

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE

MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement par

Mylène TERRADE

Interne des hôpitaux

Le 24 Septembre 2015

La perturbation du réseau neuronal
postéro-médial au repos
prédit la récupération du coma

Directeur de thèse : Dr Stein SILVA SIFONTES

JURY

Monsieur le Professeur Olivier FOURCADE	Président
Monsieur le Professeur Thomas GEERAERTS	Assesseur
Madame le Docteur Béatrice RIU	Assesseur
Monsieur le Docteur Stein SILVA-SIFONTES	Assesseur
Monsieur le Professeur Philippe MARQUE	Membre invité
Madame le Professeur Isabelle BERRY	Membre invité

Remerciements

Aux membres de mon jury de thèse

Monsieur le Professeur Olivier FOURCADE,

Professeur des universités,

Praticien hospitalier en Anesthésiologie et Réanimation

Vous me faites l'honneur de présider cette soutenance de thèse. Merci pour votre pédagogie et votre accueil dans le pôle d'Anesthésie-Réanimation du CHU de Toulouse lors de mon cursus d'interne. Veuillez recevoir l'expression de mon plus grand respect.

Monsieur le Professeur Thomas GEERAERTS,

Professeur des universités,

Praticien hospitalier en Anesthésiologie et Réanimation

Je suis très honorée de vous compter parmi les membres de mon jury. Ce fut un plaisir de profiter de votre enseignement et disponibilité lors de ces quelques gardes faites ensemble. Trouvez ici l'expression de ma gratitude.

Madame le Docteur Béatrice RIU,

Praticien hospitalier en Anesthésiologie et Réanimation,

Je te remercie d'avoir accepté de faire partie de mon jury. J'ai eu la chance d'apprendre à tes côtés et ce fut un vrai plaisir. Ta disponibilité, tes connaissances en échographie et ton expertise médicale sont un exemple.

Monsieur le Professeur Philippe MARQUE,

Professeur des universités,

Praticien hospitalier en Médecine Physique et Réadaptation,

Je vous remercie d'avoir accepté de siéger à mon jury de thèse et de l'intérêt que vous portez à ce sujet. Veuillez recevoir toute ma reconnaissance.

Madame le Professeur Isabelle BERRY,

Professeur des universités,

Praticien hospitalier en biophysique,

Je suis honorée de votre présence et de votre expertise médicale pour juger ce travail. Soyez assurée de mon plus profond respect.

Monsieur le Docteur Stein SILVA,

Maitre de conférences des universités,

Praticien hospitalier en Anesthésiologie et Réanimation,

Je te suis reconnaissante de m'avoir associée à ce travail et accordée de ton temps si précieux. J'admire tes qualités professionnelles : pédagogie, rigueur, motivation autant que tes qualités personnelles : patience et disponibilité. Merci Stein.

A ma famille :

A mes parents, auprès desquels j'ai toujours trouvé un soutien sans faille autant dans mes projets personnels que professionnels. Merci d'avoir cru en moi. Vous avez mis votre vie entre parenthèses et m'avez permis de faire ce métier qui me plait tant. Je vous aime et ne vous remercierais jamais assez. Maman, merci d'être à la fois ma mère et ma meilleure amie. Papa, merci de nous exprimer sans pudeur tes sentiments dans tous ces petits messages.

A mon petit frère, je suis fière de toi, tu as su prendre des décisions et ta vie en main avec beaucoup de courage et de maturité. Merci pour ton soutien durant ces années et tous les bons souvenirs de notre enfance. Je t'aime.

A mis abuelos, por darnos tanto amor, felicidad, cuidados y risas ; tambien por transmitirnos el amor de España, enseñarnos a hablar castellano y muchas otras cosas mas. Estoy muy orgullosa de teneros junto a mi en este dia tan especial. Os quiero.

A Romain, pour ton soutien au quotidien et ta patience pendant mes études de médecine et surtout cette dernière année d'internat. Merci de supporter mes doutes, mon manque de confiance, mes sauts d'humeur, mes coup de folie.....les bons comme les mauvais moments. Merci aussi pour ton aide précieuse pour mes présentations, mon mémoire, ma thèse.... A nous, à notre avenir, à nos projets.

A mes oncles et tantes : Ramona & Venelin, Françoise & Thierry, Jeanine, Sylvie. Merci pour votre soutien pendant ces années difficiles et votre compréhension. Désolée de ne pas avoir été très présente et d'avoir autant répété: «Je ne peux pas, je dois réviser : mon bac...ma P1...mes partiels... ma D4.....mon mémoire...mon DIU...ma thèse.... je suis de garde.... ».

A mes cousins/cousines: Léa & Hugo, Aymé & Damien, Marine & Thomas pour tous ces bons souvenirs d'enfance, « Los primos son a mitad camino entre amigos e hermanos ».

Aux amis de mes parents devenus mes amis, Valérie, pour son sens de la répartie qui nous fait passer d'excellents moments, à **Dominique** pour ces délicieux mojitos et à vous deux, pour profiter de la vie et partager tant de bons moments avec mes parents.

Véronique et Jean Yves, merci de répondre toujours présents, vous faites partis de la famille.

Pascal, merci pour tes encouragements et ton aide précieuse de la P1 par la révision de mes leçons d'anatomie à la D4 avec les concours blancs. Merci de m'avoir transmis l'envie d'exercer ce métier.

A mes amis,

A mon amie d'enfance,

Gaëlle, parce que l'on a passé ensemble une partie de notre enfance et notre adolescence, à tous ces bons souvenirs depuis la primaire. A la collocation où en partie grâce à **Aurélie** et à toi, j'ai réussi ma P1. C'est toujours un bonheur de se retrouver.

A mes amis d'externat,

Marie, merci pour tous ces bons moments partagés ensemble depuis déjà 11 ans. « L'amitié est comme une bouteille de vin, elle prend de la valeur au fil du temps ». J'espère désormais te voir plus souvent. Tu me manques marikito.

Mathilde, merci de nous avoir fait partager ta motivation, ton dynamisme et plus encore pendant toutes ces années.

Clémence & Laure, merci pour vos conseils, votre soutien et votre bonne humeur au quotidien. A nos dîners sous colle/soupes qui ont contribué à notre réussite à l'ECN.

Merci à **Bruno, Xavier, Etienne, Pierre et Claire-Marie**.

J'espère pouvoir enfin réussir à organiser un week-end où nous serions tous réunis.

A mes amis toulousains,

Stéphanie, merci pour ta bonne humeur si communicative : « Tu me fais rire chaque jour un peu plus fort, sourire un peu plus longtemps et vivre un peu plus heureuse ». A toutes les vacances passées ensemble et à toutes celles à venir. Gracias Rodriguez!

Julia, pour tes milles idées toutes plus originales les unes que les autres. Hugo, au « bobo ariégeois » qui cache bien son jeu. A vous deux, pour tous ces agréables moments.

Claire, merci pour ta motivation à toute épreuve, toujours partante pour un p'tit apéro, un p'tit diner improvisé, une p'tite baignade à Clermont-Lefort, un p'tit tour au marché saint aubin, un p'tit molkky, une p'tite après-midi planche à voile au lac de la Ganguise.... et à **Romain** d'être également toujours à fond pour de nouvelles aventures!

Xavier, pour tes blagues pas toujours très drôles et ta taquinerie légendaire. Et à **Loriane**, de te supporter.....

Agathe, avec qui j'ai partagé tant de stages : pour nos soirées arrosées et nos débuts en échographie, pour m'avoir « envoyé » 50 mA en ortho, pour la trachéo à 2 un peu foireuse en neurochir, pour les échos fœtale de Germaine.....pour tous ces bons souvenirs, merci. Ainsi qu'à **Mathieu et Isaure**.

Alexis, merci de nous avoir fait découvrir l'*Episode* et la *Pizzeria d'Alexis*, devenus notre rituel du vendredi soir, ainsi que pour tous ces samedis et dimanches passés au lac de la Ganguise cet été !!!!

Charlotte et Steve, aux apéros à venir et futurs week-end chez vous en Ariège.

A mes cointernes,

A ma promo, **Hélène** pour nos premières galères de début d'internat, **Céline** pour nos échecs d'organisation de soirées, **Valentin, Béné, Claire, Benoit, David, Pauline, Gaëlle, Caroline, Laetitia, Damien, Louis** et **Delphine**. Merci à **Etienne** (pour son côté ronchon) et **Pierre** (pour son humour un peu décalé), c'est un vrai plaisir de travailler avec vous deux!!!

À tous les co-internes avec qui j'ai partagé des stages et des gardes : Benjamin, Medhi, Charlotte.M, Lionel, Pierre.M, Claire.B, Lucile, Rémi, Fanny, Marie, Audrey...

A **Quiqui** et **Boubou** pour ce stage à Montauban....les trajets en train, la fameuse côte en vélo, les midis au relais H, le magazine « Pêche et Charme », aux petites blagues et journées ETT....

A **Maud, Elsa, Julie, Caroline, Jérémy, Samuel, Xavier, Jean-Jacques, Romain** et **Charlotte.S** d'avoir été « mes internes ».

Aux médecins qui m'ont aidé, formé et fait grandir,

MERCI,

A l'équipe médicale de **Castres** pour mes débuts dans le monde de l'anesthésie.

Aux anesthésistes d'**ORL, OPH, CMF** et plus particulièrement aux Dr K.Samii et Dr Christine.T pour leur rigueur et l'enseignement de l'intubation.

Aux anesthésistes d'orthopédie pour m'avoir fait adorer l'ALR et aux anesthésistes du **bloc des urgences** : André.V, Michel.O, et à Bernard.T pour tous ces moments de rigolades.

A l'équipe médicale de la **réanimation neurochirurgicale** et surtout à François G pour sa façon d'être.

Aux anesthésistes de la **maternité**, pour leur dynamisme, leur esprit d'équipe et les pauses goûter.

Aux médecins des deux **réanimations polyvalentes** : Laure.C, Antoine.R, Stéphanie.R, Thierry.S, B.Georges, J-M.Conil, P.Cougot, JF.Decun et à Stein.S, Béatrice.R, Jean.R, Arnaud.M, Elodie.B (Je te remercie d'avoir encadré mon mémoire de DES).

Aux **réanimateurs de Montauban** pour savoir aussi bien combiner vie privée et vie professionnelle.

Aux anesthésistes de **vasculaire et plastie**, Claude C, Aline C, Simon S et à Arezki.M pour mon intégration dans l'équipe et leur confiance, à Marie Noëlle.G, Dominique.C et Hélène.F pour leur accueil et leur gentillesse.

Aux **jeunes anesthésistes-réanimateurs**, merci à Marion.M, Dalinda, Clémence.P, Julie.C, Isabelle.S, Elodie.M, Laura.B, Nicolas.L, Fabrice.F, Guillaume.C, Fouad.M pour leurs conseils et leur disponibilité. A Guillaume Ducos et Clément Delmas avec qui il est très agréable de travailler, vous êtes des exemples pour moi.

A mes futurs collègues : Caroline.F, Géraldine, Charlène, Ioan et Stéphanie, j'ai trop hâte !!!

A Julia.G, merci d'avoir pris le temps de relire ma thèse et pour tes conseils avisés.

Aux IADE, infirmiers de réanimation, déchocage, SSPI, kinés.... avec qui j'ai eu un plaisir à travailler en équipe.

Merci aux patients.

Définitions :

Imagerie par Résonance Magnétique (IRM)	Repose sur le principe de la résonance magnétique nucléaire. Des acquisitions anatomiques (IRMa) permettent une visualisation détaillée des structures. Une de ses modalités, l'imagerie du tenseur de diffusion (DTI) donne accès à l'anisotropie et à l'orientation des fibres de substance blanche cérébrale. Enfin, des acquisitions dites fonctionnelles (IRMf) analysent l'état local d'oxygénation de l'hémoglobine, reflet de l'activité neuronale sous-jacente.
Conscience	Nous utiliserons le concept de « conscience perceptive » qui correspond à la capacité d'intégrer les informations extérieures autour d'une notion de soi et de l'environnement.
Coma	Etat pathologique d'abolition de la conscience, lié à une atteinte de la vigilance (« niveau de conscience »). Le patient est immobile, ses yeux sont fermés et certaines fonctions vitales peuvent être altérées. En l'absence de retour à l'état de conscience, le patient peut évoluer vers un ENV ou un ECM.
État Neurologique Végétatif (ENV)	Abolition pathologique de la conscience avec une vigilance conservée. D'un point de vue théorique, seul le « contenu de la conscience » est absent. En général, au cours de cet état, les patients ont retrouvé une autonomie respiratoire et présentent des cycles de veille et de sommeil.
État de Conscience Minimale (ECM)	Etat pathologique d'altération de la conscience, pendant lequel les sujets éveillés ont un accès fluctuant à l'état de conscience. Il s'agit d'une forme sémiologique intermédiaire entre l'état neurologique végétatif et l'état de récupération neurologique.
Réseau cérébral intrinsèque	Ensemble de structures cérébrales travaillant de manière cohérente à l'état de repos cognitif (sujet conscient et éveillé, non-engagé dans une activité spécifique). L'importante activité métabolique et le haut niveau d'organisation fonctionnelle au sein de ce réseau en font un candidat au substrat neuronal de la conscience.

Abréviations

AC : Arrêt cardiaque
BOLD : Blood Oxygen Level Dependant
CA : Coma post-anoxique
CCP : Cortex cingulaire postérieur
CPM : Cortex postéromédial
CRS-R : Coma Recovery Scale - Revised
DMN : Default Model Network (réseau par défaut)
DTI : Diffusion Tensor Imaging
ECM : État de conscience minimale
ENV : État neurologique végétatif
EPI : Echo planar
FDR : False discovery rate
FOUR : Full Outline of UnResponsiveness
FWE : Family worse error
GCS : Glasgow Coma Scale
GLM : General Linear Model
GR : Globules rouges
Hz : Hertz
IRMf : Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
LCR : Liquide céphalo-rachidien
mPFC : Cortex pré-frontal médial
NGC : Noyaux gris centraux
PreCun : Précuneus
RECUP : Bonne récupération neurologique
ROI : Régions of interest (régions d'intérêt)
SB : Substance blanche
SG : Substance grise
SMG : Gyrus supramarginal
SMP : Statistical Parametric Mapping
TEP : Tomographie d'émission de positons
TC : Tronc cérébral
TCG : Traumatisés crâniens graves

Sommaire

I.	Introduction :	2
II.	Matériel et méthode :	5
1.	Participants :	5
2.	Recueil des données de l'imagerie :	7
a.	Acquisitions :	7
b.	Intégrité des régions :	8
c.	Prétraitement :	9
3.	Analyse statistique :	10
a.	Connectivité fonctionnelle basée sur des hypothèses :	10
b.	Connectivité fonctionnelle basée sur des données :	11
III.	Résultats :	12
1.	Démographie :	12
2.	Plasticité des connections cérébrales après une lésion grave.....	14
3.	Impact de l'étiologie de la lésion cérébrale sur la connectivité fonctionnelle: .	17
4.	Valeur pronostique :	19
IV.	Discussion :	20
V.	Conclusion :	24
VI.	Annexes :	26
VII.	Bibliographie :	39

I. Introduction :

Le progrès dans la prise en charge des patients en réanimation a considérablement augmenté le nombre de patients survivants à un arrêt cardiaque (AC) prolongé ou à un traumatisme crânien grave (TCG) (1). À la phase aigüe post-lésionnelle, la présentation neurologique de ces formes graves d'agression cérébrale correspond au stade de coma. L'évolution neurologique à partir de cet état est variable en dehors des cas de retour à un état de conscience normal ou de décès. On distingue à l'heure actuelle des états pathologiques qui traduisent des niveaux de handicap très importants et qui constituent un important problème de santé publique: l'état neurologique végétatif (ENV : patients ayant récupéré une vigilance mais incapables d'élaborer un contenu conscient) et l'état de conscience minimale (ECM : patients vigilés présentant des périodes d'accès transitoire à un contenu conscient) (Annexe 1 : Evolution neurologique après un coma). A partir de cet état d'absence d'éveil et de conscience initiale nommé coma, les patients qui émergent peuvent progresser vers différents niveaux de conscience altérée (2) au cours du temps (Annexe 2 : Le modèle 2 dimensions (2D) de la conscience selon Laureys). Le coma représente pour cette raison un modèle de choix pour la compréhension des mécanismes d'accès à la conscience. Il est important de noter que le potentiel de récupération neurologique est difficilement prévisible à la phase initiale. Il n'existe aucun critère clinique ou paraclinique permettant de prédire avec fiabilité le pronostic des patients à long terme et de construire un projet de soins adaptés (3). Ceci pose des problèmes éthiques (limitations et arrêt des thérapeutiques). L'évaluation comportementale est l'outil principal pour établir le diagnostic de désordres de la conscience. Cependant, il est source d'importantes erreurs diagnostiques, surtout du fait de l'inconstance de la réponse motrice (4). La prise en charge des désordres de la conscience est donc très complexe ; poser le diagnostic, prédire le devenir de ces patients et proposer des thérapeutiques adaptées constituent donc un vrai challenge (5). En effet, il est essentiel d'adapter la prise en charge médicale en réanimation à l'évolution neurologique à long terme et ce rapidement après une agression cérébrale. Le développement d'outils paracliniques spécifiques, fiables et objectifs constitue donc une voie de recherche majeure (2).

Récemment, plusieurs études ont suggéré que l'altération de la connectivité cérébrale fonctionnelle au repos (« Default model network » DMN) dans les régions structurellement intactes chez les patients en ENV ou ECM était corrélée au degré d'altération de la conscience

(6,7). Il existe plus particulièrement un lien entre le niveau de conscience et la connectivité fonctionnelle au repos avec le cortex postéro-médial (CPM), nœud central dans le DMN (7). Néanmoins, à ce jour il n'existe pas d'études sur la synchronisation du DMN chez les patients en phase aigüe de coma.

Par ailleurs, des études récentes suggèrent que le CPM jouerait un rôle central dans la régulation de la conscience chez l'homme (8, 9).

- Il existerait des connections anatomiques et fonctionnelles suggérant un rôle central cortical du CPM (10) dans le processus cognitif incluant la conscience (11).
- Il s'agit d'une des régions les plus actives au niveau cérébral et métabolique tant au repos que lors du processus de connaissance de soi (12).
- Enfin, on note un hypo-métabolisme sélectif de cette structure dans différents états d'altération de la conscience : physiologiques comme le sommeil profond (13), provoqués comme l'anesthésie générale (14) ou pathologiques dans les désordres chroniques de la conscience (2).

La diversité du rôle fonctionnel du CPM en fait une région clé pour la compréhension du DMN. Il a été rapporté des cas de récupération de désordres chroniques de la conscience associés à des modifications métaboliques et structurales du CPM (15). Les troubles de la conscience après une lésion cérébrale ne seraient donc pas liés à la dysfonction d'une zone cérébrale hypothétique spécialisée dans l'émergence et le maintien de la conscience mais bien à une perte diffuse de la connectivité cérébrale.

Enfin, il faut noter que le CPM est composé du précuneus (PreCun) à la partie postéro-médiale du cortex pariétal, du cortex cingulaire postérieur (CCP) à la partie médiane du lobe pariétal inférieur (Annexe 3 : Anatomie du CCP) et du cortex rétrospénial (aire de Brodmann 29 (BA)). Le rôle du complexe CCP/PreCun n'est pas bien défini. Il suscite un challenge : mieux comprendre son implication fonctionnelle dans le DMN dans le cerveau humain.

L'objectif de cette étude était d'évaluer la valeur pronostique de la synchronisation spontanée de l'activité cérébrale dans le CPM dans une cohorte de patients cérébrolésés lors de la phase aigüe du coma.

Nous avons fait l'hypothèse que l'étude de la connectivité fonctionnelle cérébrale à partir du CPM permettait de :

- Comparer le réseau de connectivité cérébrale fonctionnelle au repos des patients et des volontaires sains dans les deux régions du CPM (PreCun et CCP) pour déduire de façon indépendante la participation de ces deux centres corticaux dans la genèse de la conscience.
- Identifier les modèles de connectivité fonctionnelle en relation avec le mécanisme lésionnel (coma anoxique vs traumatisme crânien grave).
- Explorer la connectivité fonctionnelle du CPM au repos et prédire de façon fiable la récupération neurologique.

II. Matériel et méthode :

1. Participants :

Les sujets ont été recrutés dans le cadre du projet « ACI-coma » (Activité Cérébrale Intrinsèque-projet Inserm C11-55). Une cohorte de patients en état de coma dans les suites d'un AC ou d'un TCG a été constituée.

Il s'agit d'une étude prospective multicentrique au sein du CHU de Toulouse qui a nécessité la collaboration des 4 services de réanimation du pôle d'anesthésie-réanimation (Pr Fourcade), ainsi que du service de réadaptation fonctionnelle et de médecine physique (Pr Marque) et du SAMU 31 (Pr Bounes). Le Dr JA Lotterie (Neuroradiologie au CHU ; INSERM U825) a participé à l'interprétation des séquences d'IRM anatomiques standards destinées aux cliniciens en charge des patients. Les inclusions de ce travail ont eu lieu entre Janvier 2013 et Février 2014. Nous avons comparé 31 patients.

Les critères d'inclusion étaient:

- Age supérieur à 18 ans ;
- Survenue d'un épisode d'agression cérébrale sévère, quelle qu'en soit l'origine ou la durée ;
- Trouble de la conscience défini par un score de Glasgow à l'admission < 8/15 avec une réponse motrice < 6 ;
- Phase initiale de la prise en charge : dans le mois suivant l'agression cérébrale.

Les critères d'exclusion étaient :

- Antécédent de maladie neurologique ou psychiatrique ;
- Sujets non affiliés au régime de sécurité sociale ou bénéficiant d'un système de protection juridique ;
- Femmes enceintes ;
- Contre-indications à l'IRM.

Les patients étaient inclus dans les 2 jours suivant l'arrêt complet des sédations (4 ± 2 jours) et après obtention d'une normo-thermie. Tous les patients inclus étaient soignés en accord avec les recommandations de soins standards (16).

Sur 31 patients âgés de 23 à 51 ans, 16 étaient des TCG et 15 des patients en coma post-anoxique (CA). Quatorze sujets volontaires sains entre 24 et 45 ans ont été recrutés.

Le jour de l'IRM, les examens cliniques étaient réalisés selon des échelles standards telles que le Glasgow Coma Score (GCS) (17) (Annexe 4), et le Full Outline of Unresponsiveness score (FOUR score) (Annexe 5) (18). Puis à 3 mois du coma, nous avons évalué le devenir neurologique des patients grâce à l'échelle de Coma Recovery Scale-Revised (CRS-R) (Annexe 6). Les patients ont alors été classés en : décès, ENV, ECM et bonne récupération neurologique (REC) (19).

Notre étude a donc porté sur l'évaluation dans le mois suivant l'agression cérébrale (Evaluation 1) ainsi qu'à 3 mois du coma (Figure 1). L'étude a été approuvée par le comité éthique du CHU de Toulouse (« Comité consultatif pour la protection des personnes » au CHU de Toulouse, ID-RCB: 2012-A00009-34) et le consentement du patient à l'étude était obtenu par le patient lui-même pour les volontaires sains et par la personne de confiance pour les sujets dans le coma.

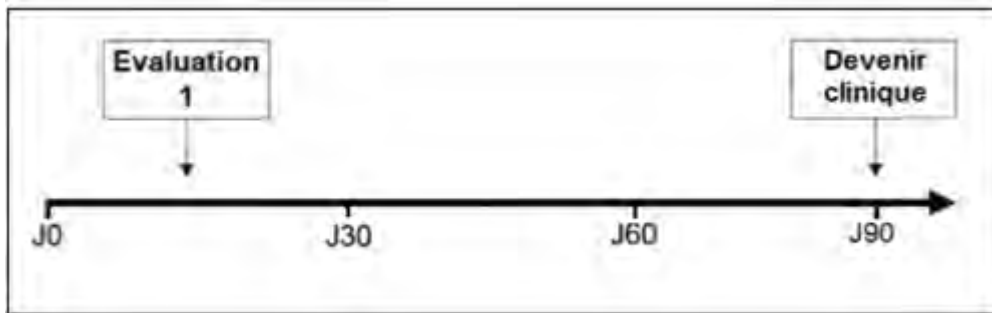


Figure 1 : Plan expérimental de l'étude. La première évaluation a eu lieu dans le mois suivant l'agression cérébrale (Evaluation 1) et la deuxième évaluation lors de la phase de « récupération » à 3 mois.

2. Recueil des données de l'imagerie :

a. Acquisitions :

L'acquisition des images a été réalisée sur une IRM 3 Tesla (3T) Philips dédiée aux activités de recherche. La procédure nécessitait un transport médicalisé du patient par le SAMU 31 du service de réanimation où il était hospitalisé jusqu'au pavillon INSERM à Purpan où était l'IRM. Les patients étaient surveillés à l'aide d'un monitoring des paramètres vitaux par un médecin anesthésiste-réanimateur (fréquence cardiaque (FC), pression artérielle (PA), oxymétrie de pouls (SpO₂), pression partielle en dioxyde de carbone en fin expiration (EtCO₂) et la fréquence respiratoire (FR)).

Les séquences d'IRM acquises étaient anatomiques pondérées en T1 et fonctionnelles en T2*. Pour chaque patient, une séance d'IRM fonctionnelle de 11 minutes au repos était réalisée. Deux cent cinquante coupes en pondération T2* ont été obtenues avec un gradient d'écho-planar (EPI). L'EPI était obtenu en utilisant une orientation en coupe axiale (37 coupes, taille de voxel : 2 x 2 x 3,5 mm³ ; temps de répétition (TR) = 2600 ms, temps d'écho (TE) 30 ms, angle de bascule 90 ° et champ de vue à 240 mm). Une séquence pondérée T1 en 3 dimensions (3D) (dans le plan : résolution 1 x 1 x 1 mm, 160 coupes continues) était également acquise lors de la même session. Les mouvements de tête ont été minimisés en utilisant des coussins personnalisés.

b. Intégrité des régions :

Deux régions du CPM ont été définies comme régions d'intérêt (ROI): le PreCun et le CCP (Figure 2). L'intégrité anatomique de ces deux régions était garantie par l'évaluation visuelle de l'image en séquence T1. Les régions anatomiques étant définies d'après l'atlas AAL (Anatomical Automatic Labeling) de 2002 (20).

Quatre patients (3 patients TCG et 1 patient en CA) ont montré une anomalie structurale significative dans ces régions et ont été exclus de l'analyse. La figure 2 montre les deux ROI sélectionnées.

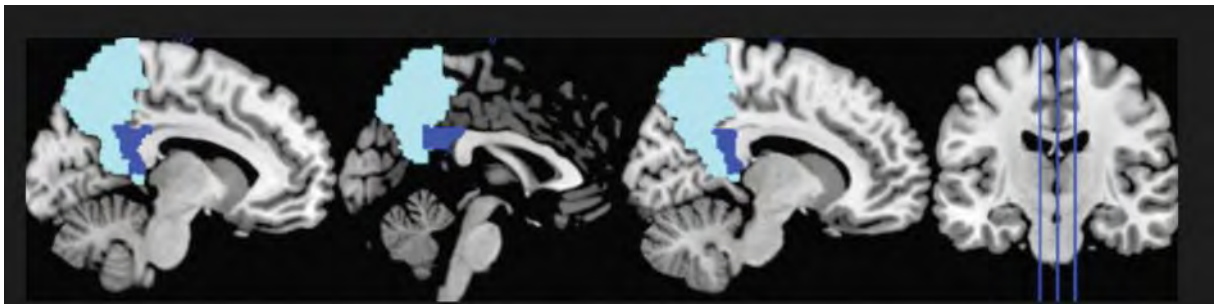


Figure 2. Les deux régions d'intérêt du CPM: précuneus (bleu clair) et CCP (bleu foncé) formant le CPM en coupe longitudinale.

Chez les 27 patients inclus, le volume moyen en nombre de voxels du PreCun et du CCP a été mesuré en séquence T2*. Deux tests t ont été réalisés pour comparer les valeurs mesurées dans les deux groupes (patients et contrôles). Il n'existe aucune différence significative entre les deux groupes (Annexe 7).

c. Prétraitement :

L'analyse des données a été réalisée en utilisant le logiciel CONN de connectivité fonctionnelle, version 13p, basé sur le logiciel SPM version 8 (Statistical Parametric Mapping) (21). Les images EPI ont été réalignées, co-registrées, normalisées sur un Template en coordonnées MNI (dans l'espace commun de l'institut neurologique de Montréal) et lissées via un filtre Gaussien de 8 mm de largeur à mi-hauteur (Annexe 8).

La méthode aCompCor (22) a été utilisée pour diminuer le bruit physiologique comme la fréquence cardiaque (FC) et la fréquence respiratoire (FR) (fréquence > 0,1 Hz) non BOLD. Des masques ont été inclus afin d'éliminer le signal des voxels de la substance blanche (SB) et du liquide céphalo-rachidien(LCR). L'analyse BOLD des séries dans le temps a été filtrée sur des fenêtres de faibles fréquences d'intérêt ($0,009 \text{ Hz} \leq f \leq 0,08 \text{ Hz}$).

3. Analyse statistique :

a. Connectivité fonctionnelle basée sur des hypothèses :

Dans l'analyse de premier degré, une carte de corrélation a été réalisée pour chaque sujet (connectivité fonctionnelle individuelle) par extraction d'une résiduelle BOLD de chaque voxel avec chaque ROI (PreCun et CCP) (Annexe 9). Les coefficients de corrélation de Pearson ont été calculés entre les deux ROI et tous les autres voxels du cerveau puis ont été convertis en une distribution normale de scores en utilisant la transformation z de Fisher permettant un second niveau d'analyse du modèle linéaire général GLM.

Dans l'analyse de second degré, a été réalisé un test t à 1 échantillon pour déterminer la carte de connectivité des deux ROI dans chaque groupe. Cette carte de connectivité de chaque ROI de tous les sujets a été rentrée dans un test t à 2 échantillons pour identifier les régions avec des connectivités différentes du PreCun ou du CCP parmi les deux groupes (patients et contrôles). Les régions ont été rapportées au seuil FDR corrigé $p < 0,001$ (False Discovery Rate) au niveau du voxel et au seuil de FWE corrigé $p < 0,05$ (Family Worse Error) au niveau du groupe. Les données sont explorées jusqu'à un seuil de FDR corrigé $p < 0,05$ au niveau du voxel. La valeur de connectivité (score z de Fisher) entre le CCP et/ou PreCun et chaque ROI était extraite de la carte de connectivité de chaque participant pour isoler les corrélations positives et négatives des ROI. Deux régions du cerveau sont connectées fonctionnellement entre elles si elles sont actives en même temps. Les valeurs z de Fisher extraites des ROI étaient reconverties en coefficients de corrélation (valeurs r). Nous avons conduit trois nouveaux tests t à deux échantillons de la carte de connectivité de chaque ROI. Cela a permis d'observer l'impact de l'étiologie de la lésion cérébrale: TCG vs groupe contrôle, CA vs groupe contrôle et CA vs TCG. Seules les régions ayant survécu au seuil de FDR corrigé $p < 0,001$ au niveau du voxel et au seuil de FWE corrigé $p < 0,05$ au niveau du groupe sont considérées comme statistiquement significatives.

Finalement, une analyse de conjonction a été faite entre le groupe TCG et le groupe contrôle ainsi qu'entre le groupe CA vs groupe contrôle. Nous utilisons un FDR corrigé $p < 0.05$ au niveau du voxel. Les résultats sont exprimés en médiane et intervalle. La distribution des données a été comparée grâce au test de Wallis Kruskal et la dépendance statistique entre deux variables en utilisant le coefficient de corrélation de Spearman.

b. Connectivité fonctionnelle basée sur des données :

Afin de fournir un contrôle méthodologique supplémentaire, nous avons conduit à une analyse en composantes indépendantes (ICA) pour décomposer les données en composantes statistiquement indépendantes spatialement et temporellement (<http://icatb.sourceforge.net>). L'analyse ICA permet d'identifier des ROI de réseaux manqués par l'analyse basée sur les méthodes conventionnelles (Annexe 10). Un modèle standard du DMN a été utilisé pour identifier les composantes du réseau sur une base de sujet par sujet. Le logiciel SPM8 a été utilisé pour la comparaison statistique des images (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/>).

III. Résultats :

1. Démographie :

Nous avons inclus de manière prospective 31 patients ; 4 ont été exclus de l'analyse du fait d'une anomalie anatomique significative dans le PreCun et/ou dans le CCP en IRM en séquence T1 (3 patients TCG et 1 patient en CA). Vingt-sept patients : 14 TCG dont 64% d'hommes et 13 patients en CA dont 54% d'hommes comparés à 14 volontaires sains sont inclus dans l'étude. Le tableau 1 concerne les données démographiques et caractéristiques des patients inclus dans l'étude. On constate une prédominance masculine, un score de GCS moyen à l'inclusion de 5 et un FOUR-score moyen de 5. A 3mois, 4 patients récupèrent une conscience, 11 sont en ECM et 12 patients en ENV. Le délai d'IRM cérébrale correspondait au délai depuis l'agression cérébrale, en moyenne de 5 jours.

Patient	Sexe	Age, années	Etiologie	Délai d'IRM, jours	GCS inclusion	FOUR inclusion	CRS à 3 mois	IRM structurale
1	H	35	CA	7	7	6	6 (EV)	Haut signal du thalamus bilatéral
2	H	64	TCG	4	5	5	14 (ECM)	Microhémorragies corticales (lobes frontaux)
3	H	70	CA	5	4	2	4 (EV)	Lésions hypoxie-ischémie diffuses (thalamus, lobes occipitaux et pariétaux)
4	F	58	TCG	3	3	1	9 (EV)	Lésions axonales diffuses (LAD)
5	H	43	TCG	3	4	2	18 (ECM)	Contusions corticales (lobes frontaux)
6	H	34	CA	5	4	2	20 (REC)	Légère augmentation du signal dans le thalamus et l'hippocampe
7	F	70	TCG	5	5	4	8 (EV)	Contusions corticales (lobes temporaux) et lésion SG sous-corticale (thalamus)
8	F	69	TCG	3	5	3	7 (EV)	Lésion axonale diffuse (LAD)
9	H	59	CA	7	6	7	8 (EV)	Pas d'anomalies
10	F	19	CA	4	5	5	9 (ECM)	Pas d'anomalies
11	F	35	TCG	3	6	5	10 (ECM)	Contusions corticales (lobes pariétaux) et hydrocéphalie
12	F	48	CA	5	3	1	15 (ECM)	Lésions ischémiques diffuses (thalamus, lobes occipitaux)
13	H	59	TCG	2	4	4	16 (ECM)	Lésions corticales, TC et cervelet
14	F	47	CA	5	5	6	8 (EV)	Pas d'anomalies
15	H	56	TCG	3	5	5	6 (EV)	Lésions axonales diffuses (LAD) et lésions du TC
16	H	56	TCG	4	6	6	21 (REC)	Contusions corticales
17	F	35	CA	6	5	4	22 (REC)	Haut signal dans le thalamus bilatéral
18	H	58	CA	6	6	5	7 (EV)	Pas d'anomalie
19	F	39	CA	7	7	6	12 (ECM)	Pas d'anomalie
20	H	43	TCG	5	5	6	14 (ECM)	Lésion axonale diffuse (LAD)
21	H	20	TCG	3	6	7	6 (EV)	Lésion axonale diffuse (LAD)
22	H	52	TCG	4	6	7	5 (EV)	Lésions cervelet et TC
23	F	53	CA	5	5	4	9 (EV)	Haut signal du thalamus bilatéral
24	H	25	CA	5	6	6	12 (ECM)	Pas d'anomalie
25	H	21	TCG	6	6	5	14 (ECM)	Contusions corticales (lobes temporal) et lésions axonales diffuses (LAD)
26	F	58	TCG	9	6	7	23 (REC)	Contusions corticales (lobes frontaux)
27	H	49	CA	8	5	4	13 (ECM)	Augmentation du signal thalamus et hippocampe

Tableau 1. Caractéristiques démographiques et pronostic neurologique des patients.

2. Plasticité des connexions cérébrales après une lésion grave.

Nous savons que dans le DMN, les régions concernées sont coactivées au repos et désactivées lors de la réalisation d'une tâche. Les aires positivement corrélées font parties du réseau de cognition interne (DMN) (23) qui se compose du cortex préfrontal médian (mPFC), de la jonction pariéto-temporale bilatérale, du gyrus para-hippocampique, et du sillon frontal supérieur. Deux aires sont positivement corrélées si elles s'activent en même temps.

Dans la figure 3, les résultats sont exprimés en fonction des groupes contrôle et patients basés sur l'analyse de la connectivité cérébrale. Le PreCun et le CCP sont considérés comme des ROI. La topographie des patients dans le coma ressemble à celle des sujets sains en ce qui concerne les aires positivement corrélées (rouge). Nous observons également dans les 2 groupes, un ensemble d'aires cérébrales spontanément anti-corrélées (= corrélation négative) avec le CCP et le PreCun (bleu). Le réseau anti-corrélé inclut quant à lui le gyrus supra-marginal (GSM) et l'insula, régions connues comme faisant parties du réseau de la conscience externe (24). Nous n'observons pas de différence significative entre les réseaux synchronisés avec le PreCun dans le réseau cérébral intrinsèque des patients comateux et des sujets sains ($p < 0,05$, FDR corrigé).

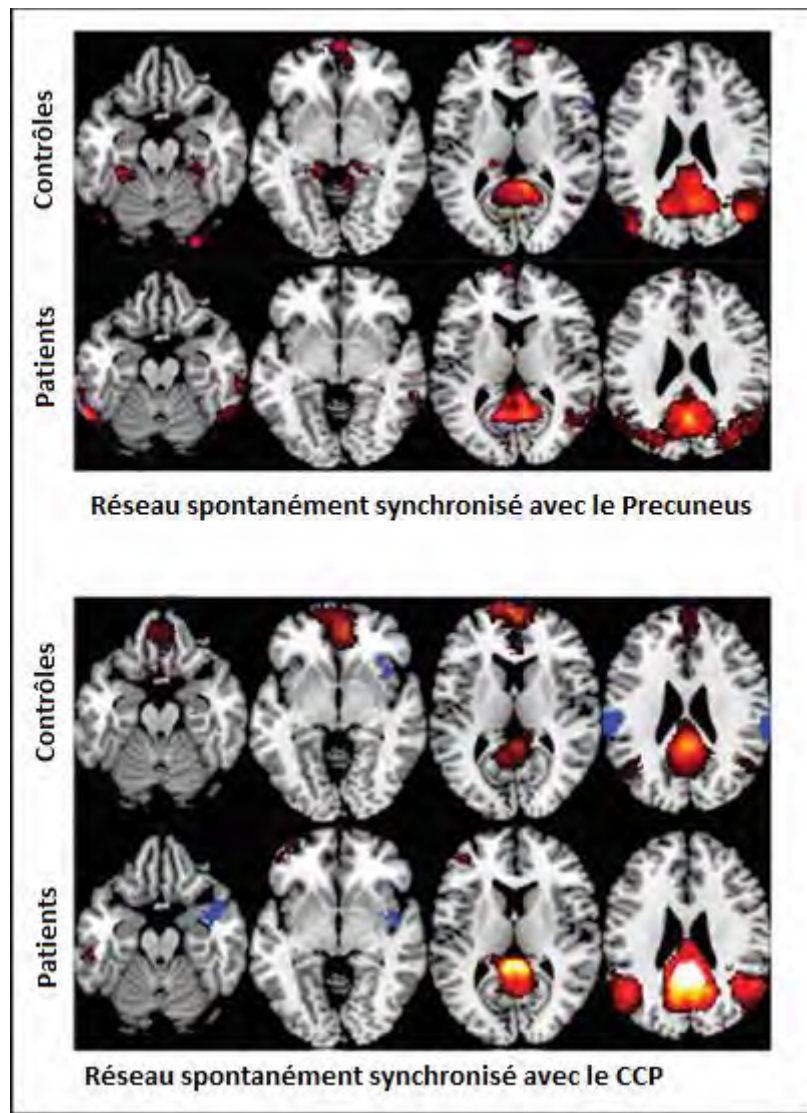


Figure 3. Réseaux spontanément synchronisés au repos avec chaque composante du CPM : CCP et PreCun. Carte de connectivité cérébrale fonctionnelle dans les groupes patients et contrôle. Deux régions d'intérêt sont analysées : le PreCun et le CCP. L'intensité de couleur représente le niveau de synchronisation (rouge pour le signal de corrélation temporel positif et bleu pour celui négatif). Toutes les valeurs de p sont corrigées pour des faux positifs au niveau du cerveau entier ($p < 0,0001$, FDR corrigé).

Nous voulions ensuite observer les différences de connectivité fonctionnelle entre le CCP et les autres régions chez les patients et les contrôles.

Pour quantifier les similitudes de la carte de connexion entre les sujets sains et les patients, les différences statistiques entre les réseaux obtenus ont été calculées (Figure 4, violet pour une différence positivement corrélée et vert pour une différence négativement corrélée). Nous observons une perturbation significative et spécifique de la connectivité cérébrale fonctionnelle dans les aires du cerveau spontanément synchronisées avec le CCP

chez les patients dans le coma (Figure 4A). Ces changements de la connectivité cérébrale fonctionnelle du CCP incluent positivement le cortex préfrontal médial (mPFC) et négativement le SMG (Figure 4B). La connectivité intrinsèque du CCP était positivement corrélée au mPFC chez les patients comme chez les sujets sains mais était perturbée dans le groupe patient.

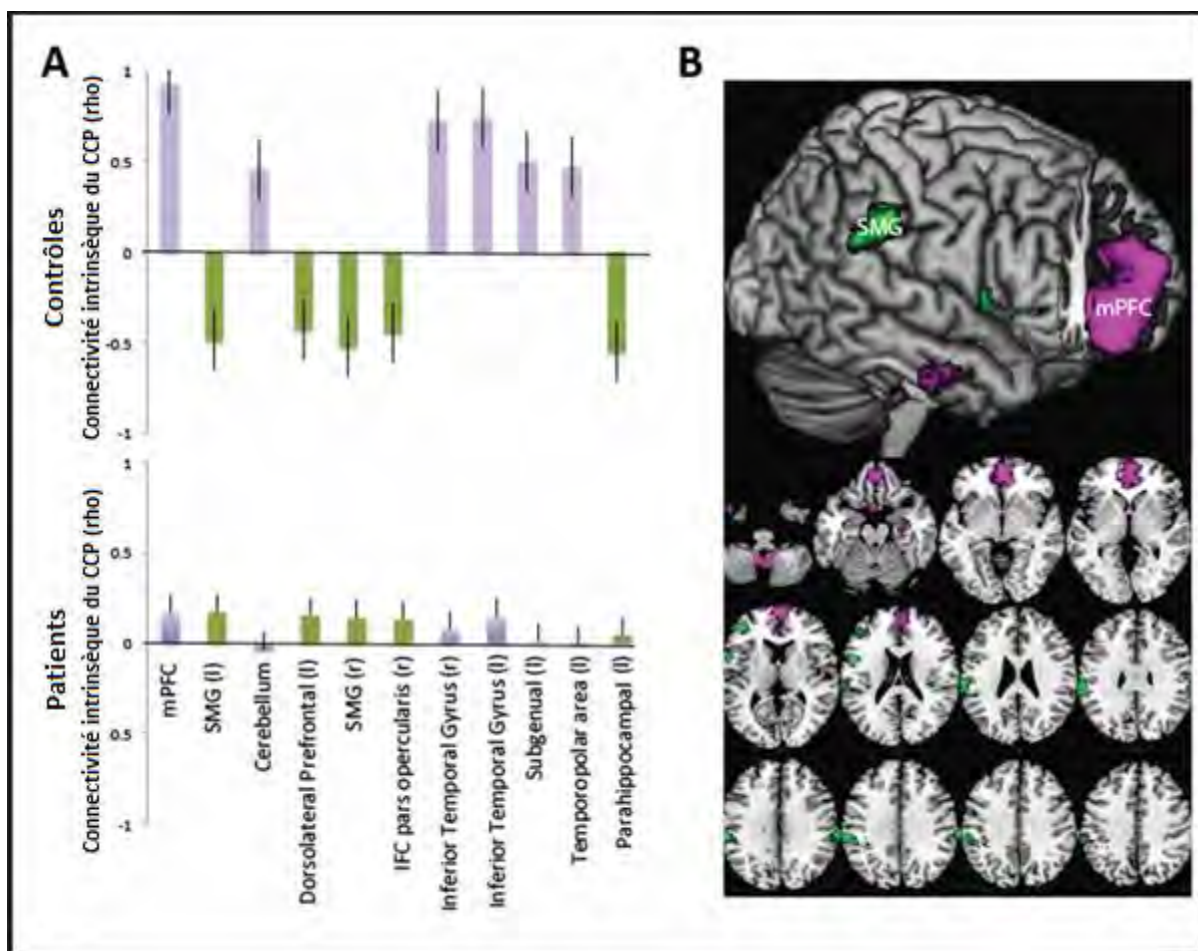


Figure 4. Comparaison entre le réseau synchronisé du CCP intrinsèque identifié chez les patients dans le coma et dans le groupe contrôle. A. L'intensité de couleur différencie les différences de synchronisation entre les deux groupes (violet pour la différence positive et vert pour la différence négative). B. Distribution spatiale des valeurs des différences de synchronisation temporelle entre les deux groupes. Toutes les valeurs de p sont corrigées pour des faux positifs dans le cerveau entier ($p < 0,0001$, FDR corrigé).

Une analyse des données en ICA confirme que le réseau du DMN a une connectivité fonctionnelle du CCP avec les autres régions moins importante chez les patients dans le coma que chez les sujets sains (Annexe 8).

3. Impact de l'étiologie de la lésion cérébrale:

Il n'existe pas de différence retrouvée entre le réseau neuronal au repos des patients anoxiques vs TCG au seuil statistique ($p \leq 0,05$, FDR corrigé). En utilisant un seuil plus bas ($p \leq 0,001$, non corrigé), seulement deux groupes de voxel ont été identifiés : dans le cortex somato-sensoriel associatif gauche = PreCun (BA 7) et dans le cortex rétrosplénial (BA29). Un réseau de larges chevauchements est observé lors d'une comparaison intrinsèque du réseau de connexions des patients TCG versus CA (Figure 5). Une analyse de conjonction est réalisée entre le réseau de repos des patients en CA et des TCG. L'analyse conjointe confirme et prolonge les recherches (Annexe 11) suggérant un modèle commun de dysfonction de la communication neuronale des patients dans le coma quel que soit l'étiologie.

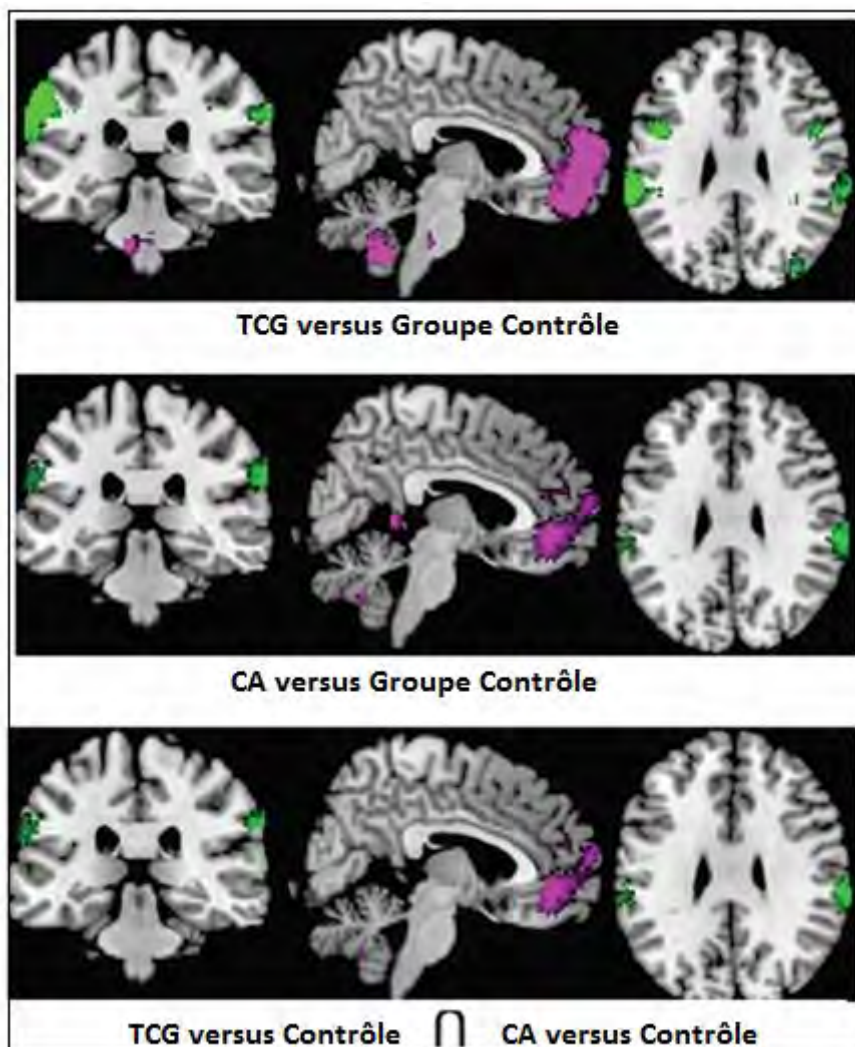


Figure 5. Réseau synchronisé du CCP intrinsèque identifié chez les patients en CA et TCG comparé au groupe contrôle. Une ROI a été analysée, le CCP ($p < 0,001$, FDR corrigé). Les deux étiologies de coma sont représentées. L'activité du DMN est spontanément synchronisée avec le CCP chez les deux groupes de patients comparés au groupe contrôle.

En résumé, nous observons, quel que soit le groupe TCG ou en CA, une altération de la coordination longue distance temporelle du CCP, en particulier avec les aires médianes cérébrales antérieures (mPFC). Etant donné l'altération de la connectivité cérébrale fonctionnelle entre le CCP et le mPFC chez les patients dans le coma comparée aux sujets sains, nous étudions la valeur pronostic de ce complexe.

4. Valeur pronostique :

Dans cette cohorte de patients dans le coma, nous avons observé que la force de la connectivité fonctionnelle entre le CCP et du mPFC évaluée à l'IRM était significativement différente entre les patients dans le coma qui récupèrent et ceux dans le coma dont le pronostic à 3 mois est défavorable (ENV et ECM) après une lésion cérébrale (Figure 6). La synchronisation PCC-mPFC au repos n'est pas différente entre le groupe REC et le groupe contrôle.

De plus, la régression linéaire entre le devenir des patients évalué par le score CRS-revisité et l'activité couplée au repos du (PCC-mPFC) a confirmé un lien significatif entre la connectivité fonctionnelle enregistrée précocement après un TCG et celle des patients qui récupèrent neurologiquement plus tardivement (Figure 6).

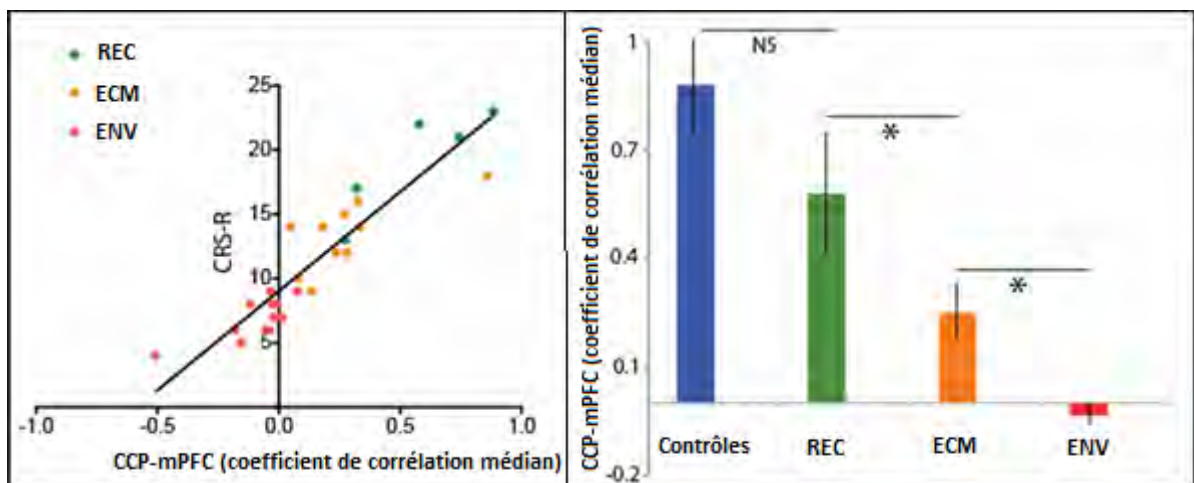


Figure 6. Le rôle prédictif du complexe (PCC-mPFC) mesuré pendant le coma et le pronostic neurologique. Dans la figure de gauche, la régression linéaire entre le devenir des patients par le CRS-R et le couplage au repos (PCC-mPFC) suggère un lien entre la connectivité fonctionnelle du complexe PCC-mPFC et le pronostic du patient (Sperman's $p < 0,003$, $\rho = 0,93$). Dans la figure de droite : (Kuskal Wallis test, $p < 0,001$).

IV. Discussion :

Le cadre théorique du processus de la conscience serait l'association de « réseaux locaux » et de « réseaux à large échelle » centré sur les centres corticaux. Ce réseau large échelle correspond à l'interaction entre des régions distinctes reliées entre elles par des circuits de faisceaux de fibres. Cela permet une disponibilité globale de l'information à travers le cerveau ainsi que la création et le maintien de la conscience dans un espace de travail neuronal global (Global workspace) (Annexe 12) (11). L'information est distribuée de façon synchrone à partir de connexions thalamo-corticales vers des structures associatives frontales et pariétales. Dans cet espace de travail, des lésions de la substance blanche créant des altérations de ces connexions pourraient être à l'origine des modifications de l'état de conscience. Ces interconnexions assurent le recrutement de fonctions cérébrales diverses, comme l'attention ou la mémoire à long terme ; le contenu de la conscience peut donc provenir d'un point quelconque de ce réseau. Les contenus conscients sont largement distribués dans le cerveau. En lien avec cette théorie, nos résultats suggèrent que le coma pourrait être lié à une altération des connexions longues distances entre le CCP et le mPFC. En effet, il s'agirait probablement plus d'une réorganisation de ce réseau plutôt que d'une inhibition.

Parmi les nombreux réseaux fonctionnels cérébraux mis en évidence, un réseau retient toute l'attention, il s'agit du réseau dit du « mode par défaut » (DMN) (12, 23), reflet de l'activité fonctionnelle intrinsèque du cerveau. Les études en neuro-imagerie ont identifié une activité métabolique spontanée importante dans le CPM, les jonctions temporo-pariétales bilatérales et le cortex préfrontal médian. Le cerveau a une organisation dynamique à l'état de base qui persiste sous forme modifiée dans les états de perte de la conscience. Les régions cérébrales du DMN ont tendance à se désactiver lorsque le sujet passe de l'état de repos, peu contraint par l'environnement, à la résolution de tâches expérimentales, plus coûteuse en termes d'effort cognitif. Il existe un lien étroit entre le niveau de conscience et la connectivité du DMN. Il faut noter le rôle fonctionnel central du CPM au sein de ce réseau. Celui-ci présente au repos, les niveaux de métabolisme en glucose les plus élevés du cerveau et possède un des plus grands nombre de connexions cortico-thalamiques et cortico-corticales. De cette manière, il représente le « nœud central du DMN » et pourrait constituer un pivot indispensable à l'émergence de la conscience.

D'autre part, dans la plupart des études antérieures sur la contribution fonctionnelle du CPM chez les patients ayant des désordres acquis de la conscience, celui-ci était considéré comme une structure non divisible (CCP/PreCun) (6, 7, 25, 26). Or, plusieurs travaux de recherche ont suggéré une importante hétérogénéité anatomique et fonctionnelle dans cette aire du cerveau. Le CCP est organisé en deux sous régions : une dorsale (aires d23a, d23b, 23d et 31 antérieure) et une ventrale (v23a, v23b et 31 postérieure) (27), impliqué dans l'attention. De plus, les études de traçage conduites chez des primates (28) et la trachtographie DTI des humains (29) ont permis d'identifier les connexions anatomiques entre le CCP ventral et le lobe temporal médial et entre le CCP dorsal et le mPFC le long du paquet cingulaire (30). On note des connexions cortico-corticales entre les différentes aires du CPM. D'autre part, le PreCun, aire de Brodmann 7 (BA) est un iso cortex bien différencié (31) qui se caractérise par des connexions cortico-corticales avec d'autres aires cérébrales telles que les lobes frontaux, lobes pariétaux et aires motrices supplémentaires (32) et possède également des connexions cortico-sous corticales avec les noyaux gris centraux (= ganglions de la base) et le tronc cérébral (TC) (33). Les études en neuro-imagerie fonctionnelle mettent en évidence le rôle fonctionnel du PreCun dans le processus centré sur soi et la réalisation de tâches visuo-spatiales. Celui-ci concourt à la récupération de la mémoire épisodique (8, 34). Nos données confirment l'hétérogénéité du CPM. Nous avons trouvé des différences significatives entre le modèle du réseau intrinsèque de la connectivité fonctionnelle centrée sur le PreCun et celle centrée sur le CCP. Il n'y a pas de différence significative observée entre le PreCun synchronisé dans le réseau cérébral intrinsèque des patients comateux et des sujets sains, suggérant ainsi une préservation du réseau cérébral global coordonné au repos avec le PreCun pendant le coma. En revanche, chez les patients dans le coma, nous observons une perturbation significative et spécifique de la connectivité cérébrale fonctionnelle dans les aires du cerveau spontanément synchronisées avec le CCP. Le CCP joue donc un rôle central dans la genèse de la conscience.

Nous trouvons également que la force de la connectivité fonctionnelle entre le CCP et mPFC enregistrée lors du stade aigu du coma a une valeur prédictive positive significative dans la récupération neurologique à distance. La connectivité entre le complexe CCP-mPFC pourrait constituer un marqueur pronostique des patients dans le coma à la phase aiguë et ainsi prédire avec fiabilité le pronostic neurologique à long terme et par conséquent de construire un projet de soins adapté. Il existe un double intérêt, à la fois pronostic et thérapeutique pour

l'adaptation des traitements actuels (réanimation, réadaptation fonctionnelle) et le développement de nouvelles cibles thérapeutiques permettant de moduler la plasticité cérébrale (stimulation thalamique profonde). L'accès à l'IRM en milieu hospitalier se généralise progressivement la rendant de plus en plus accessible en pratique courante. Nos résultats confortent les études antérieures permettant l'utilisation de la synchronisation spontanée cortico-corticale comme une classification diagnostique de l'ENV et l'ECM des patients (6, 7). Il a déjà été montré qu'il existait une corrélation entre la connectivité cérébrale et le score de CRS-r dans la plupart des régions du DMN (7). De nouvelles études permettront de décrire les lésions anatomiques et fonctionnelles du réseau neuronal induites par les lésions cérébrales sévères de la phase aiguë du coma lors de la phase de récupération. La connectivité intrinsèque du CCP au repos est positivement corrélée au mPFC chez les patients mais est tout de même perturbée par rapport aux sujets sains. Nous faisons l'hypothèse d'une sensibilité du réseau lors des changements de la conscience (24). Nos résultats affirment comme les études antérieures qu'il existe un lien entre la conscience interne et l'activité du complexe CCP-mPFC. Il en est de même de la perte de la connectivité normale cortico-corticale dans les différents états de sommeil (13) et lors de l'anesthésie générale par propofol (35) ou il existe une diminution de la connectivité entre les structures de la ligne médiane. Ces recherches convergent vers l'hypothèse d'une dysfonction du mésocircuit (36) (Annexe 13). Celui-ci repose sur la fonction cérébrale antérieure manifestement diminuée dans les lésions cérébrales sévères qui résultent de déconnexions longues distances.

D'autre part, nous détectons chez les patients une perte de la corrélation négative de la synchronisation entre le CCP et le cortex pariétal latéral (SMG). Cette synchronisation a été précédemment associée à la conscience externe (37). Ces résultats pourraient être interprétés comme étant la traduction de l'altération entre la conscience interne et externe pendant le coma, ce qui éclaire le rôle central du CCP dans le cerveau entier (38). Enfin, il faut noter que l'altération de la coordination temporelle entre le CCP et les aires médianes cérébrales a été observée de la même façon quelle que soit l'étiologie du coma (TCG, anoxiques).

Ainsi, il existe une altération spécifique de la substance blanche entre le CCP et le mPFC quelle que soit l'étiologie : TCG (39) et CA (40). Cependant, nous préférons suggérer que les modèles de déconnexions entre les structures cérébrales antérieure et postérieure sont similaires dans les 2 groupes. Ceux-ci pourraient être assimilés à une lésion structurale acquise

d'une partie du réseau ou pourraient être le reflet d'un probable déséquilibre diffus dans la totalité du système nerveux.

Les études à venir combinant les données fonctionnelles et structurales sont en cours. La comparaison de la synchronisation de l'activité spontanée au repos du PreCun entre patients dans le coma et groupe contrôle a identifié un réseau cérébral intrinsèque robuste et sérieux, incluant les aires impliquées du DMN. Le DMN est nécessaire mais non suffisant dans la genèse de la conscience (41). Le modèle de la connectivité fonctionnelle lié à l'activité spontanée du PreCun dépasse le niveau de conscience et pourrait être considéré comme une base physiologique.

Notre étude présente quelques limites. Tout d'abord, la taille de l'effectif, faible mais représentant à ce jour, la cohorte de l'analyse du DMN chez des patients dans le coma, la plus importante. Il est nécessaire de valider nos résultats de façon prospective dans de larges cohortes. D'autre part, il est possible que les résultats puissent changer en fonction du délai entre l'agression cérébrale et la réalisation de l'IRMf (25), d'où l'intérêt de réaliser de façon précoce et répétée des IRMf. Il est ainsi possible d'identifier et de monitorer les changements de connectivité fonctionnelle du réseau cérébral en relation avec l'émergence de la conscience suite à un coma. Cependant, l'IRM fonctionnelle fournit une image à un instant t mais ne permet pas la compréhension de l'évolution de la récupération neurologique.

Perspectives d'études :

- Poursuite des inclusions de la cohorte « ACI-coma » jusqu'en 2016.
- Décrire entièrement les lésions du réseau neuronal anatomique induites par les lésions cérébrales sévères de la phase aigüe du coma lors de la phase de récupération et déterminer si la déconnexion fonctionnelle est sous-tendue par une déconnexion anatomique en IRM DTI.
- Intégration des données en EEG haute densité au lit du malade afin de caractériser les réseaux neuronaux fonctionnels au repos des patients dans le coma, de les comparer à des sujets contrôles et de suivre les modifications de ces réseaux pendant la phase de récupération.
- Comparaison des deux sessions IRM (DTI et IRMf) : récupère-t-on ces connexions quand on récupère la conscience ?
- L'objectif final de ce projet « ACI-coma » est de trouver des marqueurs pronostiques précoces au stade de coma afin de prédire la récupération neurologique.

V. Conclusion :

En résumé, la réorganisation du CCP centré sur une large échelle de réseaux spontanément synchronisés semble être impliquée dans la perte de la conscience de soi et de son environnement observée pendant le coma, quelle que soit l'étiologie. Le niveau de connectivité fonctionnelle entre le CCP et le mPFC semble être en relation avec le devenir neurologique du patient. Les travaux à venir devront être réalisés avec des cohortes plus larges de patients cérébrolésés ayant des dysfonctions du réseau cérébral intrinsèque afin d'améliorer le diagnostic des patients, le pronostic précoce et permettre le développement de nouvelles thérapeutiques à une échelle individuelle.

RESUME :

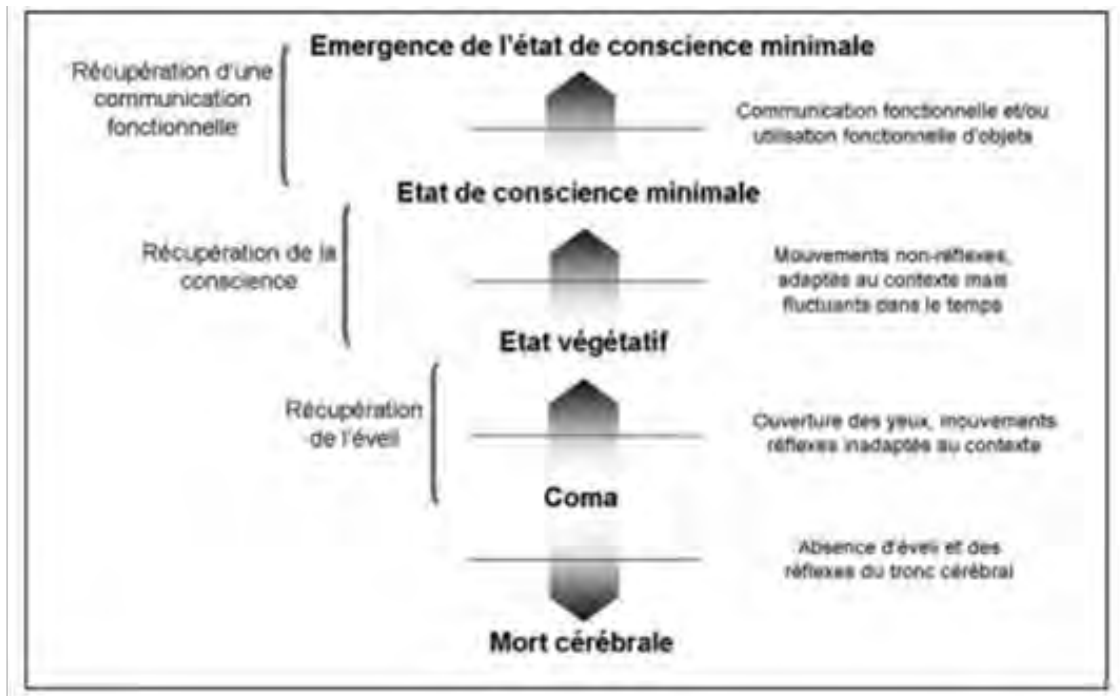
Objectif : Evaluer la valeur pronostique de la synchronisation spontanée de l'activité cérébrale dans le cortex postéro-médial (CPM) dans une cohorte de patients cérébrolésés en phase aiguë du coma.

Méthode : Nous comparons 27 patients dans le coma (Glasgow < 8/15) après une agression cérébrale sévère : 14 traumatisés crâniens graves et 13 patients en coma post-anoxique à 14 volontaires sains. Une IRM fonctionnelle (IRMf) de repos était réalisée dans les 4 +/- 2 jours après l'arrêt des sédations. Le pronostic neurologique des patients était évalué à 3 mois par le score de CRS-R.

Résultats : Les patients montraient une altération significative de la connectivité cérébrale fonctionnelle dans les aires spontanément synchronisées avec le cortex cingulaire postérieur (CCP) quelle que soit l'étiologie. La connectivité entre le CCP et le cortex préfrontal médian (mPFC) était significativement différente chez les patients dans le coma qui récupèrent à 3 mois que ceux ayant un mauvais pronostic à 3 mois ($p < 0.001$).

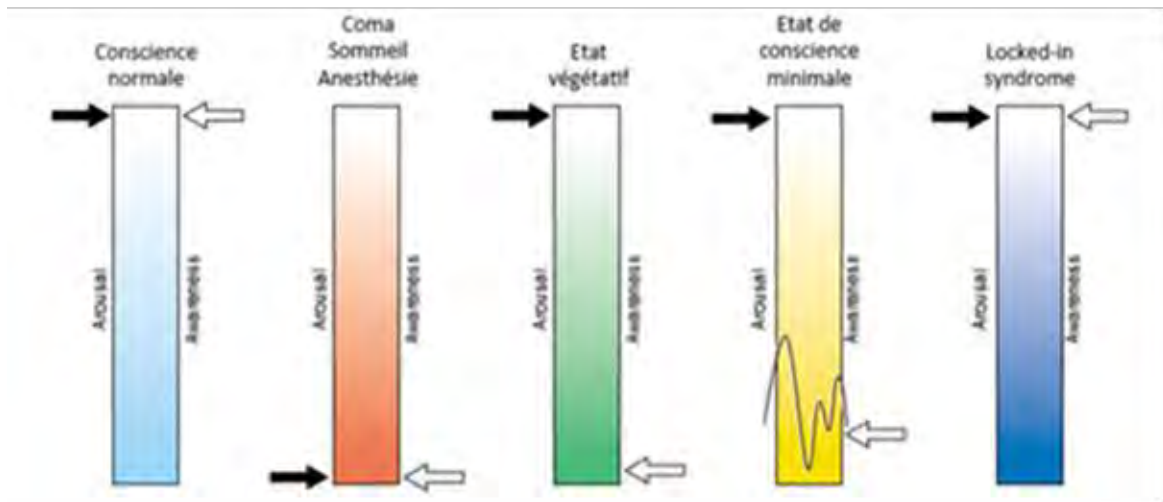
Conclusion : Il existe donc une déconnexion entre le CCP-mPFC chez les patients dans le coma et ce quelle que soit l'étiologie (CA/TCG). La connectivité fonctionnelle entre CCP-mPFC a une valeur prédictive du pronostic à 3 mois et pourrait donc constituer un biomarqueur pronostique des patients dans le coma.

VI. Annexes :



Annexe 1. Principaux tableaux cliniques d'abolition de la conscience et évolution neurologique après un coma. D'après Laureys et al, Lancet 2004.

Le *Coma* correspond à l'abolition de la conscience liée à la disparition de la vigilance. L'*état neurovégétatif* est une entité pathologique associant un état de vigilance complet et une absence totale de signe de conscience. L'éveil se caractérise par une ouverture prolongée des yeux et est sous-tendu par l'activation du tronc cérébral ainsi que de ses projections vers le thalamus et le cortex. Un état végétatif permanent est défini par la persistance de cet état pendant plus de 3 mois en l'absence de traumatisme crânien ou de plus d'un an s'il existe un traumatisme crânien. La même identité est retrouvée dans l'*état de conscience minimale* mais avec une intégration fluctuante de leur environnement.



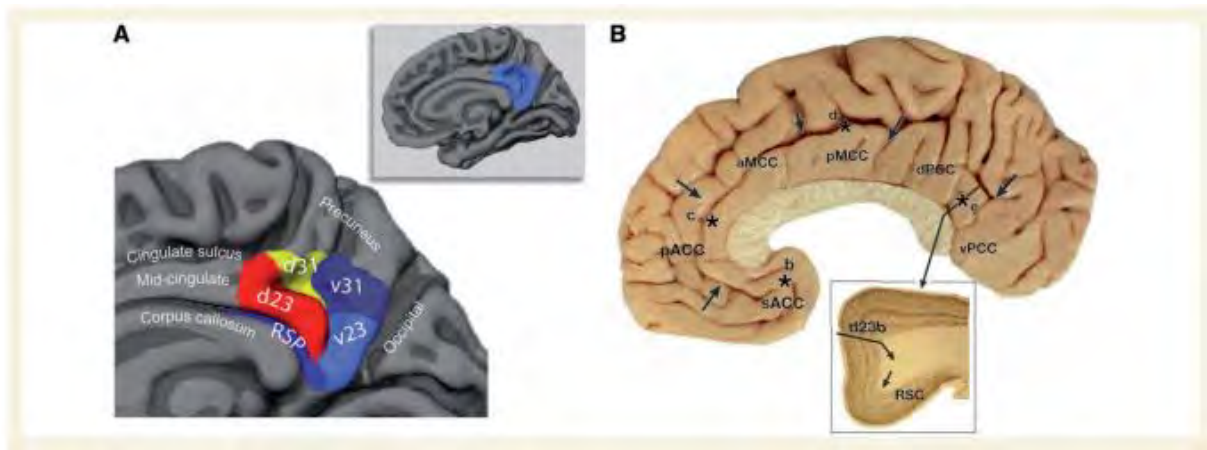
Annexe 2. Arousal et Awareness. D'après Laureys et al, Lancet 2004.

Les deux composantes de l'état conscient et leur niveau d'altération dans le coma, l'état végétatif (EV), l'état de conscience minimale (ECM) et le locked-in syndrome.

Après une agression cérébrale, l'état de conscience peut disparaître par une atteinte élective d'une de ces deux composantes de l'état conscient :

- La composante « *Arousal* » que l'on peut traduire par l'éveil ou la vigilance ; elle représente un continuum entre l'état de coma et d'éveil.
- La composante « *Awareness* » qui est la capacité de prise de conscience de soi et de son environnement, permet de percevoir les stimuli de l'environnement pouvant être vécus en état d'éveil et de les intégrer autour de la notion de soi.

L'« *Arousal* » est une condition nécessaire mais non suffisante à l'émergence de la conscience. Tous les états intermédiaires d'arousal ou d'awareness peuvent exister et il est donc possible de catégoriser les troubles de la conscience.



Annexe 3. Anatomie du cortex cingulaire postérieur (CCP). D'après Leech et al, Brain 2014.

(A) Cytoarchitecture du CCP selon les aires de Brodmann. Le CCP ventral est composé des aires v23 et de la portion postérieure de l'aire 31 (v31). Le CCP dorsal se compose des aires d23 et de la portion antérieure de l'aire 31 (d31). RSp = retrosplenial cortex. (B) Coupe longitudinale cérébrale des différents cortex cingulaires : cortex cingulaire antérieur (CCA), cortex cingulaire moyen (CCM) et cortex cingulaire postérieur (CCP). En bas : tranche de CCP dorsal.

Ouverture des yeux	
• Spontanée	4 points
• A la parole	3 points
• A la douleur	2 points
• Aucune	1 point
Réponse verbale	
• Orientée	5 points
• Confuse	4 points
• Inappropriée	3 points
• Incompréhensible	2 points
• Aucune	1 point
Meilleure réponse motrice	
• Obéit aux ordres	6 points
• Localise la douleur	5 points
• Retrait à la douleur	4 points
• Flexion anormale	3 points
• Extension à la douleur	2 points
• Aucune	1 point

Annexe 4. Glasgow Coma Scale (GCS) (d'après Jennett, Lancet 1974)



Y Réponse oculaire
 4 = ouvre les yeux et suit du regard à la demande
 3 = ouvre les yeux mais ne suit pas du regard
 2 = ouverture des yeux à l'ordre à voix haute
 1 = ouverture des yeux à la stimulation nociceptive
 0 = pas d'ouverture des yeux

M Réponse motrice
 4 = activité normale, spontanée
 3 = orientée à la douleur
 2 = réponse en flexion à la douleur
 1 = réponse en extension à la douleur
 0 = pas de réponse ou état de mal myoclonique

T Réflexes du tronc
 4 = réflexes pupillaires et cornéens présents
 3 = mydriase unilatérale fixée
 2 = réflexe pupillaire ou cornéen absent
 1 = réflexes pupillaire et cornéen absents
 0 = réflexes pupillaire et cornéen et de toux absents

R Respiration
 4 = en VS, respiration régulière
 3 = ventilation de type Cheyne-Stokes
 2 = en VS, respiration irrégulière
 1 = en VC : fréquence patient > fréquence machine
 0 = en VC : fréquence patient = fréquence machine

Annexe 5. FOUR score (Full Outline of UnResponsiveness).

ÉCHELLE DE RÉCUPÉRATION DU COMA VERSION REVUE FRANÇAISE <small>©2008</small> Formulaire de rapport	
Patient :	Date atteinte cérébrale :
Etiologie :	Date admission :
Diagnostic initial :	Date :
Examineur :	
 FONCTION AUDITIVE	
4 – Mouvement systématique sur demande*	
3 – Mouvement reproductible sur demande*	
2 – Localisation de sons	
1 – Réflexe de sursaut au bruit	
0 – Néant	
 FONCTION VISUELLE	
5 – Reconnaissance des objets*	
4 – Localisation des objets : atteinte*	
3 – Poursuite visuelle*	
2 – Fixation*	
1 – Réflexe de clignement à la menace	
0 – Néant	
 FONCTION MOTRICE	
6 – Utilisation fonctionnelle des objets*	
5 – Réaction motrice automatique*	
4 – Manipulation d'objets*	
3 – Localisation des stimulations nociceptives*	
2 – Flexion en retrait	
1 – Posture anormale stéréotypée	
0 – Néant / Flaccidité	
 FONCTION OROMOTRICE/VERBALE	
3 – Production verbale intelligible*	
2 – Production vocale / Mouvements oraux	
1 – Réflexes oraux	
0 – Néant	
 COMMUNICATION	
2 – Fonctionnelle : exacte*	
1 – Non fonctionnelle : intentionnelle*	
0 – Néant	
 ÉVEIL	
3 – Attention	
2 – Ouverture des yeux sans stimulation	
1 – Ouverture des yeux avec stimulation	
0 – Aucun éveil	
 SCORE TOTAL	

*indique un ECM, + indique l'émergence de l'ECM

Annexe 6. Coma Recovery Scale – Revised (CRS-R) D'après Giacino, A.Phys Med Rehabil, 2004

Le score de « CRS-R », de description plus récente que le « GCS ». a introduit la notion d'évaluation de la conscience de soi. L'utilisation de cette échelle à la phase aiguë post lésionnelle semble intéressante dans l'estimation du pronostic neurologique de ces patients.

	T2* PreCun	T2* CCP
Patients		
1	1618.6	1695.2
2	717.2	835.7
3	949.2	1141.6
4	933.2	990.8
5	1224.3	1296.1
6	1278.6	1384.3
7	1228.5	1262.3
8	1408.4	1640.5
9	1176.4	1241.9
10	1016.1	1090
11	1563.8	1599.8
12	934.8	1048.1
13	821.6	942.5
14	954	1056.7
15	1328.9	1440.6
16	1211.7	1294.4
17	998.5	1059.6
18	842.5	942
19	1114.8	1149.8
20	1124.9	1230
21	986	971.5
22	915.9	1001.2
23	1828.5	1941.6
24	1017.2	1123
25	903.3	1031.4
26	970.5	1045.8
27	1005.7	1107.2

	T2* PreCun	T2* CCP
Controls		
1	1024.3	1089.1
2	759.5	821.6
3	992.2	1007.2
4	1434.7	1492.3
5	859.2	928.2
6	1338.5	1387.6
7	900.7	986.2
8	1156.6	1196.5
9	1117	1195.6
10	954.3	1121.8
11	1008.3	1080.8
12	1345.6	1448.7
13	1112.5	1232.2
14	748.2	839

Annexe 7. Intégrité structurale du CPM.

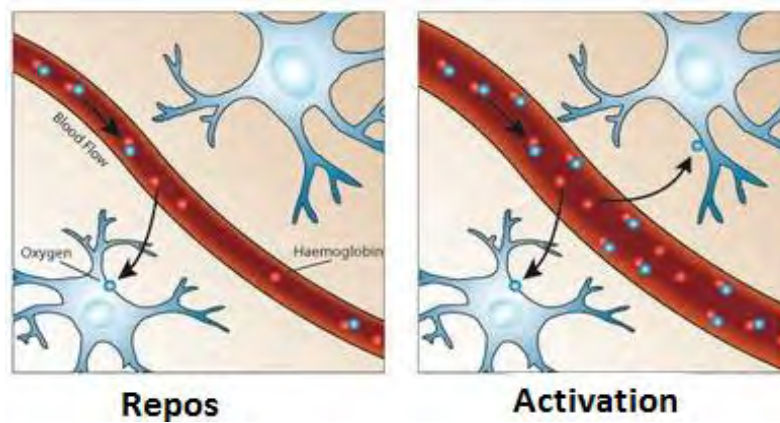
Pour chaque ROI, les volumes moyens en nombre des voxels en T2 ont été comparées entre le groupe contrôle [PreCun (1053,7 ± 212,5) et CCP (1130.5 ± 211)] et le groupe patient [PreCun (1113.8 ± 240.6) et CCP (1206.1 ± 264.1)]. Il n'existe pas de différence significative observée entre les deux groupes (deux tests t ajustés ; p > 0.18 pour les deux comparaisons).*

Annexe 8 : Explications des analyses :

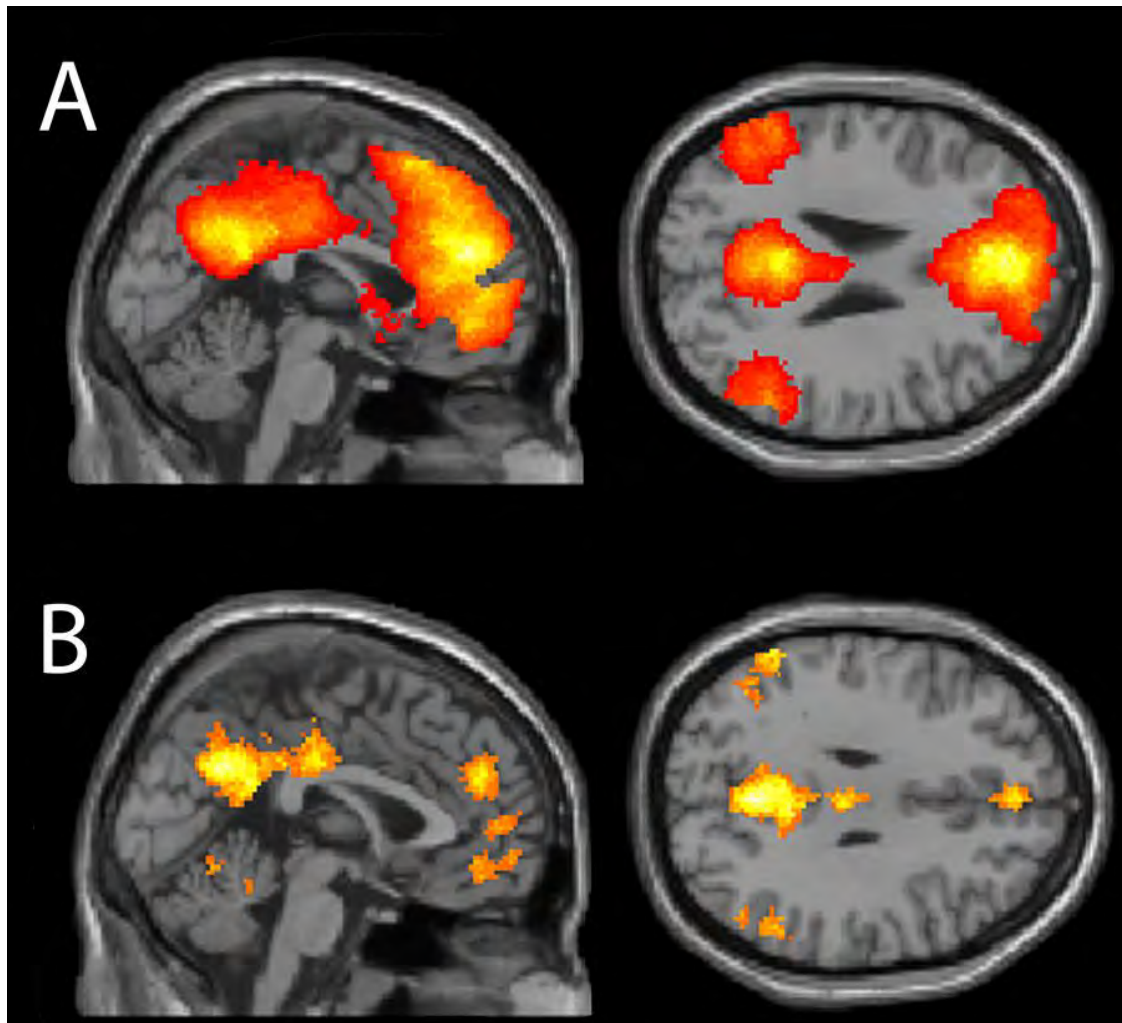
- Déterminer l'hypothèse à tester
- Choix du protocole expérimental
- Acquisition des données
- Pré-traitement des données :
 - Correction du délai d'acquisition inter-coupes (*slice timing*)
 - *Réalignement* des images : pour corriger les mouvements du patient
 - *Coregistration* pour superposer les IRM anatomiques et fonctionnelles
 - *Normalisation* spatiale dans un atlas MNI: plonger le cerveau des sujets dans un même référentiel commun (étirer l'image de chaque cerveau pour qu'il ressemble à un cerveau standard)
 - *Lissage* par un filtre gaussien
 - *Masquage* : éliminer les signaux n'appartenant pas à la zone étudiée
- Analyse des données : 1^{er} et 2nd niveau d'analyse (GLM)

Annexe 9 :IRM fonctionnelle : effet BOLD :

Il s'agit du signal qui reflète les variations locales et transitoires de la quantité d'oxygène transporté par l'hémoglobine en fonction de l'activité neuronale du cerveau. Le signal BOLD est basé sur la localisation des zones cérébrales activées et est lié à l'aimantation de l'hémoglobine contenue dans les GR du sang. L'hémoglobine se trouve sous deux formes. Les GR oxygénés par les poumons contiennent de l'oxyhémoglobine, molécule non active en IRM, et les GR désoxygénés par les tissus renferment de la déoxyhémoglobine, dotée de propriétés paramagnétiques et donc visible en RMN. Dans les zones activées par la tâche, on note une augmentation de la consommation d'oxygène par les neurones, compensée par une large augmentation du flux sanguin. Il en résulte une diminution en déoxyhémoglobine. Vu les propriétés paramagnétiques de cette dernière, le signal IRM s'accroît légèrement pendant les périodes d'activation. Comme les conditions sont présentées en alternance, le signal dans les zones activées augmente et diminue en fonction du paradigme.



Lors de l'activation : on note une réponse métabolique avec une augmentation de la consommation d'O₂ par les neurones et donc une augmentation de l'apport en O₂ et une réponse hémodynamique avec une augmentation du débit sanguin cérébral et donc augmentation du volume sanguin cérébral. Il résulte une diminution du rapport [Hb/HbO₂] et donc une diminution du signal en T₂ * et donc une augmentation du signal IRM.

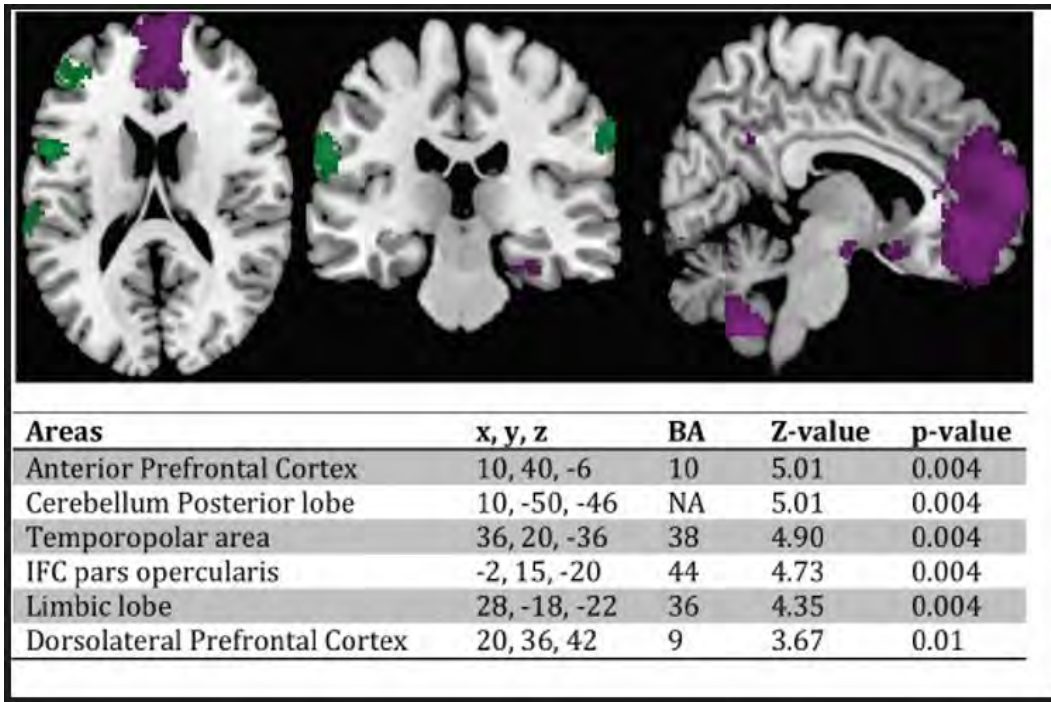


Annexe 10. Analyse des données en composante indépendante (ICA).

Méthode complémentaire d'analyse voxel à voxel de tout le cerveau sans hypothèse de départ.

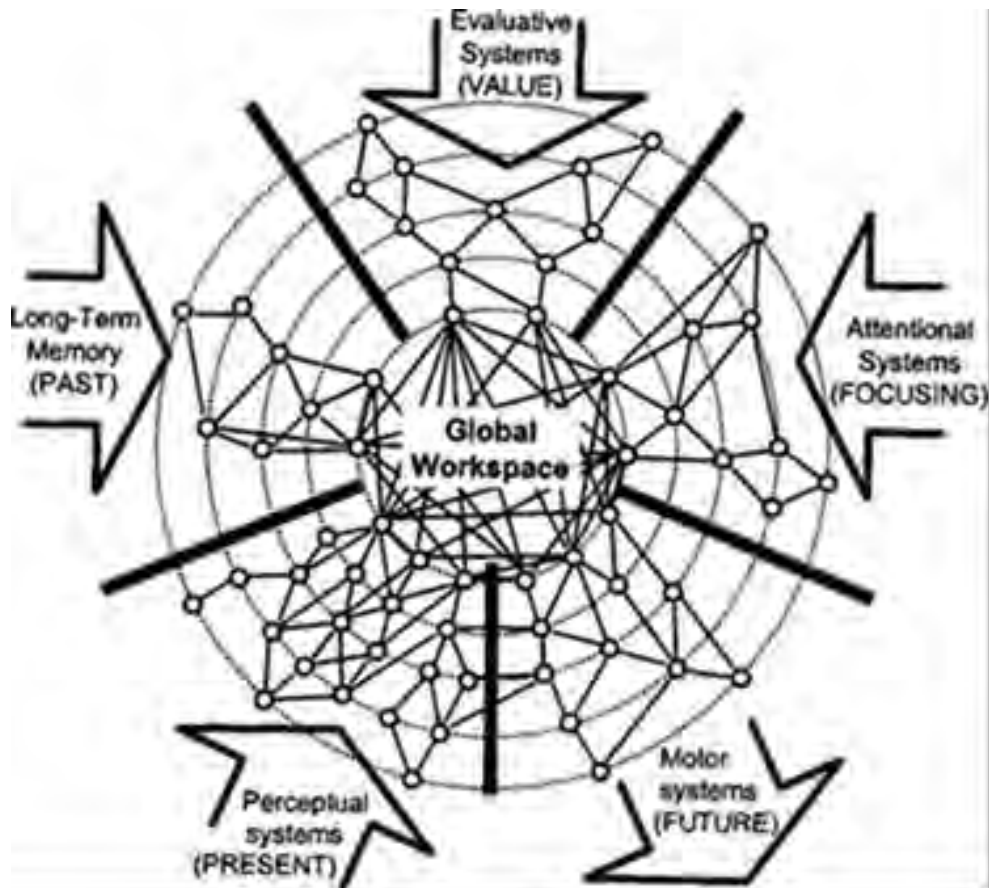
A. Default- mode network chez les patients du groupe contrôle ($p < 0.05$, FWE-corrigé).

B. 2 simples tests t montrent une connectivité fonctionnelle plus forte chez les patients sains que chez les patients dans le coma (Contrôles > Coma; $p < 0.05$, FDR-corrigé).



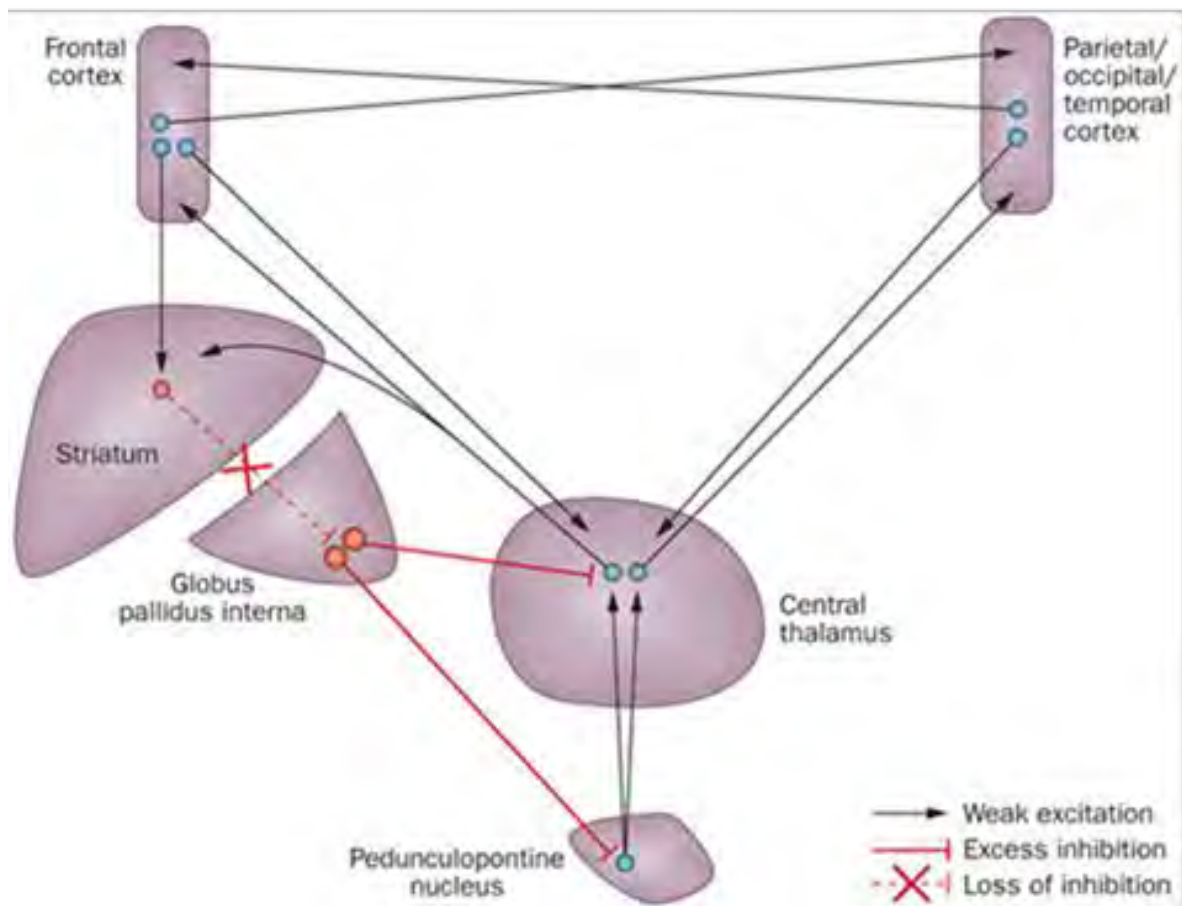
Annexe 11. Analyse de conjonction du réseau du CCP intrinsèque synchronisé entre les deux groupes de patients.

L'intensité de couleur détecte les différences de synchronisation entre les deux groupes. En violet, la différence de synchronisation positive et en vert, la différence de synchronisation négative. Aires de connectivité chez les patients TCG vs CA. Les coordonnées (x, y, z) correspondent à l'emplacement du voxel, la plus activée de la région nommée dans un repère MNI.



Annexe 12. Représentation de l'espace global de travail conscient. D'après Dehaene et al. (1998) A neuronal model of a global workspace in effortful cognitive tasks. Proc.Natl.Acad.Sci

Le modèle de l'«espace de travail neuronal global » (Global Workspace) repose sur des connexions longue distance au sein du cerveau. Ces interconnexions assurent le recrutement de fonctions cérébrales diverses, comme l'attention ou la mémoire à long terme ; le contenu de la conscience peut donc provenir d'un point quelconque de ce réseau. Il existe des zones traitant les informations auditives (lobe temporal), des zones contrôlant l'action (cortex moteur), des zones traitant les informations visuelles (lobe occipital) et des zones de la mémoire (hippocampe)). L'espace de travail ne peut faire qu'une chose à la fois.



Annexe 13. Désordres de la conscience après agression cérébrale. D'après Joseph T. Giacino, Steven Laureys et al. Nature Reviews Neurology 2014

Le modèle du mésocircuit postule que l'activité consciente dépend de régions cérébrales distribuées au sein du cortex préfrontal, du cortex pariétal, des aires sensorielles associatives et du thalamus ; les projections thalamo-corticales de ce dernier innervent fortement le cortex frontal et le striatum. Le dénominateur commun aux désordres de la conscience dans les suites d'une lésion cérébrale serait une diminution généralisée de l'activité synaptique excitatrice de ce réseau cérébral antérieur, du fait d'altérations des connexions thalamo-striatales et thalamo-corticales d'une part, et d'une perte de l'effet activateur de la double cascade inhibitrice striato-pallidale sur le thalamus d'autre part.

VII. Bibliographie :

1. Laureys S, Boly M. The changing spectrum of coma. *Nat Clin Pract Neurol* 2008;4:544-546.
2. Giacino JT, Fins JJ, Laureys S, Schiff ND. Disorders of consciousness after acquired brain injury: the state of the science. *Nature reviews Neurology* 2014;10:99-114.
3. Laureys S, Boly M et Maquet P. Tracking the recovery of consciousness from coma. *J Clin Invest*. 2006 Jul;116(7):1823-5.
4. Schnakers C 2006, Does the FOUR score correctly diagnose the vegetative and minimally conscious states? *Annals of Neurology*, Volume 60, Issue 6, pages 744–745, December 2006
5. Wijdicks EF, Hijdra A, Young GB, Bassetti CL, Wiebe S. Practice parameter: prediction of outcome in comatose survivors after cardiopulmonary resuscitation (an evidence-based review): report of the Quality Standards Subcommittee of the American Academy of Neurology. *Neurology* 2006;67:203–10
6. Silva S, Alacoque X, Fourcade O, et al. Wakefulness and loss of awareness: brain and brainstem interaction in the vegetative state. *Neurology* 2010;74:313-320.
7. Vanhauzenhuysse A, Noirhomme Q, Tshibanda LJ, et al. Default network connectivity reflects the level of consciousness in non-communicative brain-damaged patients. *Brain* 2010;133:161-171.
8. Cavanna AE, Trimble MR. The precuneus: a review of its functional anatomy and behavioural correlates. *Brain* 2006;129:564-583.
9. Leech R, Sharp DJ. The role of the posterior cingulate cortex in cognition and disease. *Brain* 2014;137:12-32.
10. Andrews-Hanna JR, Reidler JS, Sepulcre J, Poulin R, Buckner RL. Functional-anatomic fractionation of the brain's default network. *Neuron* 2010;65:550-562.
11. Dehaene S, Changeux JP. Experimental and theoretical approaches to conscious processing. *Neuron* 2011;70:200-227.
12. Gusnard DA, Akbudak E, Shulman GL, Raichle ME. Medial prefrontal cortex and self-referential mental activity: relation to a default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:4259-4264.
13. Horowitz SG, Braun AR, Carr WS, et al. Decoupling of the brain's default mode network during deep sleep. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009;106:11376-11381.
14. Amico E, Gomez F, Di Perri C, et al. Posterior cingulate cortex-related co-activation patterns: a resting state fMRI study in propofol-induced loss of consciousness. *PloS one* 2014;9:e100012.
15. Soddu A, Vanhauzenhuysse A, Demertzi A, et al. Resting state activity in patients with disorders of consciousness. *Functional neurology* 2011;26:37-43.
16. Menon DK. Cerebral protection in severe brain injury: physiological determinants of outcome and their optimisation. *British medical bulletin* 1999;55:226-258.
17. Plum FP, J. The diagnosis of stupor and coma 1982.
18. Wijdicks EF, Bamlet WR, Maramattom BV, Manno EM, McClelland RL. Validation of a new coma scale: The FOUR score. *Ann Neurol* 2005;58:585-593
19. Boly M, Massimini M, Tononi G. Theoretical approaches to the diagnosis of altered states of consciousness. *Prog Brain Res* 2009;177:383-398.
20. Tzourio-Mazoyer N, Landeau B, Papathanassiou D, et al. Automated anatomical labeling of activations in SPM using a macroscopic anatomical parcellation of the MNI MRI single-subject brain. *Neuroimage* 2002;15:273-289.
21. Whitfield-Gabrieli S, Nieto-Castanon A. Conn: a functional connectivity toolbox for correlated and anticorrelated brain networks. *Brain connectivity* 2012;2:125-141.
22. Behzadi Y, Restom K, Liu J, Liu TT. A component based noise correction method (CompCor) for BOLD and perfusion based fMRI. *Neuroimage* 2007;37:90-101.
23. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2001;98:676-682.

24. Dixon ML, Fox KC, Christoff K. A framework for understanding the relationship between externally and internally directed cognition. *Neuropsychologia* 2014.
25. Norton L, Hutchison RM, Young GB, Lee DH, Sharpe MD, Mirsattari SM. Disruptions of functional connectivity in the default mode network of comatose patients. *Neurology* 2012;78:175-181.
26. Laureys S, Goldman S, Phillips C, et al. Impaired effective cortical connectivity in vegetative state: preliminary investigation using PET. *Neuroimage* 1999;9:377-382.
27. Vogt BA, Laureys S. Posterior cingulate, precuneal and retrosplenial cortices: cytology and components of the neural network correlates of consciousness. *Prog Brain Res* 2005;150:205-217.
28. Vogt BA, Vogt L, Farber NB, Bush G. Architecture and neurocytology of monkey cingulate gyrus. *The Journal of comparative neurology* 2005;485:218-239.
29. Hagmann P, Cammoun L, Gigandet X, et al. Mapping the structural core of human cerebral cortex. *PLoS Biol* 2008;6:e159.
30. Greicius MD, Supekar K, Menon V, Dougherty RF. Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network. *Cereb Cortex* 2009;19:72-78
31. Pandya DN, Seltzer B. Intrinsic connections and architectonics of posterior parietal cortex in the rhesus monkey. *The Journal of comparative neurology* 1982;204:196-210.
32. Cavada C, Goldman-Rakic PS. Posterior parietal cortex in rhesus monkey: I. Parcellation of areas based on distinctive limbic and sensory corticocortical connections. *The Journal of comparative neurology* 1989;287:393-421.
33. Petrides M, Pandya DN. Projections to the frontal cortex from the posterior parietal region in the rhesus monkey. *The Journal of comparative neurology* 1984;228:105-116.
34. Fletcher PC, Frith CD, Baker SC, Shallice T, Frackowiak RS, Dolan RJ. The mind's eye--precuneus activation in memory-related imagery. *Neuroimage* 1995;2:195-200.
35. Boly M, Moran R, Murphy M, et al. Connectivity changes underlying spectral EEG changes during propofol-induced loss of consciousness. *J Neurosci* 2012;32:7082-7090.
36. Schiff ND. Recovery of consciousness after brain injury: a mesocircuit hypothesis. *Trends Neurosci* 2010;33:1-9.
37. Vanhaudenhuyse A, Demertzi A, Schabus M, et al. Two distinct neuronal networks mediate the awareness of environment and of self. *J Cogn Neurosci* 2011;23:570-578.
38. Hellyer PJ, Shanahan M, Scott G, Wise RJ, Sharp DJ, Leech R. The control of global brain dynamics: opposing actions of frontoparietal control and default mode networks on attention. *J Neurosci* 2014;34:451-461.
39. Palacios EM, Sala-Llonch R, Junque C, et al. White matter/gray matter contrast changes in chronic and diffuse traumatic brain injury. *Journal of neurotrauma* 2013;30:1991-1994.
40. Luyt CE, Galanaud D, Perlberg V, et al. Diffusion tensor imaging to predict long-term outcome after cardiac arrest: a bicentric pilot study. *Anesthesiology* 2012;117:1311-1321.
41. Vincent JL, Patel GH, Fox MD, et al. Intrinsic functional architecture in the anaesthetized monkey brain. *Nature* 2007;447:83-86.

TERRADE Mylène

La perturbation du réseau neuronal postéro-médial au repos prédit la récupération du coma

Toulouse, le 24 Septembre 2015

Objectif : Evaluer la valeur pronostique de la synchronisation spontanée de l'activité cérébrale dans le cortex postéro-médial (CPM) dans une cohorte de patients cérébrolésés en phase aigüe du coma.

Méthode : Nous comparons 27 patients dans le coma (GCS < 8/15) après une agression cérébrale sévère : 14 traumatisés crâniens graves (TCG) et 13 patients en coma post-anoxique (CA) à 14 volontaires sains. Une IRM fonctionnelle (IRMf) de repos était réalisée dans les 4 +/- 2 jours après l'arrêt des sédations. Le pronostic neurologique des patients était évalué à 3 mois par le score de CRS-R.

Résultats : Les patients montraient une altération significative de la connectivité cérébrale fonctionnelle dans les aires spontanément synchronisées avec le CCP quelle que soit l'étiologie. La connectivité entre le CCP et le cortex préfrontal médian (mPFC) était significativement différente chez les patients dans le coma qui récupèrent à 3 mois que ceux ayant un mauvais pronostic à 3 mois ($p < 0.001$).

Conclusion : Quelle que soit l'étiologie (TCG et CA), il existe une déconnexion entre le CCP-mPFC chez les patients dans le coma. La connectivité fonctionnelle entre CCP-mPFC a une valeur prédictive du pronostic à 3 mois et pourrait donc constituer un biomarqueur pronostique des patients dans le coma.

Titre en anglais : Disruption of posteromedial large-scale neural communication predicts recovery from coma.

Discipline administrative : Médecine spécialisée clinique

Mots-clés: coma, ENV, ECM, pronostic, IRMf, DMN

Intitulé et adresse de L'U.F.R.:

Université Toulouse III Paul Sabatier

Faculté de médecine Toulouse-Purpan,

35 Allées Jules Guesde BP 7202 31073 Toulouse Cedex 7

Directeur de thèse : Docteur Stein Silva