patients AM - comme l'émotion, l'exécution, l'idéation et la planification.

L'intervention du cervelet dans les processus cognitifs est connue depuis le début des années 1990 – on parle d'un cervelet cognitif. Le rôle du cervelet dans le contrôle de la fluence verbale (Leggio, Silveri et al. 2000; Marien, Engelborghs et al. 2001) et de la planification (Grafman, Litvan et al. 1992) a été confirmé. Courchesne et Allen (Courchesne and Allen 1997) ont supposé une influence globale du cervelet grâce à son input massif des aires associatives cérébrales surtout du cortex préfrontal.

Les informations en provenance du cerveau, après un relais dans les noyaux du pont, sont dirigées par le pédoncule cérébelleux vers le cervelet. Au contraire, les voies efférentes du cervelet se projettent vers le thalamus, d'où partent les connexions thalamo-corticales : pariétales, temporales et surtout frontales. Il existe toutefois plusieurs systèmes plus complexes de boucles connectées entre elles.

Les aires de l'hypodébit cérébral chez nos patients pourraient correspondre aux aires de déconnexions sur les boucles cérébro-cérébelleuses. Ceci pourrait expliquer le tableau clinique similaire chez les patients avec des lésions anatomiques différentes provoquant les deux types de AM. Pour l'instant, le rôle du cervelet et de ses voies dans la physiopathologie du mutisme akinétique n'a jamais été proposé. Cependant, cette hypothèse ne semble pas surprenante si le rôle cognitif des voies cérébro-cérébelleuses est pris en compte.

6.5 Conclusion

L'imagerie fonctionnelle cérébrale montre chez les patients DOC (les patients paucirelationnels et certains patients végétatifs dans notre étude) les mêmes aires de l'activation que chez les sujets sains et confirme les résultats étonnants des études précédentes concernant l'existence des îles des fonctions cognitives préservées. Dans notre cas, il s'agit de la reconnaissance d'un mot, du langage, de la reconnaissance de soi-même et de la réaction au stimulus émotionnel.

Malgré que les cartes du débit sanguin cérébral montrent des résultats plus au moins similaires dans les zones d'intérêt chez les patients comme chez les sujets sains, ces activations ne sont pas suffisantes pour produire une réponse électrophysiologique et ne permettent pas une perception consciente. Nous pouvons donc constater que même s'il n'y a pas de différence significative au niveau de l'activation des zones d'intérêt entre les patients en état végétatif et les patients mutiques, il y a tout de même une différence comportementale entre eux. Cet état comportemental est d'un plus haut niveau chez le patient qui présente les réponses électrophysiologiques cognitives la MMN et nP3. La différence du débit sanguin cérébral dans le reste du cerveau par rapport aux sujets sains est également moindre chez ces patients. Donc, la diminution de l'activation hors des zones d'intérêt, et surtout son étendue chez les patients, paraît plus importante que l'activation partielle ou complète dans les zones d'intérêt. Elle est également plus concordante avec les résultats électrophysiologiques.

Il semblerait donc que ces deux indicateurs peuvent être liés. Ceci signifierait que l'altération de l'organisation temporelle peut conditionner l'hypo perfusion dans le reste du cerveau, ou alors au contraire que les aires de l'hypo perfusion en dehors des zones d'intérêt peuvent provoquer une altération de l'organisation temporelle. Notre étude n'est pas suffisamment pour dévoiler ces éventuelles relations et des études supplémentaires sont donc indispensables pour approfondir ce sujet. Les seules techniques de l'imagerie fonctionnelle ne sont capables d'identifier ni d'autres mécanismes pathophysiologiques, ni des fluctuations des fonctions dans le reste du cerveau. Il est indispensable de développer de nouveaux moyens diagnostiques plus sensibles pour identifier les caractéristiques dynamiques des processus cognitifs.

Finalement, étant donné que la synchronisation spatio-temporelle des processus cognitifs est altérée chez nos patients non conscients, nous pouvons en déduire qu'il s'agit d'une condition essentielle et indispensable de la conscience.

6.6 Conclusion générale

Implications pour le diagnostic et le pronostic

Le but de cette thèse a été d'avancer dans l'étude des capacités cognitives résiduelles des patients non conscients : des patients comateux et des patients en état végétatif.

Il s'agit d'une étude de l'exploration des capacités cognitives chez un plus grand groupe de patients en coma par le biais d'une méthode électrophysiologique utilisant le propre prénom du sujet dans le protocole oddball passif. Cette étude, dont le nombre d'enregistrements sera augmenté par la suite, va donc nous aider à différencier les patients avec une capacité cognitive de plus haut niveau.

Nous avons montré chez les patients comateux que la réponse nP3 évoquée par le propre prénom du sujet est un marqueur plus performant que la MMN pour détecter l'évolution des patients vers une bonne récupération des fonctions cognitives.

Bien qu'encore préliminaires, nos résultats ont permis de mettre en évidence des altérations du couplage neuro-métabolique des fonctions cognitives chez les patients en PVS et en MCS.

De plus, nous avons confirmé que les méthodes de l'imagerie fonctionnelle utilisant le protocole « bloc design » ne peuvent pas pour l'instant identifier et différencier les différents troubles de la conscience des patients et que les méthodes électrophysiologiques utilisant les stimuli complexes correspondent mieux au niveau comportemental des patients.

Une approche systématique vers ce problème est nécessaire et de nouvelles études sont demandées. Il paraît qu'une nouvelle approche diagnostique et thérapeutique vers les patients non conscients arrive avec un énorme progrès des méthodes électrophysiologiques, de l'imagerie fonctionnelle, pharmacologiques et des essais thérapeutiques réussis récemment.

Les améliorations futures concernant le diagnostic des fonctions cognitives chez ces patients porteront sur (Giacino, Hirsch et al. 2006):

- la mise en place des techniques quasi simultanées d'enregistrement par l'utilisation de séquences d'acquisition comme IRMf événementielle strictement comparable à celles des potentiels évoqués
- l'utilisation des stimuli et les tâches possédant un haut degré de complexité informationnelle et de valeur émotionnelle
- une nouvelle technique de l'IRM – diffusion tensor IRM - qui pourrait détecter une amélioration possible chez ces patients en liaison avec une recroissance axonale chez eux (Voss, Uluc et al. 2006)

- d'autres nouvelles méthodes telle que la méthode dit « brain computer interface » qui n'a été utilisé jusqu'à maintenant que pour la communication avec les patients locked-in

De nouvelles possibilités thérapeutiques concernent :

- des neuromodulations pharmacologiques par des médicaments dopaminérgiques (Whyte, Katz et al. 2005)
- la stimulation cérébrale profonde (DBS – deep brain stimulation). Cette dernière a été utilisé chez quelques patients végétatifs sans succès évident jusqu'en 2007 quand un patient en MCS a présenté une amélioration comportementale claire basée sur une restauration des connexions thalamo-corticales après la stimulation thalamique intralaminale (Schiff, Giacino et al. 2007).

Ces nouvelles méthodes diagnostiques et thérapeutiques constituent un moyen pour comprendre les troubles de la conscience et apportent ainsi l'espoir pour les patients.

LISTES DES TABLEAUX ET FIGURES

Figures

Figure 1: Topographie de champs de potentiels	9
Figure 2 : Topographie de densité de courant	10
Figure 3 : Potentiels évoqués auditifs de latence précoce (haut), moyenne (milieu) et tardive (bas)	11
Figure 4 : Schéma des voies auditives	12
Figure 5 : Les différentes composantes de l'onde N1.	14
Figure 6 : Réponse aux stimulations standards, déviantes et onde de différence	17
Figure 7 : Illustration schématique P3b et P3a	20
Figure 8 : Modèle schématique de l'évaluation différente de P3a et P3b.	21
Figure 9 Les cartes des potentiels de deux composantes de la nP3	22
Figure 10 Contribution de certaines régions sur les réponses P3 pour les différents stimuli	23
Figure 11 : Les différentes altérations de l'état d'éveil et de l'état d'interaction pour les différentes altérations de la conscience	37
Figure 12- Les différentes altérations de la conscience.	38
Figure 13 Les enveloppes des stimuli utilisés	79
Figure 14 : Les réponses N1 standard (en bleu), déviants (en turquoise) et la MMN (en rouge) chez les patients en coma post anoxique.	98
Figure 15 : La réponse P3vnf en Fz (en rouge), Cz (en vert) et Pz (en bleu) chez patient en coma post anoxique	99
Figure 16 : Les réponses N1 standard (en bleu) déviants (en turquoise) et la MMN (en rouge), chez les patients en coma post traumatique avec anoxie associée	100
Figure 17: La réponse P3vnf en Fz (en rouge), Cz (en vert) et Pz (en bleu) chez patient en coma post traumatique avec anoxie associée	101
Figure 18 : Les réponses N1 standard (en bleu), déviants (en turquoise) et la MMN (en rouge) chez les patients en coma post traumatique	102
Figure 19 : La réponse P3vnf en Fz (en rouge), Cz (en vert), Pz (en bleu) chez les patients en coma post traumatique	103
Figure 20: Les réponses N1 standard (en bleu), déviants (en turquoise) et la MMN (en rouge) chez les patients en coma de l'étiologie vasculaire	104
Figure 21: Le réponse P3vnf en Fz (en rouge), Cz (en vert), Pz (en bleu) chez les patients en coma de l'étiologie vasculaire	105
Figure 22 : Les zones d'intérêt pour chaque contraste	149
Figure 23: Réponse aux stimulations standards (en bleu), déviants (en turquoise) et onde de différence (en rouge), les résultats du test Kruskal Wallis pour l'onde N1 (en bleu fin) et la MMN (en rouge fin)	150
Figure 24 : Réponse au PP VF (en vert) et résultats du test de Wilcoxon (en violet)	151
Figure 25 : La cartographie cérébrale des aires non activées selon le contraste réalisé pour le patient P01	157
Figure 26 : La cartographie cérébrale des aires non activées selon le contraste réalisé pour le patient P04	159
Figure 27 : La cartographie cérébrale des aires non activées selon le contraste réalisé pour le patient P06	161
Figure 28 : La cartographie cérébrale des aires non activées selon le contraste réalisé pour le patient P02	163
Figure 29 : La cartographie cérébrale des aires non activées selon le contraste réalisé pour le patient P07	165
Figure 30: Les courbes des potentiels le N1 standard (en bleu), déviants (en turquoise), la MMN (en rouge)	169
Figure 31 : Les courbes de la réponse nP3vf (en vert) et les en Fz, C3, C4, Cz et Pz chez les patients	170

Tableaux

Tableau 1: Résumé des caractéristiques spatiales et temporelles des images selon les techniques:.....	6
Tableau 2 : Résumé des caractéristiques physiologiques à l'échelle microscopique selon les techniques : TEP, IRMf, MEG et EEG.....	6
Tableau 3 : Structures explorées par les différents potentiels évoqués auditifs : PEATC, PEALM, PEAT.....	13
Tableau 4 : Les principales données cliniques chez les patients comateux.....	93
Tableau 5: Données du bilan clinique initial et final – GCS, GOS et WHIM et caractéristiques du bilan électrophysiologique chez les patients comateux post anoxiques ayant analysés :	94
Tableau 6 : Données du bilan clinique initial et final – GCS, GOS et WHI et caractéristiques du bilan électrophysiologique chez les patients comateux post traumatique ayant analysés :	94

Tableau 7: Données du bilan clinique initial et final – GCS, GOS et WHIM et caractéristiques du bilan électrophysiologique chez les patients post traumatiques avec anoxie associée ayant analysé :	95
Tableau 8: Données du bilan clinique initial et final - GCS, GOS et WHIM et caractéristiques du bilan électrophysiologique chez les patients comateux de l' étiologie vasculaire ayant analysés :	95
Tableau 9: Latences et amplitudes de N1std, MMN et P3 vnf chez les patients post anoxiques	99
Tableau 10: Latences et amplitudes de N1std, MMN et P3 vnf chez les patients post traumatiques avec anoxie associée	101
Tableau 11: Latences et amplitudes de N1std, MMN et P3 vnf chez les patients post traumatiques	103
Tableau 12: Latences et amplitudes de N1std, MMN et P3 vnf, nv chez les patients en coma de l'étiologie vasculaire	106
Tableau 13 : L'évolution vers GOS 1- 2, nombre de cas où N1 std, la MMN et P3 vnf et nv sont présentes	107
Tableau 14 : L'évolution vers GOS 3, nombre de cas où N1 std, la MMN et P3 vnf et nv sont présentes.....	107
Tableau 15 : L'évolution vers GOS 4, nombre de cas où N1 std, la MMN et P3 vnf et nv sont présentes.....	107
Tableau 16 : Spécificité, sensibilité, valeur prédictive positive et négative des N1 std, MMN, P3 vnf.....	108
Tableau 17: Caractéristiques des patients en coma, état végétatif, état de conscience minimal, locked in syndrom. D' après Laureys in Guérit (Guerit 2001).....	137
Tableau 18 : Les études de l'imagerie fonctionnelle chez les patients inconscients : type de stimulus et type de l'imagerie.....	139
Tableau 19 : Les études de l'imagerie fonctionnelle chez les patients inconscients : nombre de patients en VS et MCS et le niveau cortical activé	141
Tableau 20 : Les principales données cliniques obtenues lors de l'examen – âge, sexe, étiologie du coma, l'état clinique et son classifications, GCS au moment au début du coma	143
Tableau 21 : Les mesures des réponses électrophysiologiques	143
Tableau 22 : Probabilité des stimuli dans les conditions expérimentales.....	145
Tableau 23 : Les structures anatomiques non activées, leurs coordonnés de Talairach, le nombre de cluster et leur volume local et total pour le patient P01	158
Tableau 24 : Les structures anatomiques non activées, leurs coordonnés de Talairach, le nombre de cluster et leur volume local et total pour le patient P04.....	160
Tableau 25 : Les structures anatomiques non activées, leurs coordonnés de Talairach, le nombre de cluster et leur volume local et total pour le patient P06.....	162
Tableau 26 : Les structures anatomiques non activées, leurs coordonnés de Talairach, le nombre de cluster et leur volume local et total pour le patient P02.....	164
Tableau 27 : Les structures anatomiques non activées, leurs coordonnés de Talairach, le nombre de cluster et leur volume local et total pour le patient P06.....	166
Tableau 28 : Les zones d'intérêt activées (A- en rouge) et non activées (N -en noir) selon les contrastes chez les patients.....	167
Tableau 29: Le volume total des aires non activées chez les patients selon les contrastes en cm 3	168

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- (1994). "Medical aspects of the persistent vegetative state (1). The Multi-Society Task Force on PVS." N Engl J Med **330**(21): 1499-508.
- Ackermann, H. and W. Ziegler (1995). "[Akinetic mutism--a review of the literature]." Fortschr Neurol Psychiatr **63**(2): 59-67.
- Adams, J. H., D. I. Graham, et al. (2000). "The neuropathology of the vegetative state after an acute brain insult." Brain **123** (Pt 7): 1327-38.
- Alain, C., R. Hargrave, et al. (1998). "Processing of auditory stimuli during visual attention in patients with schizophrenia." Biol Psychiatry **44**(11): 1151-9.
- Alcaini, M., M. H. Giard, et al. (1994). "Two separate frontal components in the N1 wave of the human auditory evoked response." Psychophysiology **31**(6): 611-5.
- Alho, K. (1995). "Cerebral generators of mismatch negativity (MMN) and its magnetic counterpart (MMNm) elicited by sound changes." Ear Hear **16**(1): 38-51.
- Alho, K. and N. Sinervo (1997). "Preattentive processing of complex sounds in the human brain." Neurosci Lett **233**(1): 33-6.
- Alho, K., I. Winkler, et al. (1998). "Processing of novel sounds and frequency changes in the human auditory cortex: magnetoencephalographic recordings." Psychophysiology **35**(2): 211-24.
- Alho, K., D. L. Woods, et al. (1992). "Intermodal selective attention. II. Effects of attentional load on processing of auditory and visual stimuli in central space." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **82**(5): 356-68.
- Amantini, A., A. Grippo, et al. (2005). "Prediction of 'awakening' and outcome in prolonged acute coma from severe traumatic brain injury: evidence for validity of short latency SEPs." Clin Neurophysiol **116**(1): 229-35.
- Baars, B. J. (1998). "Metaphors of consciousness and attention in the brain." Trends Neurosci **21**(2): 58-62.
- Bancaud, J., V. Bloch, et al. (1953). "[Encephalography; a study of the potentials evoked in man on the level with the vertex]." Rev Neurol (Paris) **89**(5): 399-418.
- Bekinschtein, T., R. Leiguarda, et al. (2004). "Emotion processing in the minimally conscious state." J Neurol Neurosurg Psychiatry **75**(5): 788.
- Belin, P. and R. J. Zatorre (2003). "Adaptation to speaker's voice in right anterior temporal lobe." Neuroreport **14**(16): 2105-9.
- Berlad, I. and H. Pratt (1995). "P300 in response to the subject's own name." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **96**(5): 472-4.
- Bernat, J. L. (2006). "Chronic disorders of consciousness." Lancet **367**(9517): 1181-92.
- Boly, M., M. E. Faymonville, et al. (2004). "Auditory processing in severely brain injured patients: differences between the minimally conscious state and the persistent vegetative state." Arch Neurol **61**(2): 233-8.
- Born, J. D., P. Hans, et al. (1982). "[Practical assessment of brain dysfunction in severe head trauma (author's transl)]." Neurochirurgie **28**(1): 1-7.
- Brazdil, M., I. Rektor, et al. (2001). "Intracerebral event-related potentials to subthreshold target stimuli." Clin Neurophysiol **112**(4): 650-61.
- Buge, A., R. Escourolle, et al. (1975). "[Akinetic mutism and bicingular softening. 3 anatomoclinical cases]." Rev Neurol (Paris) **131**(2): 121-31.
- Cant, B. R., A. L. Hume, et al. (1986). "The assessment of severe head injury by short-latency somatosensory and brain-stem auditory evoked potentials." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **65**(3): 188-95.

- Carter, B. G. and W. Butt (2001). "Review of the use of somatosensory evoked potentials in the prediction of outcome after severe brain injury." Crit Care Med **29**(1): 178-86.
- Cartlidge, N. (2001). "States related to or confused with coma." J Neurol Neurosurg Psychiatry **71 Suppl 1**: i18-9.
- Celesia, G. G. (1976). "Organization of auditory cortical areas in man." Brain **99**(3): 403-14.
- Celsis, P., K. Boulanouar, et al. (1999). "Differential fMRI responses in the left posterior superior temporal gyrus and left supramarginal gyrus to habituation and change detection in syllables and tones." Neuroimage **9**(1): 135-44.
- Clauss, R. P., C. E. van der Merwe, et al. (2001). "Arousal from a semi-comatose state on zolpidem." S Afr Med J **91**(10): 788-9.
- Coleman, M. R., D. K. Menon, et al. (2005). "Neurometabolic coupling in the vegetative and minimally conscious states: preliminary findings." J Neurol Neurosurg Psychiatry **76**(3): 432-4.
- Coleman, M. R., J. M. Rodd, et al. (2007). "Do vegetative patients retain aspects of language comprehension? Evidence from fMRI." Brain **130**(Pt 10): 2494-507.
- Comerchero, M. D. and J. Polich (1998). "P3a, perceptual distinctiveness, and stimulus modality." Brain Res Cogn Brain Res **7**(1): 41-8.
- Comerchero, M. D. and J. Polich (1999). "P3a and P3b from typical auditory and visual stimuli." Clin Neurophysiol **110**(1): 24-30.
- Courchesne, E. and G. Allen (1997). "Prediction and preparation, fundamental functions of the cerebellum." Learn Mem **4**(1): 1-35.
- Courchesne, E., S. A. Hillyard, et al. (1975). "Stimulus novelty, task relevance and the visual evoked potential in man." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **39**(2): 131-43.
- Cowan, N. (1993). "Activation, attention, and short-term memory." Mem Cognit **21**(2): 162-7.
- Csepe, V., G. Karmos, et al. (1987). "Evoked potential correlates of stimulus deviance during wakefulness and sleep in cat--animal model of mismatch negativity." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **66**(6): 571-8.
- Daltrozzo, J., N. Wioland, et al. (2007). "Predicting coma and other low responsive patients outcome using event-related brain potentials: a meta-analysis." Clin Neurophysiol **118**(3): 606-14.
- Damasio, H., T. J. Grabowski, et al. (1996). "A neural basis for lexical retrieval." Nature **380**(6574): 499-505.
- Davis, M. H., M. R. Coleman, et al. (2007). "Dissociating speech perception and comprehension at reduced levels of awareness." Proc Natl Acad Sci U S A **104**(41): 16032-7.
- Debener, S., S. Makeig, et al. (2005). "What is novel in the novelty oddball paradigm? Functional significance of the novelty P3 event-related potential as revealed by independent component analysis." Brain Res Cogn Brain Res **22**(3): 309-21.
- Dehaene, S. and L. Naccache (2001). "Towards a cognitive neuroscience of consciousness: basic evidence and a workspace framework." Cognition **79**(1-2): 1-37.
- Deouell, L. Y., S. Bentin, et al. (1998). "Mismatch negativity in dichotic listening: evidence for interhemispheric differences and multiple generators." Psychophysiology **35**(4): 355-65.
- Desmond, J. E., J. D. Gabrieli, et al. (1998). "Dissociation of frontal and cerebellar activity in a cognitive task: evidence for a distinction between selection and search." Neuroimage **7**(4 Pt 1): 368-76.
- Di, H. B., S. M. Yu, et al. (2007). "Cerebral response to patient's own name in the vegetative and minimally conscious states." Neurology **68**(12): 895-9.

- Dittmann-Balcar, A., M. Juptner, et al. (2001). "Dorsolateral prefrontal cortex activation during automatic auditory duration-mismatch processing in humans: a positron emission tomography study." Neurosci Lett **308**(2): 119-22.
- Doeller, C. F., B. Opitz, et al. (2003). "Prefrontal cortex involvement in preattentive auditory deviance detection: neuroimaging and electrophysiological evidence." Neuroimage **20**(2): 1270-82.
- Escera, C., K. Alho, et al. (1998). "Neural mechanisms of involuntary attention to acoustic novelty and change." J Cogn Neurosci **10**(5): 590-604.
- Firsching, R. and R. A. Frowein (1990). "Multimodality evoked potentials and early prognosis in comatose patients." Neurosurg Rev **13**(2): 141-6.
- Fischer, C., L. Bogner, et al. (1994). "Auditory early- and middle-latency evoked potentials in patients with quadrigeminal plate tumors." Neurosurgery **35**(1): 45-51.
- Fischer, C., V. Ibanez, et al. (1988). "[Early and middle latency auditory evoked potentials and somatosensory evoked potentials in the vital and functional prognosis of severe brain injuries in intensive care]." Agressologie **29**(5): 359-63.
- Fischer, C. and J. Luaute (2005). "Evoked potentials for the prediction of vegetative state in the acute stage of coma." Neuropsychol Rehabil **15**(3-4): 372-80.
- Fischer, C., J. Luaute, et al. (2004). "Predictive value of sensory and cognitive evoked potentials for awakening from coma." Neurology **63**(4): 669-73.
- Fischer, C., J. Luaute, et al. (2006). "Improved prediction of awakening or nonawakening from severe anoxic coma using tree-based classification analysis." Crit Care Med **34**(5): 1520-4.
- Fischer, C., D. Morlet, et al. (1999). "Mismatch negativity and late auditory evoked potentials in comatose patients." Clin Neurophysiol **110**(9): 1601-10.
- Fischer, C., D. Morlet, et al. (2000). "Mismatch negativity and N100 in comatose patients." Audiol Neurootol **5**(3-4): 192-7.
- Folmer, R. L. and C. D. Yingling (1997). "Auditory P3 responses to name stimuli." Brain Lang **56**(2): 306-11.
- Gaeta, H., D. Friedman, et al. (2003). "Stimulus characteristics and task category dissociate the anterior and posterior aspects of the novelty P3." Psychophysiology **40**(2): 198-208.
- Garcia-Larrea, L. and G. Cezanne-Bert (1998). "P3, positive slow wave and working memory load: a study on the functional correlates of slow wave activity." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **108**(3): 260-73.
- Giacino, J. T., S. Ashwal, et al. (2002). "The minimally conscious state: definition and diagnostic criteria." Neurology **58**(3): 349-53.
- Giacino, J. T., J. Hirsch, et al. (2006). "Functional neuroimaging applications for assessment and rehabilitation planning in patients with disorders of consciousness." Arch Phys Med Rehabil **87**(12 Suppl 2): S67-76.
- Giard, M. H., F. Perrin, et al. (1994). "Dissociation of temporal and frontal components in the human auditory N1 wave: a scalp current density and dipole model analysis." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **92**(3): 238-52.
- Giard, M. H., F. Perrin, et al. (1990). "Brain generators implicated in the processing of auditory stimulus deviance: a topographic event-related potential study." Psychophysiology **27**(6): 627-40.
- Goldberg, G. (1998). "What happens after brain injury?" Postgrad Med **104**(2): 91-4, 99-105.
- Goldie, W. D., K. H. Chiappa, et al. (1981). "Brainstem auditory and short-latency somatosensory evoked responses in brain death." Neurology **31**(3): 248-56.
- Goldinger, S. D. (1996). "Words and voices: episodic traces in spoken word identification and recognition memory." J Exp Psychol Learn Mem Cogn **22**(5): 1166-83.

- Goldman-Rakic, P. S. (1988). "Topography of cognition: parallel distributed networks in primate association cortex." Annu Rev Neurosci **11**: 137-56.
- Goodwin, S. R., W. A. Friedman, et al. (1991). "Is it time to use evoked potentials to predict outcome in comatose children and adults?" Crit Care Med **19**(4): 518-24.
- Gorno-Tempini, M. L., C. J. Price, et al. (1998). "The neural systems sustaining face and proper-name processing." Brain **121** (Pt 11): 2103-18.
- Gott, P. S., A. L. Rabinowicz, et al. (1991). "P300 auditory event-related potentials in nontraumatic coma. Association with Glasgow Coma Score and awakening." Arch Neurol **48**(12): 1267-70.
- Grafman, J., I. Litvan, et al. (1992). "Cognitive planning deficit in patients with cerebellar atrophy." Neurology **42**(8): 1493-6.
- Graham, D. I., J. H. Adams, et al. (2005). "Neuropathology of the vegetative state after head injury." Neuropsychol Rehabil **15**(3-4): 198-213.
- Graham, D. I., W. L. Maxwell, et al. (2005). "Novel aspects of the neuropathology of the vegetative state after blunt head injury." Prog Brain Res **150**: 445-55.
- Greenberg, D. L. (2007). "Comment on "Detecting awareness in the vegetative state"." Science **315**(5816): 1221; author reply 1221.
- Guerit, J. M. (1999). "Medical technology assessment EEG and evoked potentials in the intensive care unit." Neurophysiol Clin **29**(4): 301-17.
- Guerit, J. M. (2001). "L'évaluation neurophysiologique des comas, de la mort encéphalique et des états végétatifs." Marseille: SOLAL Editeurs.
- Guerit, J. M. (2005). "[Evoked potentials and post-traumatic evolution]." Ann Fr Anesth Reanim **24**(6): 673-8.
- Guerit, J. M., P. Baele, et al. (1993). "[Somatosensory evoked potentials in patients undergoing circulatory arrest under profound hypothermia]." Neurophysiol Clin **23**(2-3): 193-208.
- Guerit, J. M., M. de Tourtchaninoff, et al. (1993). "The prognostic value of three-modality evoked potentials (TMEPs) in anoxic and traumatic comas." Neurophysiol Clin **23**(2-3): 209-26.
- Guerit, J. M., D. Verougstraete, et al. (1999). "ERPs obtained with the auditory oddball paradigm in coma and altered states of consciousness: clinical relationships, prognostic value, and origin of components." Clin Neurophysiol **110**(7): 1260-9.
- Gutling, E., A. Gonsler, et al. (1993). "Dissociation of frontal and parietal components of somatosensory evoked potentials in severe head injury." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **88**(5): 369-76.
- Halgren, E., P. Baudena, et al. (1995). "Intracerebral potentials to rare target and distractor auditory and visual stimuli. I. Superior temporal plane and parietal lobe." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **94**(3): 191-220.
- Halgren, E., P. Baudena, et al. (1995). "Intracerebral potentials to rare target and distractor auditory and visual stimuli. II. Medial, lateral and posterior temporal lobe." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **94**(4): 229-50.
- Hari, R., K. Aittoniemi, et al. (1980). "Auditory evoked transient and sustained magnetic fields of the human brain. Localization of neural generators." Exp Brain Res **40**(2): 237-40.
- Hari, R., M. Hamalainen, et al. (1984). "Responses of the primary auditory cortex to pitch changes in a sequence of tone pips: neuromagnetic recordings in man." Neurosci Lett **50**(1-3): 127-32.
- Hari, R., K. Kaila, et al. (1982). "Interstimulus interval dependence of the auditory vertex response and its magnetic counterpart: implications for their neural generation." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **54**(5): 561-9.
- Harris, C. R. and H. Pashler (2004). "Attention and the processing of emotional words and names: not so special after all." Psychol Sci **15**(3): 171-8.

- Houdé O., M. B., Tzourio - Mazoyer N. (2002). Cerveau et psychologie.
- Hutchinson, D. O., R. W. Frith, et al. (1991). "A comparison between electroencephalography and somatosensory evoked potentials for outcome prediction following severe head injury." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **78**(3): 228-33.
- Chiappa, K. H. and R. A. Hill (1998). "Evaluation and prognostication in coma." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **106**(2): 149-55.
- James, W. (1890). "The principles of psychology." New York :Macmilan Publishing Co Inc.
- Jennett, B. (1975). "Predicting outcome after head injury." J R Coll Physicians Lond **9**(3): 231-7.
- Jennett, B. and F. Plum (1972). "Persistent vegetative state after brain damage. A syndrome in search of a name." Lancet **1**(7753): 734-7.
- Johnson, R., Jr. (1988). "Scalp-recorded P300 activity in patients following unilateral temporal lobectomy." Brain **111 (Pt 6)**: 1517-29.
- Kampe, K. K., C. D. Frith, et al. (2003). ""Hey John": signals conveying communicative intention toward the self activate brain regions associated with "mentalizing," regardless of modality." J Neurosci **23**(12): 5258-63.
- Kane, N. M., S. R. Butler, et al. (2000). "Coma outcome prediction using event-related potentials: P(3) and mismatch negativity." Audiol Neurootol **5**(3-4): 186-91.
- Kane, N. M., S. H. Curry, et al. (1993). "Electrophysiological indicator of awakening from coma." Lancet **341**(8846): 688.
- Kane, N. M., S. H. Curry, et al. (1996). "Event-related potentials--neurophysiological tools for predicting emergence and early outcome from traumatic coma." Intensive Care Med **22**(1): 39-46.
- Kassubek, J., F. D. Juengling, et al. (2003). "Activation of a residual cortical network during painful stimulation in long-term postanoxic vegetative state: a 15O-H2O PET study." J Neurol Sci **212**(1-2): 85-91.
- Katayama, J. and J. Polich (1996). "P300 from one-, two-, and three-stimulus auditory paradigms." Int J Psychophysiol **23**(1-2): 33-40.
- Kircher, T. T., A. Rapp, et al. (2004). "Mismatch negativity responses in schizophrenia: a combined fMRI and whole-head MEG study." Am J Psychiatry **161**(2): 294-304.
- Knight, R. (1996). "Contribution of human hippocampal region to novelty detection." Nature **383**(6597): 256-9.
- Kotchoubey, B., S. Lang, et al. (2001). "Brain potentials in human patients with extremely severe diffuse brain damage." Neurosci Lett **301**(1): 37-40.
- Kotchoubey, B., S. Lang, et al. (2002). "Is there a mind? Electrophysiology of unconscious patients." News Physiol Sci **17**: 38-42.
- Kotchoubey, B., S. Lang, et al. (2003). "Stimulus complexity enhances auditory discrimination in patients with extremely severe brain injuries." Neurosci Lett **352**(2): 129-32.
- Kotchoubey, B., S. Lang, et al. (2005). "Information processing in severe disorders of consciousness: vegetative state and minimally conscious state." Clin Neurophysiol **116**(10): 2441-53.
- Kotchoubey, B., M. Schneck, et al. (2003). "Event-related brain potentials in a patient with akinetic mutism." Neurophysiol Clin **33**(1): 23-30.
- Kraus, N., T. McGee, et al. (1994). "Nonprimary auditory thalamic representation of acoustic change." J Neurophysiol **72**(3): 1270-7.
- Kropotov, J. D., K. Alho, et al. (2000). "Human auditory-cortex mechanisms of preattentive sound discrimination." Neurosci Lett **280**(2): 87-90.
- Kurtz, D., C. Trapp, et al. (1977). "[Study of recovery and the post-anaesthetic period (author's transl)]." Rev Electroencephalogr Neurophysiol Clin **7**(1): 62-9.

- Kutas, M. and S. A. Hillyard (1983). "Event-related brain potentials to grammatical errors and semantic anomalies." Mem Cognit **11**(5): 539-50.
- Laplane, D., J. D. Degos, et al. (1981). "Bilateral infarction of the anterior cingulate gyri and of the fornices. Report of a case." J Neurol Sci **51**(2): 289-300.
- Laureys, S. (2004). "Functional neuroimaging in the vegetative state." NeuroRehabilitation **19**(4): 335-41.
- Laureys, S. and M. Boly (2007). "What is it like to be vegetative or minimally conscious?" Curr Opin Neurol **20**(6): 609-13.
- Laureys, S., M. E. Faymonville, et al. (2000). "Auditory processing in the vegetative state." Brain **123** (Pt 8): 1589-601.
- Laureys, S., M. E. Faymonville, et al. (2000). "Restoration of thalamocortical connectivity after recovery from persistent vegetative state." Lancet **355**(9217): 1790-1.
- Laureys, S., M. E. Faymonville, et al. (2002). "Cortical processing of noxious somatosensory stimuli in the persistent vegetative state." Neuroimage **17**(2): 732-41.
- Laureys, S., S. Goldman, et al. (1999). "Impaired effective cortical connectivity in vegetative state: preliminary investigation using PET." Neuroimage **9**(4): 377-82.
- Laureys, S., C. Lemaire, et al. (1999). "Cerebral metabolism during vegetative state and after recovery to consciousness." J Neurol Neurosurg Psychiatry **67**(1): 121.
- Laureys, S., A. M. Owen, et al. (2004). "Brain function in coma, vegetative state, and related disorders." Lancet Neurol **3**(9): 537-46.
- Laureys, S., F. Perrin, et al. (2007). "Self-consciousness in non-communicative patients." Conscious Cogn **16**(3): 722-41; discussion 742-5.
- Laureys, S., F. Perrin, et al. (2004). "Cerebral processing in the minimally conscious state." Neurology **63**(5): 916-8.
- Leggio, M. G., M. C. Silveri, et al. (2000). "Phonological grouping is specifically affected in cerebellar patients: a verbal fluency study." J Neurol Neurosurg Psychiatry **69**(1): 102-6.
- Levy, D. A., R. Granot, et al. (2001). "Processing specificity for human voice stimuli: electrophysiological evidence." Neuroreport **12**(12): 2653-7.
- Levy, D. A., R. Granot, et al. (2003). "Neural sensitivity to human voices: ERP evidence of task and attentional influences." Psychophysiology **40**(2): 291-305.
- Levy, D. E., J. J. Sidtis, et al. (1987). "Differences in cerebral blood flow and glucose utilization in vegetative versus locked-in patients." Ann Neurol **22**(6): 673-82.
- Lew, H. L., J. Slimp, et al. (1999). "Comparison of speech-evoked v tone-evoked P300 response: implications for predicting outcomes in patients with traumatic brain injury." Am J Phys Med Rehabil **78**(4): 367-71.
- Lindsay, K., A. Pasaoglu, et al. (1990). "Somatosensory and auditory brain stem conduction after head injury: a comparison with clinical features in prediction of outcome." Neurosurgery **26**(2): 278-85.
- Litscher, G. (1995). "Middle latency auditory evoked potentials in intensive care patients and normal controls." Int J Neurosci **83**(3-4): 253-67.
- Logi, F., C. Fischer, et al. (2003). "The prognostic value of evoked responses from primary somatosensory and auditory cortex in comatose patients." Clin Neurophysiol **114**(9): 1615-27.
- Loveless, N. E., M. Simpson, et al. (1987). "Frontal negative and parietal positive components of the slow wave dissociated." Psychophysiology **24**(3): 340-5.
- Luaute, J., C. Fischer, et al. (2005). "Late auditory and event-related potentials can be useful to predict good functional outcome after coma." Arch Phys Med Rehabil **86**(5): 917-23.
- Mack, A., Z. Pappas, et al. (2002). "What we see: inattention and the capture of attention by meaning." Conscious Cogn **11**(4): 488-506.

- Majerus, S., Van der Linden, M., Shiel, A. (2000). "Wessex Head Injury Matrix and Glasgow/Glasgow- Liege Coma Scale: A Validation and Comparison Study." Neurophysiol Rehabil **10**(2): 167-184.
- Marien, P., S. Engelborghs, et al. (2001). "The lateralized linguistic cerebellum: a review and a new hypothesis." Brain Lang **79**(3): 580-600.
- Mauguiere, F. (1983). "[Value of early auditory and somatosensory evoked potentials in monitoring brain stem functions in anesthesia and resuscitation (recording technics, normal responses: effect of anesthetics, central temperature, perfusion pressure and focal lesions on responses)]." Agressologie **24**(9): 429-34.
- Mazzini, L., F. Pisano, et al. (1999). "Somatosensory and motor evoked potentials at different stages of recovery from severe traumatic brain injury." Arch Phys Med Rehabil **80**(1): 33-9.
- McCallum, W. C. and S. H. Curry (1980). "The form and distribution of auditory evoked potentials and CNVs when stimuli and responses are lateralized." Prog Brain Res **54**: 767-75.
- Mecklinger, A. (2000). "Interfacing mind and brain: a neurocognitive model of recognition memory." Psychophysiology **37**(5): 565-82.
- Mecklinger, A. and P. Ullsperger (1995). "The P300 to novel and target events: a spatiotemporal dipole model analysis." Neuroreport **7**(1): 241-5.
- Mega, M. S. and R. C. Cohenour (1997). "Akinetic mutism: disconnection of frontal-subcortical circuits." Neuropsychiatry Neuropsychol Behav Neurol **10**(4): 254-9.
- Moray, N. (1959). "Attention in dichotic listening: affective cues and the influence of instructions." Q.J.Exp.Psychol. **11**: 56-60.
- Morlet, D., O. Bertrand, et al. (1997). "Dynamics of MLAEP changes in midazolam-induced sedation." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **104**(5): 437-46.
- Muller, B. W., M. Juptner, et al. (2002). "Cortical activation to auditory mismatch elicited by frequency deviant and complex novel sounds: a PET study." Neuroimage **17**(1): 231-9.
- Muller, H. M. and M. Kutas (1996). "What's in a name? Electrophysiological differences between spoken nouns, proper names and one's own name." Neuroreport **8**(1): 221-5.
- Näätänen, R., A. W. Gaillard, et al. (1978). "Early selective-attention effect on evoked potential reinterpreted." Acta Psychol (Amst) **42**(4): 313-29.
- Näätänen, R. and P. T. Michie (1979). "Early selective-attention effects on the evoked potential: a critical review and reinterpretation." Biol Psychol **8**(2): 81-136.
- Näätänen, R. and T. Picton (1987). "The N1 wave of the human electric and magnetic response to sound: a review and an analysis of the component structure." Psychophysiology **24**(4): 375-425.
- Näätänen, R., M. Simpson, et al. (1982). "Stimulus deviance and evoked potentials." Biol Psychol **14**(1-2): 53-98.
- Näätänen, R., W. Teder, et al. (1992). "Auditory attention and selective input modulation: a topographical ERP study." Neuroreport **3**(6): 493-6.
- Naccache, L., M. Obadia, et al. (2004). "Preserved auditory cognitive ERPs in severe akinetic mutism: a case report." Brain Res Cogn Brain Res **19**(2): 202-5.
- Naccache, L., L. Puybasset, et al. (2005). "Auditory mismatch negativity is a good predictor of awakening in comatose patients: a fast and reliable procedure." Clin Neurophysiol **116**(4): 988-9.
- Nagaratnam, N., K. Nagaratnam, et al. (2004). "Akinetic mutism following stroke." J Clin Neurosci **11**(1): 25-30.
- Nakabayashi, M., A. Kurokawa, et al. (2001). "Immediate prediction of recovery of consciousness after cardiac arrest." Intensive Care Med **27**(7): 1210-4.

- Nemeth, G., K. Hegedus, et al. (1986). "Akinetic mutism and locked-in syndrome: the functional-anatomical basis for their differentiation." Funct Neurol **1**(2): 128-39.
- Nessler, D., A. Mecklinger, et al. (2005). "Perceptual fluency, semantic familiarity and recognition-related familiarity: an electrophysiological exploration." Brain Res Cogn Brain Res **22**(2): 265-88.
- Netter, F. H. (1991). "Nervous System : Anatomy and Physiology." In : A Brass et RV Dingle (eds.), The CIBA Collection of Medical Illustrations Vol 1,(part I): pp 255.
- Opitz, B., A. Mecklinger, et al. (1999). "Combining electrophysiological and hemodynamic measures of the auditory oddball." Psychophysiology **36**(1): 142-7.
- Opitz, B., T. Rinne, et al. (2002). "Differential contribution of frontal and temporal cortices to auditory change detection: fMRI and ERP results." Neuroimage **15**(1): 167-74.
- Opitz, B., E. Schroger, et al. (2005). "Sensory and cognitive mechanisms for preattentive change detection in auditory cortex." Eur J Neurosci **21**(2): 531-5.
- Oswald, I., A. M. Taylor, et al. (1960). "Discriminative responses to stimulation during human sleep." Brain **83**: 440-53.
- Ottaviani, F., G. Almadori, et al. (1986). "Auditory brain-stem (ABRs) and middle latency auditory responses (MLRs) in the prognosis of severely head-injured patients." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **65**(3): 196-202.
- Owen, A. M. and M. R. Coleman (2008). "Functional neuroimaging of the vegetative state." Nat Rev Neurosci **9**(3): 235-43.
- Owen, A. M., M. R. Coleman, et al. (2006). "Detecting awareness in the vegetative state." Science **313**(5792): 1402.
- Owen, A. M., M. R. Coleman, et al. (2007). "Using functional magnetic resonance imaging to detect covert awareness in the vegetative state." Arch Neurol **64**(8): 1098-102.
- Owen, A. M., M. R. Coleman, et al. (2005). "Using a hierarchical approach to investigate residual auditory cognition in persistent vegetative state." Prog Brain Res **150**: 457-71.
- Owen, A. M., D. K. Menon, et al. (2002). "Detecting residual cognitive function in persistent vegetative state." Neurocase **8**(5): 394-403.
- Palmeri, T. J., S. D. Goldinger, et al. (1993). "Episodic encoding of voice attributes and recognition memory for spoken words." J Exp Psychol Learn Mem Cogn **19**(2): 309-28.
- Perchet, C. and L. Garcia-Larrea (2000). "Visuospatial attention and motor reaction in children: an electrophysiological study of the "Posner" paradigm." Psychophysiology **37**(2): 231-41.
- Peronnet, F., F. Michel, et al. (1974). "Coronal topography of human auditory evoked responses." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **37**(3): 225-30.
- Perrin, F., H. Bastuji, et al. (2000). "Functional dissociation of the early and late portions of human K-complexes." Neuroreport **11**(8): 1637-40.
- Perrin, F., O. Bertrand, et al. (1987). "Scalp current density mapping: value and estimation from potential data." IEEE Trans Biomed Eng **34**(4): 283-8.
- Perrin, F., L. Garcia-Larrea, et al. (1999). "A differential brain response to the subject's own name persists during sleep." Clin Neurophysiol **110**(12): 2153-64.
- Perrin, F., P. Maquet, et al. (2005). "Neural mechanisms involved in the detection of our first name: a combined ERPs and PET study." Neuropsychologia **43**(1): 12-9.
- Perrin, F., J. Pernier, et al. (1989). "Spherical splines for scalp potential and current density mapping." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **72**(2): 184-7.
- Perrin, F., C. Schnakers, et al. (2006). "Brain response to one's own name in vegetative state, minimally conscious state, and locked-in syndrome." Arch Neurol **63**(4): 562-9.

- Pfurtscheller, G., G. Schwarz, et al. (1985). "Clinical relevance of long-latency SEPs and VEPs during coma and emergence from coma." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **62**(2): 88-98.
- Picton, T. W., S. A. Hillyard, et al. (1974). "Human auditory evoked potentials. I. Evaluation of components." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **36**(2): 179-90.
- Picton, T. W. and D. T. Stuss (1980). "The component structure of the human event-related potentials." Prog Brain Res **54**: 17-48.
- Pohlmann-Eden, B., K. Dingethal, et al. (1997). "How reliable is the predictive value of SEP (somatosensory evoked potentials) patterns in severe brain damage with special regard to the bilateral loss of cortical responses?" Intensive Care Med **23**(3): 301-8.
- Polich, J. (2003). Detection of Change: Event-Related Potential and fMRI findings.
- Polich, J., T. Brock, et al. (1991). "P300 from auditory and somatosensory stimuli: probability and inter-stimulus interval." Int J Psychophysiol **11**(2): 219-23.
- Polich, J. and E. Donchin (1988). "P300 and the word frequency effect." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **70**(1): 33-45.
- Posner, M. I. (1994). "Attention: the mechanisms of consciousness." Proc Natl Acad Sci U S A **91**(16): 7398-403.
- Proverbio, A. M., S. Lilli, et al. (2001). "ERP indexes of functional differences in brain activation during proper and common names retrieval." Neuropsychologia **39**(8): 815-27.
- Rappaport, M., K. Hall, et al. (1977). "Evoked brain potentials and disability in brain-damaged patients." Arch Phys Med Rehabil **58**(8): 333-8.
- Rappaport, M., K. L. McCandless, et al. (1991). "Passive P300 response in traumatic brain injury patients." J Neuropsychiatry Clin Neurosci **3**(2): 180-5.
- Ribary, U., A. A. Ioannides, et al. (1991). "Magnetic field tomography of coherent thalamocortical 40-Hz oscillations in humans." Proc Natl Acad Sci U S A **88**(24): 11037-41.
- Ricci, R., G. Barbarella, et al. (1997). "Localised proton MR spectroscopy of brain metabolism changes in vegetative patients." Neuroradiology **39**(5): 313-9.
- Rinne, T., K. Alho, et al. (2000). "Separate time behaviors of the temporal and frontal mismatch negativity sources." Neuroimage **12**(1): 14-9.
- Rinne, T., A. Degerman, et al. (2005). "Superior temporal and inferior frontal cortices are activated by infrequent sound duration decrements: an fMRI study." Neuroimage **26**(1): 66-72.
- Rinne, T., G. Gratton, et al. (1999). "Scalp-recorded optical signals make sound processing in the auditory cortex visible?" Neuroimage **10**(5): 620-4.
- Robinson, L. R., P. J. Micklesen, et al. (2003). "Predictive value of somatosensory evoked potentials for awakening from coma." Crit Care Med **31**(3): 960-7.
- Rosenberg, C., K. Wogensen, et al. (1984). "Auditory brain-stem and middle- and long-latency evoked potentials in coma." Arch Neurol **41**(8): 835-8.
- Rothstein, T. L. (2000). "The role of evoked potentials in anoxic-ischemic coma and severe brain trauma." J Clin Neurophysiol **17**(5): 486-97.
- Rudolf, J., M. Ghaemi, et al. (1999). "Cerebral glucose metabolism in acute and persistent vegetative state." J Neurosurg Anesthesiol **11**(1): 17-24.
- Rugg, M. D., C. D. Pickles, et al. (1991). "Normal P300 following extensive damage to the left medial temporal lobe." J Neurol Neurosurg Psychiatry **54**(3): 217-22.
- Sabri, M., D. A. Kareken, et al. (2004). "Neural correlates of auditory sensory memory and automatic change detection." Neuroimage **21**(1): 69-74.
- Sams, M., M. Hamalainen, et al. (1993). "Human auditory cortical mechanisms of sound lateralization: I. Interaural time differences within sound." Hear Res **67**(1-2): 89-97.

- Santhakumar, V., I. Aradi, et al. (2005). "Role of mossy fiber sprouting and mossy cell loss in hyperexcitability: a network model of the dentate gyrus incorporating cell types and axonal topography." *J Neurophysiol* **93**(1): 437-53.
- Santhakumar, V., A. D. Ratzliff, et al. (2001). "Long-term hyperexcitability in the hippocampus after experimental head trauma." *Ann Neurol* **50**(6): 708-17.
- Segarra, J. M. (1970). "Cerebral vascular disease and behavior. I. The syndrome of the mesencephalic artery (basilar artery bifurcation)." *Arch Neurol* **22**(5): 408-18.
- Senkfor, A. J. and C. Van Petten (1998). "Who said what? An event-related potential investigation of source and item memory." *J Exp Psychol Learn Mem Cogn* **24**(4): 1005-25.
- Shallice, T. (1988). *From neuropsychology to mental structure*.
- Schall, U., P. Johnston, et al. (2003). "Functional neuroanatomy of auditory mismatch processing: an event-related fMRI study of duration-deviant oddballs." *Neuroimage* **20**(2): 729-36.
- Scherg, M. and D. Von Cramon (1985). "Two bilateral sources of the late AEP as identified by a spatio-temporal dipole model." *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **62**(1): 32-44.
- Scherg, M. and D. Von Cramon (1986). "Evoked dipole source potentials of the human auditory cortex." *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **65**(5): 344-60.
- Schiff, N. D. (2005). "Modeling the minimally conscious state: measurements of brain function and therapeutic possibilities." *Prog Brain Res* **150**: 473-93.
- Schiff, N. D., J. T. Giacino, et al. (2007). "Behavioural improvements with thalamic stimulation after severe traumatic brain injury." *Nature* **448**(7153): 600-3.
- Schiff, N. D. and F. Plum (2000). "The role of arousal and "gating" systems in the neurology of impaired consciousness." *J Clin Neurophysiol* **17**(5): 438-52.
- Schiff, N. D., U. Ribary, et al. (2002). "Residual cerebral activity and behavioural fragments can remain in the persistently vegetative brain." *Brain* **125**(Pt 6): 1210-34.
- Schweinberger, S. R. (2001). "Human brain potential correlates of voice priming and voice recognition." *Neuropsychologia* **39**(9): 921-36.
- Schweinberger, S. R., A. Herholz, et al. (1997). "Recognizing famous voices: influence of stimulus duration and different types of retrieval cues." *J Speech Lang Hear Res* **40**(2): 453-63.
- Signorino, M., S. D'Acunto, et al. (1995). "Eliciting P300 in comatose patients." *Lancet* **345**(8944): 255-6.
- Simons, R. F., F. K. Graham, et al. (2001). "On the relationship of P3a and the Novelty-P3." *Biol Psychol* **56**(3): 207-18.
- Sleigh, J. W., J. H. Havill, et al. (1999). "Somatosensory evoked potentials in severe traumatic brain injury: a blinded study." *J Neurosurg* **91**(4): 577-80.
- Squires, N. K., K. C. Squires, et al. (1975). "Two varieties of long-latency positive waves evoked by unpredictable auditory stimuli in man." *Electroencephalogr Clin Neurophysiol* **38**(4): 387-401.
- Staffen, W., M. Kronbichler, et al. (2006). "Selective brain activity in response to one's own name in the persistent vegetative state." *J Neurol Neurosurg Psychiatry* **77**(12): 1383-4.
- Steriade, M. (2000). "Corticothalamic resonance, states of vigilance and mentation." *Neuroscience* **101**(2): 243-76.
- Stevens, R. D. and A. Bhardwaj (2006). "Approach to the comatose patient." *Crit Care Med* **34**(1): 31-41.
- Szelies, B., K. Herholz, et al. (1991). "Widespread functional effects of discrete thalamic infarction." *Arch Neurol* **48**(2): 178-82.
- Tasseau, F. (1994). "[Clinical approach to the patient in vegetative state]." *Acta Neurol Belg* **94**(3): 190-3.

- Teasdale, G. and B. Jennett (1974). "Assessment of coma and impaired consciousness. A practical scale." Lancet **2**(7872): 81-4.
- Tervaniemi, M., S. V. Medvedev, et al. (2000). "Lateralized automatic auditory processing of phonetic versus musical information: a PET study." Hum Brain Mapp **10**(2): 74-9.
- Timofeev, I., F. Grenier, et al. (2001). "Disfacilitation and active inhibition in the neocortex during the natural sleep-wake cycle: an intracellular study." Proc Natl Acad Sci U S A **98**(4): 1924-9.
- Uzan, M., S. Albayram, et al. (2003). "Thalamic proton magnetic resonance spectroscopy in vegetative state induced by traumatic brain injury." J Neurol Neurosurg Psychiatry **74**(1): 33-8.
- Van Lancker, D. R., J. L. Cummings, et al. (1988). "Phonagnosia: a dissociation between familiar and unfamiliar voices." Cortex **24**(2): 195-209.
- Van Lancker, D. R., J. Kreiman, et al. (1989). "Voice perception deficits: neuroanatomical correlates of phonagnosia." J Clin Exp Neuropsychol **11**(5): 665-74.
- Vaughan, H. G., Jr. and W. Ritter (1970). "The sources of auditory evoked responses recorded from the human scalp." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **28**(4): 360-7.
- Velasco, M., F. Velasco, et al. (1985). "Subcortical correlates of the somatic, auditory and visual vertex activities in man. I. Bipolar EEG responses and electrical stimulation." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **61**(6): 519-29.
- Voss, H. U., A. M. Uluc, et al. (2006). "Possible axonal regrowth in late recovery from the minimally conscious state." J Clin Invest **116**(7): 2005-11.
- Walser, H., H. Mattle, et al. (1985). "Early cortical median nerve somatosensory evoked potentials. Prognostic value in anoxic coma." Arch Neurol **42**(1): 32-8.
- Whyte, J., D. Katz, et al. (2005). "Predictors of outcome in prolonged posttraumatic disorders of consciousness and assessment of medication effects: A multicenter study." Arch Phys Med Rehabil **86**(3): 453-62.
- Wijnen, V. J., G. J. van Boxtel, et al. (2007). "Mismatch negativity predicts recovery from the vegetative state." Clin Neurophysiol **118**(3): 597-605.
- Williams, D. and G. Parsons-Smith (1951). "Thalamic activity in stupor." Brain **74**(4): 377-98.
- Wittgenstein, L. (1951). "Tractatus Logico Philosophicus."
- Wolpaw, J. R. and J. K. Penry (1977). "Hemispheric differences in the auditory evoked response." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **43**(1): 99-102.
- Wood, N. and N. Cowan (1995). "The cocktail party phenomenon revisited: how frequent are attention shifts to one's name in an irrelevant auditory channel?" J Exp Psychol Learn Mem Cogn **21**(1): 255-60.
- Woods, D. L., K. Alho, et al. (1992). "Intermodal selective attention. I. Effects on event-related potentials to lateralized auditory and visual stimuli." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **82**(5): 341-55.
- Woods, D. L., C. C. Clayworth, et al. (1987). "Generators of middle- and long-latency auditory evoked potentials: implications from studies of patients with bitemporal lesions." Electroencephalogr Clin Neurophysiol **68**(2): 132-48.
- Woods, D. L., R. T. Knight, et al. (1993). "Anatomical substrates of auditory selective attention: behavioral and electrophysiological effects of posterior association cortex lesions." Brain Res Cogn Brain Res **1**(4): 227-40.
- Yago, E., C. Escera, et al. (2003). "Spatiotemporal dynamics of the auditory novelty-P3 event-related brain potential." Brain Res Cogn Brain Res **16**(3): 383-90.
- Ying, Z., U. D. Schmid, et al. (1992). "Motor and somatosensory evoked potentials in coma: analysis and relation to clinical status and outcome." J Neurol Neurosurg Psychiatry **55**(6): 470-4.

- Yingling, C. D., Y. Hosobuchi, et al. (1990). "P300 as a predictor of recovery from coma." Lancet **336**(8719): 873.
- Yvert, B., A. Crouzeix, et al. (2001). "Multiple supratemporal sources of magnetic and electric auditory evoked middle latency components in humans." Cereb Cortex **11**(5): 411-23.
- Zajonc, R. B. (1985). "Emotions and Facial Expression." Science **230**(4726): 608-687.
- Zandbergen, E. G., R. J. de Haan, et al. (1998). "Systematic review of early prediction of poor outcome in anoxic-ischaemic coma." Lancet **352**(9143): 1808-12.
- Zarza-Lucianez, D., S. Arce-Arce, et al. (2007). "[Mismatch negativity and conscience level in severe traumatic brain injury]." Rev Neurol **44**(8): 465-8.
- Zeman, A. (2001). "Consciousness." Brain **124**(Pt 7): 1263-89.
- Zeman, A. (2005). "What in the world is consciousness?" Prog Brain Res **150**: 1-10.
- Zingler, V. C., B. Krumm, et al. (2003). "Early prediction of neurological outcome after cardiopulmonary resuscitation: a multimodal approach combining neurobiochemical and electrophysiological investigations may provide high prognostic certainty in patients after cardiac arrest." Eur Neurol **49**(2): 79-84.

Publications internationales

- Holeckova I., Fischer C., Giard M.H., Depuech C., Morlet D. :Brain responses to a subject's own name uttered by a familiar voice, *Brain Research*, 2006, (1082):142-152
- Holeckova I., Fischer C., Morlet D., Delpuech C., Costes N., Mauguière F. : Subject's own name as a novel in a MMN design : A combined ERP and PET study, *Brain Research*, 2008, (1189): 152-165
- Holečková I., Bludovský D., Choc M., Mracek J.: Carotid surgery electrophysiological monitoring: somatosensory evoked potentials versus electroencephalography. *Clinical Neurophysiology*, 2002 , Volume 113, (Suppl.1)

Publications nationales en France ou en Rep. Tchèque

- Holečková I. : Prognostická hodnota evokovaných potenciálů při posuzování návratu k vědomí u komatózních pacientů, *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 2006, Suppl. 3, 69/102: 13-14
- Navrátil L., Holečková I. Runt V. : Léčba syndromu karpálního tunelu retinakulotomem *Bolest, časopis pro studium a léčbu bolesti*, 2002, ročník 5, číslo 1: 46 -51
- Mraček J., Richt P., Bludovský D. Holečková I. Karotická mikroendarterektomie, *Časopis lékařů českých* , 2003, (9) : 541-544
- Mraček J., Choc M., Mraček Z., Holečková I.: Syndrom krční transverzální míšní léze po operaci v zadní jámě lebeční v operační poloze vsedě, *Česká a slovenská neurologie a neurochirurgie*, 2006,(3) , 69/102 : 226-230

Communications internationales

- Holečková I., Bludovský D., Choc M., Mracek J.: Carotid surgery electrophysiological monitoring: somatosensory evoked potentials versus electroencephalography. 11th European Congress of Clinical Neurophysiology, Barcelona, Spain, 24. – 28. srpen 2002
- Holečková I., Frdlík J., Bludovský D., Hájek T.: Cardiopulmonary bypass and cognitive brain function measured before and after cardiac surgery by series of event related potentials and psychometric tests, 8th EFNS Congress, 4.-7. september 2004, Paris,France
- Vacek P., Navrátil L., Holečková I.: Therapy of the carpal tunnel syndrome using reitnaculotom, 3rd Congress of the Slovak Neurosurgical Society with International Participation, Stará Lesná, High Tatras, 14.-16.October 2004
- Frdlík, J., Hájek,T., Holečková I. :Electrophysiological monitoring during cardiac surgery in high-risk patients, 9th Congress of the World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine, Buenos Aires 27.-31.8. 2005

Communications nationaux en France ou en Rep. Tchèque

- Holečková I.: La réponse électrophysiologique au propre prénom prononcé par voix familière comme indicateur d'une capacité cognitive résiduelle chez les comateux, 15 emes Rencontres régionales de la recherche, le 18 octobre 2004, Lyon, France
- Holečková I, Morlet D., Giard M-H., Delpuech C., Fischer C.: Réponse EEG évoquée par le propre prénom du sujet prononcé par une voix familière dans un paradigme oddball passif, Congres de Neurosciences Cognitives, Journée Attention et Emotions, le 17 mai 2005, Lille, France
- Fischer C., Luauté J., Holečková I., Morlet D., Mauguière F.: Persistance de processus cognitifs et pronostic d'éveil chez les patients comateux, Communication Société Française de Neurologie, Paris, 18 janvier 2007
- Morlet D., Holečková I., Delpuech C., Fischer C.: La réponse électrophysiologique au propre prénom prononcé par une voix familière: Le témoin d'un traitement cognitif chez certains comateux, Journée scientifique de l'IFNL, 27.9.2006, Lyon, France
- Bludovský D., Holečková I.: Peroperační elektrofyziologický monitoring. Seminář cévní neurochirurgie a invazivní neuradiologie, Plzeň, 24. listopadu 2002
- Choc M., Šlauf F., Richtr P., Holečková I., Herejková I., Lavička P. Interdisciplinární spolupráce při diagnostice a léčbě cévních lézí mozkových. Kongres klinické neurologie, Praha 5. – 7. prosinec 2002
- Choc M., Šlauf F., Richtr P., Holečková I., Herejková I., Lavička P. Interdisciplinární spolupráce při diagnostice a léčbě cévních lézí mozkových. večer neurochirurgického oddělení, Plzeň, 19. března 2003 – pracovní schůze ČSJEP.
- Mraček J., Holečková I., Choc M.: Nitrolebeční hypotenze jako příčina EP záchvatů. Pracovní dny České neurochirurgické společnosti, Praha, 6 - . 8. listopadu 2003
- Rohan V., Holečková I.: Výskyt epileptických záchvatů u nemocných po úrazu hlavy. Pracovní dny České neurochirurgické společnosti, Praha, 6 - . 8. listopadu 2003
- Richtr P., Mraček J., Bludovský D., Lavička P., Holečková I.: Perioperační péče o pacienty podstupující karotickou mikroendarterektomii na neurochirurgii v Plzni XI. Minářovy dny, Praha, 13 .- 14.5. 2004

- Žídek S., Holečková I., Choc M., Bludovský D.: Spolupráce neurochirurga a elektrofyziologa při diagnostice a léčbě pacientů s onemocněním páteře, míchy a kořenů míšních ,V: výroční kongres České spondylochirurgické společnosti ČLS JEP 17. – 19. října 2004, Praha
- Holečková I., Choc M., Rohan V., Bludovský D.: Úloha elektrofyziologa při operacích ve funkčně důležitých oblastech mozku. Večer neurochirurgického oddělení – pracovní schůze ČSJEP, Plzeň 16.3.2005
- Holečková I., Bludovský D., Choc M., Navrátil L., Mraček J., Rohan V., Herejková I.: Pre i peroperační lokalizace funkčně významných korových oblastí mozku – naše zkušenosti u skupiny 40 pacientů s lézemi v eloquentních oblastech mozku. Pracovní dny České neurochirurgické společnosti , Praha, 30.11. – 2.12.2005
- Runt V., Rohan V., Holečková I.: Diagnostika a chirurgická léčba gliomů. Postgraduální lékařské dny Plzeň 2005, 17. – 18. února 2005
- Žídek S., Holečková I., Choc M.: Využití elektrofyziologie ve spondylochirurgii Kuncův memoriál 2005, Praha 24. -25. března 2005
- Frdlík J., Hájek T., Holečková I.: Elektrofyziologická monitorace mozkových funkcí během kardiochirurgických operací u nemocných se zvýšeným rizikem neurologických komplikací. VII. Kardioanesteziologické vědecké dny s mezinárodní účastí, Pardubice, 28. – 30. dubna 2005
- Holečková I., Mraček J., Bludovský D., Richt P.: Úloha elektrofyziologického monitorování při karotické endarterektomii. Postgraduální lékařské dny Plzeň, 16. -17. 2. 2006, Plzeň
- Holečková I.: Evokované potenciály v diagnostice smrti mozku. Večer neurochirurgického oddělení – pracovní schůze ČSJEP, Plzeň 22.3.2006
- Holečková I. : Prognostická hodnota evokovaných potenciálů při posuzování návratu k vědomí u komatózních pacientů. 53. společný sjezd České a Slovenské společnosti klinické neurofyziologie, Praha, 30.11- 1.12.2006
- Runt V., Choc M., Mraček J., Richt P., Lavička P., Holečková I., Herejková I., Šlauf F.: Naše současné postupy při řešení mozkových aneuryzmat. Postgraduální lékařské dny Plzeň, 16. -17. 2. 2006, Plzeň
- Mraček J., Richt P., Holečková I., Choc M.: Nové názory na indikace a timing karotické endarterectomie. Kuncův memoriál 2006, 16.-17. 3. 2006, Praha
- Mraček J., Richt P., Holečková I., Choc M.: Léčba stenózy krkavice z pohledu neurochirurga. Postgraduální lékařské dny Plzeň, 16. -17. 2. 2006, Plzeň
- Frdlík J., Holečková I., Hájek T. : Elektrofyziologická monitorace mozkových funkcí během operací v mimotělním oběhu u nemocných se zvýšeným rizikem neurologických komplikací. 11. společná konference českých a slovenských perfuziologů, Darová, 11. – 13.5.2006

- Mraček J., Richtr P., Holečková I., Choc M.: Nové úhly pohledu na benefit karotické endarterektomie. XXXIV. Mezinárodní česko-slovenské neurovaskulární sympozium., 15.-16. 6. 2006, Zlín
- Červený V., Beneš J., Holečková I.: Celková anestezie a mikroendarterektomie ACI. 13. kongres ČSARIM a 12. Minářovy dny , 13 – 15.9.2006, Praha
- Herejková I., Ferda J., Holečková I., Choc M., Říhánek P.: Logopedická péče o polyglotní pacientku s tumorem ve fatické oblasti. 4. Česko – slovenský foniatrický kongres, 17. celostátní foniatrické dny Evy Sedláčkové, 14. konference asociace klinických logopedů ČR, 21.-23.9.2006, Ostrava
- Hájková P., Šmíd M., Mokrejš J., Holečková I. : Nové aspekty v kardiochirurgické péči v souvislosti se stárnoucí populací. XI. lázeňské kardiovaskulární dny Leden 2007, Konstantinovy Lázně.
- Holečková I., Štruncová P., Smažinková A., Navrátil L., Mraček J., Šrogl J., Lavička P. Terminologie, diagnostika a škály k posuzování vývoje dlouhodobě komatózních pacientů. Večer neurochirurgického oddělení – pracovní schůze ČSJEP, 19.3.2008, Plzeň
- Holečková I.: Principy peroperační elektrofyziologie při revizích poraněných periferních nervů. XV. postgraduální kurz v neurochirurgii, , 2. – 4.4.. 2008, Hradec Králové
- Mraček J., Holečková I., Mork J.: Kombinovaná revaskularizace myokardu a karotická endarterektomie – neurochirurgický přístup. Postgraduální lékařské dny Plzeň 2008, 12.-14.2.2008, Plzeň
- Choc M., Holečková I., Vacek P.: Chirurgická léčba intramedulárních kavernózních angiomů (naše zkušenosti). Neurovaskulární kongres, 3 6. české a slovenské cerebrovaskulární sympozium, 8. neurosonologické dny, 4. – 6.3. 2008, Ostrava
- Mraček J., Holečková I., Mork J., Ševčík P., Rohan V. : Časná karotická endarterektomie pro kritickou reziduální stenózu krkavice po intravenózní trombolýze pro akutní CMP. Neurovaskulární kongres, 36. české a slovenské cerebrovaskulární sympozium, 7. neurosonologické dny, 4. – 6.3. 2008, Ostrava
- Lavička P., Holečková I., Šrogl J., Smažinková A., Zemanová E.: Možnosti odhadu prognózy a vývoje klinického stavu u pacientů s kraniocerebrálním poraněním. Večer neurochirurgického oddělení – pracovní schůze ČSJEP, 19.3.2008, Plzeň