

UNIVERSITÉ TOULOUSE III – PAUL SABATIER
FACULTÉS DE MÉDECINE

ANNÉE 2017

2017 TOU3 1566

THÈSE

POUR LE DIPLÔME D'ÉTAT DE DOCTEUR EN MÉDECINE
MÉDECINE SPÉCIALISÉE CLINIQUE

Présentée et soutenue publiquement

par

Romain GRACIA

le 06 Octobre 2017

MODIFICATIONS TOPOLOGIQUES DES RÉSEAUX CÉRÉBRAUX AU
REPOS AU COURS DU COMA

Directeur de thèse : Docteur Stein SILVA SIFONTES

JURY

Monsieur le Professeur Olivier FOURCADE

Monsieur le Professeur Thomas GEERAERTS

Monsieur le Professeur Vincent MINVILLE

Monsieur le Docteur Stein SILVA SIFONTES

Madame la Docteur Fanny BOUNES

Président

Assesseur

Assesseur

Assesseur

Suppléant



TABLEAU du PERSONNEL HU
des Facultés de Médecine de l'Université Paul Sabatier
au 1^{er} septembre 2016

Professeurs Honoraires

Doyen Honoraire	M. ROUGE Daniel	Professeur Honoraire	M. BAZEX Jacques
Doyen Honoraire	M. LAZORTHES Yves	Professeur Honoraire	M. VIRENQUE Christian
Doyen Honoraire	M. CHAP Hugues	Professeur Honoraire	M. CARLES Pierre
Doyen Honoraire	M. GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	Professeur Honoraire	M. BONAFÉ Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. PUEL Pierre	Professeur Honoraire	M. VAYSSE Philippe
Professeur Honoraire	M. ESCHAPASSE Henri	Professeur Honoraire	M. ESQUERRE J.P.
Professeur Honoraire	M. GEDEON André	Professeur Honoraire	M. GUITARD Jacques
Professeur Honoraire	M. PASQUIE M.	Professeur Honoraire	M. LAZORTHES Franck
Professeur Honoraire	M. RIBAUT Louis	Professeur Honoraire	M. ROQUE-LATRILLE Christian
Professeur Honoraire	M. ARLET Jacques	Professeur Honoraire	M. CERENE Alain
Professeur Honoraire	M. RIBET André	Professeur Honoraire	M. FOURNIAL Gérard
Professeur Honoraire	M. MONROZIES M.	Professeur Honoraire	M. HOFF Jean
Professeur Honoraire	M. DALOUS Antoine	Professeur Honoraire	M. REME Jean-Michel
Professeur Honoraire	M. DUPRE M.	Professeur Honoraire	M. FAUVEL Jean-Marie
Professeur Honoraire	M. FABRE Jean	Professeur Honoraire	M. FREXINOS Jacques
Professeur Honoraire	M. DUCOS Jean	Professeur Honoraire	M. CARRIERE Jean-Paul
Professeur Honoraire	M. LACOMME Yves	Professeur Honoraire	M. MANSAT Michel
Professeur Honoraire	M. COTONAT Jean	Professeur Honoraire	M. BARRET André
Professeur Honoraire	M. DAVID Jean-Frédéric	Professeur Honoraire	M. ROLLAND
Professeur Honoraire	Mme DIDIER Jacqueline	Professeur Honoraire	M. THOUVENOT Jean-Paul
Professeur Honoraire	Mme LARENG Marie-Blanche	Professeur Honoraire	M. CAHUZAC Jean-Philippe
Professeur Honoraire	M. BERNADET	Professeur Honoraire	M. DELSOL Georges
Professeur Honoraire	M. REGNIER Claude	Professeur Honoraire	M. ABBAL Michel
Professeur Honoraire	M. COMBELLES	Professeur Honoraire	M. DURAND Dominique
Professeur Honoraire	M. REGIS Henri	Professeur Honoraire	M. DALY-SCHWEITZER Nicolas
Professeur Honoraire	M. ARBUS Louis	Professeur Honoraire	M. RAILHAC
Professeur Honoraire	M. PUJOL Michel	Professeur Honoraire	M. POURRAT Jacques
Professeur Honoraire	M. ROCHICCIOLI Pierre	Professeur Honoraire	M. MOURREAU Denis
Professeur Honoraire	M. RUMEAU Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. ARNE Jean-Louis
Professeur Honoraire	M. BESOMBES Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. ESCOURROU Jean
Professeur Honoraire	M. SUC Jean-Michel	Professeur Honoraire	M. FOURTANIER Gilles
Professeur Honoraire	M. VALDIGUIE Pierre	Professeur Honoraire	M. LAGARRIGUE Jacques
Professeur Honoraire	M. BOUNHOURS Jean-Paul	Professeur Honoraire	M. PESSEY Jean-Jacques
Professeur Honoraire	M. CARTON Michel	Professeur Honoraire	M. CHAVOIN Jean-Pierre
Professeur Honoraire	Mme PUEL Jacqueline	Professeur Honoraire	M. GERAUD Gilles
Professeur Honoraire	M. GOUZI Jean-Louis	Professeur Honoraire	M. PLANTE Pierre
Professeur Honoraire associé	M. DUTAU Guy	Professeur Honoraire	M. MAGNAVAL Jean-François
Professeur Honoraire	M. PASCAL J.P.	Professeur Honoraire	M. MONROZIES Xavier
Professeur Honoraire	M. SALVADOR Michel	Professeur Honoraire	M. MOSCOVICI Jacques
Professeur Honoraire	M. BAYARD Francis	Professeur Honoraire	Mme GENESTAL Michèle
Professeur Honoraire	M. LEOPHONTE Paul	Professeur Honoraire	M. CHAMONTIN Bernard
Professeur Honoraire	M. FABIÉ Michel	Professeur Honoraire	M. SALVAYRE Robert
Professeur Honoraire	M. BARTHE Philippe	Professeur Honoraire	M. FRAYSSE Bernard
Professeur Honoraire	M. CABARROT Etienne	Professeur Honoraire	M. BUGAT Roland
Professeur Honoraire	M. DUFFAUT Michel	Professeur Honoraire	M. PRADERE Bernard
Professeur Honoraire	M. ESCAT Jean		
Professeur Honoraire	M. ESCANDE Michel		
Professeur Honoraire	M. PRIS Jacques		
Professeur Honoraire	M. CATHALA Bernard		

Professeurs Émérites

Professeur ALBAREDE Jean-Louis	Professeur CHAMONTIN Bernard
Professeur CONTÉ Jean	Professeur SALVAYRE Bernard
Professeur MURAT	Professeur MAGNAVAL Jean-François
Professeur MANELFE Claude	Professeur ROQUES-LATRILLE Christian
Professeur LOUVET P.	Professeur MOSCOVICI Jacques
Professeur SARRAMON Jean-Pierre	Professeur Jacques LAGARRIGUE
Professeur CARATERO Claude	
Professeur GUIRAUD-CHAUMEIL Bernard	
Professeur COSTAGLIOLA Michel	
Professeur ADER Jean-Louis	
Professeur LAZORTHES Yves	
Professeur LARENG Louis	
Professeur JOFFRE Francis	
Professeur BONEU Bernard	
Professeur DABERNAT Henri	
Professeur BOCCALON Henri	
Professeur MAZIERES Bernard	
Professeur ARLET-SUAU Elisabeth	
Professeur SIMON Jacques	
Professeur FRAYSSE Bernard	
Professeur ARBUS Louis	

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-PURPAN

37 allées Jules Guesde - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : D. CARRIE

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe		P.U. - P.H. 2ème classe	
M. ADOUE Daniel (C.E)	Médecine Interne, Gériatrie	Mme BEYNE-RAUZY Odile	Médecine Interne
M. AMAR Jacques	Thérapeutique	M. BROUCHET Laurent	Chirurgie thoracique et cardio-vascul
M. ATTAL Michel (C.E)	Hématologie	M. BUREAU Christophe	Hépatogastro-entéro
M. AVET-LOISEAU Hervé	Hématologie, transfusion	M. CALVAS Patrick	Génétique
M. BIRMES Philippe	Psychiatrie	M. CARRERE Nicolas	Chirurgie Générale
M. BLANCHER Antoine	Immunologie (option Biologique)	Mme CASPER Charlotte	Pédiatrie
M. BONNEVILLE Paul	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie.	M. CHAIX Yves	Pédiatrie
M. BOSSAVY Jean-Pierre	Chirurgie Vasculaire	Mme CHARPENTIER Sandrine	Thérapeutique, méd. d'urgence, addict
M. BRASSAT David	Neurologie	M. COGNARD Christophe	Neuroradiologie
M. BROUSSET Pierre (C.E)	Anatomie pathologique	M. DE BOISSEZON Xavier	Médecine Physique et Réadapt Fonct.
M. CARRIE Didier (C.E)	Cardiologie	M. FOURNIE Bernard	Rhumatologie
M. CHAP Hugues (C.E)	Biochimie	M. FOURNIÉ Pierre	Ophthalmologie
M. CHAUVÉAU Dominique	Néphrologie	M. GAME Xavier	Urologie
M. CHOLLET François (C.E)	Neurologie	M. GEERAERTS Thomas	Anesthésiologie et réanimation
M. CLANET Michel (C.E)	Neurologie	M. LAROCHE Michel	Rhumatologie
M. DAHAN Marcel (C.E)	Chirurgie Thoracique et Cardiaque	M. LAUWERS Frédéric	Anatomie
M. DEGUINE Olivier	Oto-rhino-laryngologie	M. LEOBON Bertrand	Chirurgie Thoracique et Cardiaque
M. DUCOMMUN Bernard	Cancérologie	M. LOPEZ Raphael	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
M. FERRIERES Jean	Epidémiologie, Santé Publique	M. MARX Mathieu	Oto-rhino-laryngologie
M. FOURCADE Olivier	Anesthésiologie	M. MAS Emmanuel	Pédiatrie
M. IZOPET Jacques (C.E)	Bactériologie-Virologie	M. OLIVOT Jean-Marc	Neurologie
Mme LAMANT Laurence	Anatomie Pathologique	M. PARANT Olivier	Gynécologie Obstétrique
M. LANG Thierry (C.E)	Biostatistiques et Informatique Médicale	M. PATHAK Atul	Pharmacologie
M. LANGIN Dominique	Nutrition	M. PAYRASTRE Bernard	Hématologie
M. LAUQUE Dominique (C.E)	Médecine Interne	M. PERON Jean-Marie	Hépatogastro-entérologie
M. LIBLAU Roland (C.E)	Immunologie	M. PORTIER Guillaume	Chirurgie Digestive
M. MALAUDA Bernard	Urologie	M. RONCALLI Jérôme	Cardiologie
M. MANSAT Pierre	Chirurgie Orthopédique	Mme SAVAGNER Frédérique	Biochimie et biologie moléculaire
M. MARCHOU Bruno	Maladies Infectieuses	Mme SELVES Janick	Anatomie et cytologie pathologiques
M. MAZIERES Julien	Pneumologie	M. SOL Jean-Christophe	Neurochirurgie
M. MOLINIER Laurent	Epidémiologie, Santé Publique		
M. MONTASTRUC Jean-Louis (C.E)	Pharmacologie		
Mme MOYAL Elisabeth	Cancérologie		
Mme NOURHASHEMI Fatemeh (C.E)	Gériatrie		
M. OLIVES Jean-Pierre (C.E)	Pédiatrie		
M. OSWALD Eric	Bactériologie-Virologie		
M. PARIENTE Jérémie	Neurologie		
M. PARINAUD Jean	Biol. Du Dévelop. et de la Reprod.		
M. PAUL Carle	Dermatologie		
M. PAYOUX Pierre	Biophysique		
M. PERRET Bertrand (C.E)	Biochimie		
M. RASCOL Olivier	Pharmacologie		
M. RECHER Christian	Hématologie		
M. RISCHMANN Pascal (C.E)	Urologie		
M. RIVIERE Daniel (C.E)	Physiologie		
M. SALES DE GAUZY Jérôme	Chirurgie Infantile		
M. SALLES Jean-Pierre	Pédiatrie		
M. SANS Nicolas	Radiologie		
M. SERRE Guy (C.E)	Biologie Cellulaire		
M. TELMON Norbert	Médecine Légale		
M. VINEL Jean-Pierre (C.E)	Hépatogastro-entérologie		
P.U. Médecine générale		P.U. Médecine générale	
M. OUSTRIC Stéphane	Médecine Générale	M. MESTHÉ Pierre	Médecine Générale
		P.A Médecine générale	
		POUTRAIN Jean-Christophe	Médecine Générale

FACULTE DE MEDECINE TOULOUSE-RANGUEIL

133, route de Narbonne - 31062 TOULOUSE Cedex

Doyen : E. SERRANO

P.U. - P.H. Classe Exceptionnelle et 1ère classe

P.U. - P.H. 2ème classe

M. ACAR Philippe	Pédiatrie	M. ACCADBLE Franck	Chirurgie Infantile
M. ALRIC Laurent	Médecine Interne	M. ARBUS Christophe	Psychiatrie
Mme ANDRIEU Sandrine	Epidémiologie	M. BERRY Antoine	Parasitologie
M. ARLET Philippe (C.E)	Médecine Interne	M. BONNEVILLE Fabrice	Radiologie
M. ARNAL Jean-François	Physiologie	M. BOUNES Vincent	Médecine d'urgence
Mme BERRY Isabelle (C.E)	Biophysique	Mme BOURNET Barbara	Gastro-entérologie
M. BOUTAULT Franck (C.E)	Chirurgie Maxillo-Faciale et Stomatologie	M. CHAUFOR Xavier	Chirurgie Vasculaire
M. BUJAN Louis (C. E)	Urologie-Andrologie	M. CHAYNES Patrick	Anatomie
Mme BURA-RIVIERE Alessandra	Médecine Vasculaire	M. DECRAMER Stéphane	Pédiatrie
M. BUSCAIL Louis	Hépto-Gastro-Entérologie	M. DELOBEL Pierre	Maladies Infectieuses
M. CANTAGREL Alain (C.E)	Rhumatologie	Mme DULY-BOUHANICK Béatrice	Thérapeutique
M. CARON Philippe (C.E)	Endocrinologie	M. FRANCHITTO Nicolas	Addictologie
M. CHIRON Philippe (C.E)	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie	M. GALINIER Philippe	Chirurgie Infantile
M. CONSTANTIN Arnaud	Rhumatologie	M. GARRIDO-STOWHAS Ignacio	Chirurgie Plastique
M. COURBON Frédéric	Biophysique	Mme GOMEZ-BROUCHET Anne-Muriel	Anatomie Pathologique
Mme COURTADE SAIDI Monique	Histologie Embryologie	M. HUYGHE Eric	Urologie
M. DAMBRIN Camille	Chirurgie Thoracique et Cardiovasculaire	M. LAFFOSSE Jean-Michel	Chirurgie Orthopédique et Traumatologie
M. DELABESSE Eric	Hématologie	Mme LAPRIE Anne	Radiothérapie
Mme DELISLE Marie-Bernadette (C.E)	Anatomie Pathologique	M. LEGUEVAQUE Pierre	Chirurgie Générale et Gynécologique
M. DELORD Jean-Pierre	Cancérologie	M. MARCHEIX Bertrand	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
M. DIDIER Alain (C.E)	Pneumologie	M. MAURY Jean-Philippe	Cardiologie
M. ELBAZ Meyer	Cardiologie	Mme MAZEREUEW Juliette	Dermatologie
M. GALINIER Michel	Cardiologie	M. MEYER Nicolas	Dermatologie
M. GLOCK Yves (C.E)	Chirurgie Cardio-Vasculaire	M. MUSCARI Fabrice	Chirurgie Digestive
M. GOURDY Pierre	Endocrinologie	M. OTAL Philippe	Radiologie
M. GRAND Alain (C.E)	Epidémiologie. Eco. de la Santé et Prévention	M. ROUX Franck-Emmanuel	Neurochirurgie
M. GROLLEAU RAOUX Jean-Louis	Chirurgie plastique	Mme SOTO-MARTIN Maria-Eugénia	Gériatrie et biologie du vieillissement
Mme GUIMBAUD Rosine	Cancérologie	M. TACK Ivan	Physiologie
Mme HANAIRE Héléne (C.E)	Endocrinologie	M. VERGEZ Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
M. KAMAR Nassim	Néphrologie	M. YSEBAERT Loic	Hématologie
M. LARRUE Vincent	Neurologie		
M. LAURENT Guy (C.E)	Hématologie		
M. LEVADE Thierry (C.E)	Biochimie		
M. MALECAZE François (C.E)	Ophthalmologie		
M. MARQUE Philippe	Médecine Physique et Réadaptation		
Mme MARTY Nicole	Bactériologie Virologie Hygiène		
M. MASSIP Patrice (C.E)	Maladies Infectieuses		
M. MINVILLE Vincent	Anesthésiologie Réanimation		
M. RAYNAUD Jean-Philippe (C.E)	Psychiatrie Infantile		
M. RITZ Patrick	Nutrition		
M. ROCHE Henri (C.E)	Cancérologie		
M. ROLLAND Yves	Gériatrie		
M. ROUGE Daniel (C.E)	Médecine Légale		
M. ROUSSEAU Hervé (C.E)	Radiologie		
M. SAILLER Laurent	Médecine Interne		
M. SCHMITT Laurent (C.E)	Psychiatrie		
M. SENARD Jean-Michel	Pharmacologie		
M. SERRANO Elie (C.E)	Oto-rhino-laryngologie		
M. SOULAT Jean-Marc	Médecine du Travail		
M. SOULIE Michel (C.E)	Urologie		
M. SUC Bertrand	Chirurgie Digestive		
Mme TAUBER Marie-Thérèse (C.E)	Pédiatrie		
Mme URO-COSTE Emmanuelle	Anatomie Pathologique		
M. VAYSSIERE Christophe	Gynécologie Obstétrique		
M. VELLAS Bruno (C.E)	Gériatrie		

Professeur Associé de Médecine Générale
Pr STILLMUNKES André

Professeur Associé en O.R.L.
Pr WOISARD Virginie

M.C.U. - P.H.

M. APOIL Pol Andre	Immunologie
Mme ARNAUD Catherine	Epidémiologie
M. BIETH Eric	Génétique
Mme BONGARD Vanina	Epidémiologie
Mme CASPAR BAUGUIL Sylvie	Nutrition
Mme CASSAING Sophie	Parasitologie
M. CAVAIGNAC Etienne	Chirurgie orthopédique et traumatologie
Mme CONCINA Dominique	Anesthésie-Réanimation
M. CONGY Nicolas	Immunologie
Mme COURBON Christine	Pharmacologie
Mme DAMASE Christine	Pharmacologie
Mme de GLISEZENSKY Isabelle	Physiologie
Mme DE MAS Véronique	Hématologie
Mme DELMAS Catherine	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUBOIS Damien	Bactériologie Virologie Hygiène
M. DUPUI Philippe	Physiologie
M. FAGUER Stanislas	Néphrologie
Mme FILLAUX Judith	Parasitologie
M. GANTET Pierre	Biophysique
Mme GENNERO Isabelle	Biochimie
Mme GENUX Annelise	Biochimie et biologie moléculaire
M. HAMDJ Safouane	Biochimie
Mme HITZEL Anne	Biophysique
M. IRIART Xavier	Parasitologie et mycologie
Mme JONCA Nathalie	Biologie cellulaire
M. KIRZIN Sylvain	Chirurgie générale
Mme LAPEYRE-MESTRE Maryse	Pharmacologie
M. LAURENT Camille	Anatomie Pathologique
M. LHERMUSIER Thibault	Cardiologie
Mme MONTASTIER Emilie	Nutrition
M. MONTOYA Richard	Physiologie
Mme MOREAU Marion	Physiologie
Mme NOGUEIRA M.L.	Biologie Cellulaire
M. PILLARD Fabien	Physiologie
Mme PUISSANT Bénédicte	Immunologie
Mme RAYMOND Stéphanie	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme SABOURDY Frédérique	Biochimie
Mme SAUNE Karine	Bactériologie Virologie
M. SILVA SIFONTES Stein	Réanimation
M. SOLER Vincent	Ophthalmologie
M. TAFANI Jean-André	Biophysique
M. TREINER Emmanuel	Immunologie
Mme TREMOLLIERES Florence	Biologie du développement
Mme VAYSSE Charlotte	Cancérologie

M.C.U. Médecine générale

M. BRILLAC Thierry

M.C.U. - P.H

Mme ABRAVANEL Florence	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme BASSET Céline	Cytologie et histologie
M. CAMBUS Jean-Pierre	Hématologie
Mme CANTERO Anne-Valérie	Biochimie
Mme CARFAGNA Luana	Pédiatrie
Mme CASSOL Emmanuelle	Biophysique
Mme CAUSSE Elizabeth	Biochimie
M. CHAPUT Benoit	Chirurgie plastique et des brûlés
M. CHASSAING Nicolas	Génétique
Mme CLAVE Danielle	Bactériologie Virologie
M. CLAVEL Cyril	Biologie Cellulaire
Mme COLLIN Laetitia	Cytologie
Mme COLOMBAT Magali	Anatomie et cytologie pathologiques
M. CORRE Jill	Hématologie
M. DE BONNECAZE Guillaume	Anatomie
M. DEDOUT Fabrice	Médecine Légale
M. DELPLA Pierre-André	Médecine Légale
M. DESPAS Fabien	Pharmacologie
M. EDOUARD Thomas	Pédiatrie
Mme ESQUIROL Yolande	Médecine du travail
Mme EVRARD Solène	Histologie, embryologie et cytologie
Mme GALINIER Anne	Nutrition
Mme GARDETTE Virginie	Epidémiologie
M. GASQ David	Physiologie
Mme GRARE Marion	Bactériologie Virologie Hygiène
Mme GUILBEAU-FRUGIER Céline	Anatomie Pathologique
Mme GUYONNET Sophie	Nutrition
M. HERIN Fabrice	Médecine et santé au travail
Mme INGUENEAU Cécile	Biochimie
M. LAIREZ Olivier	Biophysique et médecine nucléaire
M. LEANDRI Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
M. LEPAGE Benoit	Biochimie
Mme MAUPAS Françoise	Biochimie
M. MIEUSSET Roger	Biologie du dével. et de la reproduction
Mme NASR Nathalie	Neurologie
Mme PERIQUET Brigitte	Nutrition
Mme PRADDAUDE Françoise	Physiologie
M. RIMAILHO Jacques	Anatomie et Chirurgie Générale
M. RONGIERES Michel	Anatomie - Chirurgie orthopédique
Mme SOMMET Agnès	Pharmacologie
Mme VALLET Marion	Physiologie
M. VERGEZ François	Hématologie
Mme VEZZOSI Delphine	Endocrinologie

M.C.U. Médecine générale

M. BISMUTH Michel	Médecine Générale
M. BISMUTH Serge	Médecine Générale
Mme ROUGE-BUGAT Marie-Eve	Médecine Générale
Mme ESCOURROU Brigitte	Médecine Générale

Maîtres de Conférences Associés de Médecine Générale

Dr ABITTEBOUL Yves
 Dr CHICOULAA Bruno
 Dr IRI-DELAHAYE Motoko
 Dr FREYENS Anne

Dr BOYER Pierre
 Dr ANE Serge
 Dr BIREBENT Jordan

REMERCIEMENTS

A mes maitres

Monsieur le Professeur Olivier FOURCADE : Vous me faites le grand honneur d'accepter de présider ce jury et de juger ce travail. Soyez remercié pour votre enseignement et votre encadrement. Recevez l'expression de ma profonde reconnaissance.

Monsieur le Professeur Thomas GEERAERTS : Vous me faites l'honneur de siéger à ce jury. Recevez ici l'expression de tous mes remerciements et soyez assuré de ma profonde gratitude et de tout mon respect.

Monsieur le Professeur Vincent MINVILLE : Vous me faites l'honneur d'accepter de participer à ce jury et de juger ce travail. Veuillez trouver ici l'expression de mes sincères remerciements.

Monsieur le Docteur Stein SILVA SIFONTES : Ce fut un plaisir de travailler avec toi lors de ma formation et pour cette thèse. Tu m'as beaucoup appris. Je suis très reconnaissant de ta patience et ton aide.

Madame la Docteur Fanny BOUNES : Tu as été une des premières à me conseiller de m'orienter vers l'Anesthésie-Réanimation. Je te remercie pour ce judicieux conseil ainsi que pour ton aide et ton soutien pour mes travaux universitaires. Je te suis également reconnaissant d'accepter de siéger dans mon jury de thèse.

A ma famille

Tout d'abord à mes parents, Agnès et Christian, sans qui je peux dire avec certitude que je ne serai pas là aujourd'hui. Je n'étais clairement pas parti sur ce cursus (je ne dirai pas ici quel type d'acteur je voulais être) mais vous m'avez soutenu sans restriction dans mes choix et apporté tout le confort et le réconfort nécessaire, notamment au cours de mon externat. Merci à vous deux, je vous aime.

Mimi, même si on est comme chien et chat, tu es toujours là pour moi. Tu m'entraînes au bac de français, tu corriges les fautes de ma thèse (d'ailleurs je suis désolé s'il y en a dans les remerciements mais je ne voulais pas te les faire lire en avant première). Bref, même si je dis souvent le contraire, tu es la prof de français la plus cool et une sœur exceptionnelle. Je t'aime aussi.

A mes mamies : Jeannine, Juliette et Lucienne. Ça peut paraître surprenant mais faute d'avoir encore mes papis j'ai la chance d'avoir trois mamies au top. 274 années cumulées à elle 3, ça en fait de l'expérience. J'apprécie toujours autant les moments passés avec vous et j'espère que cela durera encore très longtemps. Une dédicace spéciale à ma mamie Jeannine car tu m'as supporté pendant mon externat et dieu sait que ce n'était pas facile (arrête de passer le balai, baisse le son de la TV, je veux un café...). Bref j'ai parfois été très chiant, et cette thèse, c'est aussi un peu la tienne. Je vous aime « les vieilles ».

A mes grands pères, Antoine et Gabriel, malheureusement partis trop tôt pour être présents à mes côtés pour ce jour unique dans une vie. Sans le savoir c'est vous qui m'avez orienté dans cette voie. J'ose croire que vous êtes fier de moi depuis là-haut.

Enfin, à mes fidèles compagnons qui partagent ma vie au quotidien : **Gaia, Momo et Amiklin**, respectivement mon chien, mon poisson rouge et mon chat. Vous subissez fréquemment mes bêtises mais la vie sans vous serait beaucoup moins drôle.

A mes amis

Comment ne pas commencer par mes papas et mes mamans :

- **Ma Patate**, mon homme orchestre, mon généticien fou. Que de soirées passées ensemble, que de fous rires, que de billards dans le manoir Patate. Malheureusement on a levé la cadence mais une fois les formalités universitaires derrière nous je compte sur toi pour rattraper le temps perdu.
- **Mon papa Roques**. L'homme pour qui la néphrologie, et d'ailleurs toute la médecine, n'a plus de secret. Cette machine de course, ce physique d'athlète, ce cinéphile accompli. Je préfère m'arrêter là pour que les filles ne fantasment pas (surtout si je dévoile le côté obscur de ta cuillère). J'ai une certaine fierté de me dire que l'on va encore continuer à travailler ensemble pendant de nombreuses années.
- **Ma maman Charline**, la radiologue de mon cœur. La seule à manger du jambon dans son lit avec autant de classe (cette phrase est vraiment très bizarre, Katsuni aussi en mange mais pas aussi gracieusement). Toujours là pour nous réconforter, toujours le mot juste, toujours le sourire. Maigre comme un clou, solide comme un roc (#jeuxdemots). Tu partages avec kaka cette capacité à me donner un grand smile dès que je te vois. #phrasedenfantde3ans : tu es la meilleure maman du monde.
- **Ma maman Kaka**, alias la reine du ligament antéro-latéral du genou : oui je me souviens de ce que tu m'as dit sur un de nos premiers petits déjeuners (samedi je vais me faire épiler la... Je ne dirai rien de plus, même sous la torture). Je me souviens aussi de ce mois de Décembre à Barcelone où on était persuadé d'avoir vu Daft Punk au Razmataz alors que Patate cherchait son américaine. Même si tu nous as abandonné pour 6 mois je sais que tu as trouvé le bonheur à la Réunion et c'est tout ce que je souhaite aux gens que j'aime donc je ne peux pas t'en vouloir. Reviens nous vite avec un maximum de souvenirs à partager autour d'un bon goûter ou d'un bon brunch car tu me manques.

A mes kikis : Jérémy, Samuel, Xavier, JJ, Thibaut. Que de stages passés ensemble, parfois pour le meilleur, parfois pour le pire (#pédiamater). C'est grâce à vous que cet internat a été aussi agréable. On a été une belle équipe, qui, je l'espère, aura encore l'occasion de se réunir autour d'une bonne pièce de viande et d'un bon verre de rouge.

- **Jérémy**, petit chinois pour les moins intimes, kiki pour les plus proches. Tu as clairement été mon bras droit au cours de ces 5 années auxquelles on peut rajouter les 6

années d'externat passées ensemble. Même façon de penser, même façon de voir les choses, mon alter égo aux yeux bridés. Merci d'avoir fait de moi ton témoin de mariage au côté de Sam. Je suis fier d'avoir partagé ce moment avec toi. Même si nos chemins ne se réuniront pas sur Tarbes tu pourras toujours compter sur moi.

- **Samuel** : j'ai cherché longtemps comment te décrire. L'homme le plus détendu de la Terre, le lover qui fait craquer toutes les infirmières, Jean-Michel je crée mon meuble télé, mon bras gauche ... Si on ne te connaissait pas on pourrait croire que tu es le gendre idéal mais c'est sans compter sur cette coupe de Playmobil et ces horribles caleçons que tu laisses trainer sous ton oreiller (merci pour ce réveil inédit que j'ai eu la joie d'avoir). Je ne sais pas où la vie va te conduire avec Coline mais j'espère que nos chemins se recroiseront régulièrement.
- **Xavier** : 11 années également passées à tes côtés. On a également partagé de nombreux moments ensemble, allant de l'énorme soirée Halloween organisée à ton domicile et digne d'un film américain, aux fous rires que tu génerais avec Muriel Alvarez lors des staffs bactério en Réa Poly, en passant par les récents transfert « de saucisses de Mondor » que tu m'as gentiment acceptés. Je l'ai répété de nombreuses fois à Marine, tu es un mec génial et tu formes avec Jeanne un couple idéal. En parlant de ça j'aimerais bien savoir où vous vous êtes éclipsés au mariage de kiki pendant 2h. Je crois que les vignes n'ont plus de secret pour vous. Ps : si tu changes d'avis tu peux toujours venir à CCB.
- **Dr JJ** : tu représentes pour moi la force tranquille, 1m85 de zénitude déambulant au rythme de Fip, et par ailleurs papa accompli. Je résumerai notre chemin ensemble au déplacement que l'on a fait à Bordeaux pour l'oral de DES. Ceux qui étaient présents dans la voiture comprendront.
- **Enfin Thibaut** : le minot de la bande, beau blond ravageur, gros dépensier (même plus que Jérémy), sportif accompli (quand tu n'as pas le genou en vrac). Le seul mec capable de te dire « tu fais vachement de progrès en course, 5'15 au kilomètre sur 10 bornes c'est vraiment pas mal » et qui fait un 75 km avec 3000 de D+ en finissant 63eme. Je te le dis officiellement, je n'irai jamais courir avec toi, même en boitant et en moonwalk tu vas m'humilier. Mais ce que j'apprécie par dessus tout, c'est que tu es un bon vivant. Toujours prêt à manger un gros tartare de bœuf, à boire les mojitos par 2 litres, à te réunir autour d'un bon vin. Je te souhaite pleins de bonheur avec ta future épouse.

Je ne pouvais pas t'inclure dans la bande des kikis car malheureusement je n'ai pu partager mon internat avec toi que lors de la séniorisation, mais tu es un kiki à part entière. Que dire de toi **Francis**. Je crois que tu es la révélation de la fin de mon cursus. Un mec en or, au grand cœur, stressé à s'en faire du jus dans le slip mais toujours un peu trankeuls (car ne l'oublions pas, tu es et tu resteras à tout jamais Réunionnais), lent comme une tortue au boulot mais consciencieux comme personne. Je suis très fier de passer ma thèse à tes côtés et surtout de la fêter avec toi. En plus de te découvrir, j'ai eu la chance de découvrir Natachatte. Quand on vous voit, la phrase prend tout son sens : les opposés s'attirent. Vous êtes tous simplement beaux. Profitez de votre dispo et on se revoit très vite pour ton installation à CCB. Allez la.... PS : si tu viens sur CCB je te promets de t'apprendre ma petite danse.

A Myck : parfois la vie est inattendue et nous permet de belles rencontres.

1^{ère} rencontre : un tatouage au poignet comparé par certains à une galette Saint Michel (je te donnerai la liste pour que tu leur appliques délicatement ton pouce sur la joue).

1^{er} délire : des photos prises dans une chambre de Porto. Pour moi, tu reflètes la liberté. Je t'imagine parfois au volant de ta Harley en train de siroter un Ice-Tea. Je ne sais pas où ta moto va te conduire mais j'espère qu'elle ne t'éloignera pas trop de ma route, les amis comme toi sont trop rares pour s'en séparer.

A Sophie et Ben : je vous ai découvert autour d'une bonne raclette et de parties enragées de Tekken. Verdict : des parties gagnées haut la main et le début d'une belle amitié. Je garderai à jamais en souvenir notre escapade en Grèce avec nos sorties en snorkeling et nos petits déjeuners arrosés de cafés frappés. En attendant d'organiser nos futurs voyages, j'ai hâte de refaire de bons barbecues dans votre nouvelle maison.

PS : Ben, s'il te plaît, n'appelle pas ton enfant Godefroy.

A Julie et Julien : le couple idéal. Je garderai pleins de souvenirs avec vous deux. Les stages partagés avec Juju (je serai toujours ton Winnie), la petite sortie à l'océan où vous avez osé me faire essayer le surf, les soirées dans votre appartement. Je suis heureux de vous compter dans mon cercle d'amis proches. J'attends impatiemment que vous m'annonciez un mariage ou un enfant. Julie, ne change rien à ta façon d'être et de travailler. Tu es un médecin exceptionnel et je suis persuadé que tu feras de grandes choses en CCV adulte et pédiatrique.

A Caroline Salingue : poulette la vie n'est pas toujours facile. Je sais qu'en ce moment tout n'est pas rose pour toi mais je connais ta force de caractère et je sais que tu vas aller de l'avant et tout déchirer. Tu es une machine, n'oublies pas ça. Je regrette que tu ne sois pas à nos côtés pour fêter cet événement mais on ne manquera pas de rattraper ça.

A ceux que j'ai moins vu car la médecine est prenante et nous éloigne parfois de nos amis :

- **Max :** on se connaît depuis bientôt 25 ans. Quand on parle de souvenirs d'enfance c'est à toi que je pense et à ces nombreux après-midi passés chez tes parents. J'espère qu'on aura l'occasion de rattraper le temps perdu. Je profite également de ces quelques lignes pour citer Hanna, Roger et Myriam qui sont pour moi comme une deuxième famille.
- **Alex :** nos chemins se sont séparés à la fin de la première année de médecine mais je me souviendrai toute ma vie de ces après-midi et soirées passés à jouer à PES. J'espère que tu reconnaitras un jour que j'étais bien meilleur que toi ... ;) J'ai eu la chance de découvrir cet été Chloé, je crois que tu as trouvé la perle rare. Continue dans tes projets car tu réussis tout ce que tu entreprends. Rendez-vous bientôt autour d'un bon repas à notre appartement.

A ceux qui m'ont supporté au cours de mon internat

La promo 2012 : Jérémy, Julie, Francis, J2M, Xavier, Floriane, Benji, Thomas, Nicolas, Caroline, JJ, Vincent, Sam, Marion, Elsa, Christelle. Je suis assez fier de faire partie de cette promotion. On a été unis dès les premiers instants et c'était un plaisir de partager avec vous les soirées post cours de DES et les terrains de stage. Quel chemin nous avons accompli ensemble. J'espère que nous continuerons à nous revoir régulièrement.

Mes cointernes :

- **Charline, Karine, Olivier, Marie B. Fleur, Edouard, Marion T., Délia, Florent, Florian, Pauline, Damien, Baptiste, Marine, Marion P., Lucie, Julie P., Julie C., Johanna, Jennifer, Cécile, Anaïs, Anne-laure :** 1^{er} semestre du reste de ma vie, vous resterez à jamais gravé dans ma mémoire. L'internat d'Albi n'est clairement pas le plus beau, mais c'est celui où j'ai passé mon meilleur semestre et où j'ai pu faire de belles rencontres.
- **La promo d'été auscitaine 2013 :** vous êtes trop nombreux pour tous vous citer mais ça a été un plaisir pour moi de découvrir la douceur du Gers à vos côtés. Ps : JB, je suis très fier de te compter parmi mes proches, ce n'est pas tous les jours qu'un ami devient un auteur à succès.
- **Samuel, Aude, Julie, Céline, Elsa, Pauline, Mélody :** réunis au cours de 6 mois de Réa neurochir, stage intense, parfois difficile, souvent éreintant, que j'ai eu plaisir de partager avec vous.
- **Caroline, Elsa, Sam, Jérémy, Xavier, Julie, JJ, Maud.** 6 mois de pures rigolades ponctués par la culotte en dentelle de Maud délicatement suspendue dans la salle de repos. Comment ne pas aimer la réanimation quand on la partage avec des personnes extraordinaires comme vous.
- **Jérémy, Samuel et Nicolas :** « clampage aortique, départ de la CEC, il faut faire 5 sorties aujourd'hui, le drain péricardique à donner 1200 en 2h je crois que c'est trop ». On a partagé ça en petit comité mais je ne pouvais pas rêver mieux pour mes débuts sur la colline.
- **Caroline, Sam, Jérémy, Xavier, JJ, Marion, Thibaut, Pedro, Steph, Aline, MAE :** on s'était fait remarquer le premier jour et malgré tout quel pied ces 6 mois de réa poly,

d'ECMO, de B01, B02, B04, Hors GS, de lit biens positionnés, de bassin bien placés, de LAT plurihebdomadaires. Vous avez été les compagnons de route rêvés.

- **Sam, Jérémy, JJ, Emilie, Thibaut, Cécile, Charlène, Aude, Pédro** : mon dernier stage de bébé interne et de loin le plus difficile. On a connu des hauts, beaucoup de bas, mais on est resté unis. Malgré tout j'ai adoré ce stage car j'ai eu la chance de le partager avec vous.

Une dédicace toute particulière à mes cointernes séniorisés : **Floriane et Francis**. La neurochirurgie ne faisait rêver aucun interne et pourtant je me suis régalé et c'est tout simplement grâce à vous. Quel bonheur durant ces 6 mois à vos côtés. Que dire de toi Flo ou devrais-je dire gros clito (voilà ce que ça fait d'être jalouse du surnom de gros kiki). Tu es une fille extraordinaire, une ruthénoise au grand cœur. Mais derrière ce minois d'ange se cache aussi une femme au caractère bien affirmé qui a fait fantasmer plus d'un chef ;). Francis j'en ai déjà trop dit sur toi, fais pas chier, viens à CCB. Allez la...

Ça a été un honneur pour moi de découvrir la neuroradiologie et les pré-op avec vous. Et ça a été un honneur encore plus grand de me faire anguillé à vos cotés.

Mes enfants

- **Maxime (#Beliver), Charlène (#laGaf), Charles (#Romano), Gaby, Benji, J2M, Camille, Sylvain (#BruceLee) et la Poupe** : difficile de demander meilleure promo pour commencer une séniorisation. Vous avez été au top et je vous remercie pour ces 6 mois. Au plaisir de rebosser avec vous.
- **Manu et Pépito** : vous me régalez au quotidien. Pépito, tu es mon petit frère spirituel. Quel bonheur de travailler avec toi. Tu es à la fois consciencieux mais également une source de fous rires inépuisables (je me souviendrai toute ma vie de ta première injection d'insuline). Ne change rien.

Ps : je suis désolé de t'avoir collé l'étiquette Pépito, mais ça te va tellement bien. Tu repenseras à moi dans quelques années quand plus personne ne se souviendra de ton vrai prénom ;).

Quant à toi Manu, je te vois avec plaisir évoluer au fil du semestre mais, par pitié, arrête de manger des graines.

A tous les autres

Mes chefs : Vous avez contribué à faire de moi ce que je suis aujourd'hui. Je ne vous remercierai jamais assez de m'avoir transmis votre savoir.

Petite dédicace à l'équipe d'Anesthésie de chirurgie digestive de Purpan : on dit toujours qu'on ne se souvient que du dessert dans un repas. L'internat à été mon menu dégustation et vous avez été la cerise sur le gâteau. Je ne pouvais pas rêver meilleur stage pour terminer ce long parcours. Merci à vous. Ne changez rien. Gardez votre gentillesse et votre spontanéité. (Références culinaires pour l'employé masqué du Guide Michelin, le Dr Lieutaud Stéphanie, spécialiste des restaurants 3 étoiles)

Mes IADES : vous avez été les grands frères et les grandes sœurs indispensables à ma formation et à mon épanouissement au bloc opératoire. Dire que certains vous réduisent parfois à des preneurs de tensions, vous êtes bien plus que ça. Sans vous le petit interne d'anesthésie que j'ai été n'aurait jamais pris son envol. Et encore aujourd'hui j'apprends beaucoup à vos côtés. Ce fut un plaisir, j'espère partagé, de vous côtoyer.

Mes IDES : que nos journées et nuits en réa et dans les services furent longues. Vous avez toujours été là pour les rendre plus agréables et vous avez supporté avec brio mon caractère de cochon. Merci pour tout.

Mes AS : travailleurs de l'ombre, parfois pas assez reconnus. Vous êtes les petites mains dont on parle peu mais qui font un énorme travail. Les services et les médecins ne seraient rien sans vous.

Mes patients : bien malgré vous vous avez contribué à ma formation de médecin. On a partagé beaucoup de choses qui forgent parfois le caractère. Merci de ce que vous m'avez apporté sans le savoir.

Ceux que j'ai oublié : ne vous vexez pas, c'est impossible de penser à tout le monde.

A la seule et l'unique

Qui aurait pu prédire cette rencontre imprévue qui a changé à tout jamais notre vie.

Premier contact (visuel) au détour d'une chambre de réanimation. J'ai caché ton cahier de notes (et oui à l'époque tu étais studieuse), tu as essayé de mettre du papier film sur les toilettes de ma chambre de garde... La suite n'est qu'une belle histoire d'amour que l'on a commencé à écrire il y a trois ans. Une histoire marquée par de nombreux voyages, un agrandissement de la famille (Momo, Amiklin), des moments de joie avec nos amis, des souvenirs inoubliables avec nos familles.

Tu as été la pendant une grande partie de mon internat, mon catalyseur dans les moments difficiles et aussi mon modérateur quand mon caractère sanguin prenait le dessus.

On vient de finir le premier chapitre du reste de notre vie. Il n'appartient qu'à nous d'écrire le reste de l'histoire. Nous savons les projets à venir que nous souhaitons réaliser. Je ne changerai pas d'avis, c'est avec toi que je veux les vivre.

Je ne suis pas un expert des déclarations d'amour mais j'espère qu'à travers ces quelques lignes tu saisisas le fond de ma pensée et que tu comprendras l'importance que tu as pour moi.

Je ne peux pas terminer ces remerciements sans citer ta famille que je considère désormais comme la mienne.

Tu as une sœur et des parents extraordinaires même s'il faut l'avouer, ton père m'a fait peur la première fois (je pense que c'est les cheveux). Ils ne font que refléter la gentillesse et la générosité de tes grands parents. Arlette, Claudine, Marc, vivement les prochains jours de repos chez vous et les repas de famille.

Mon seul regret est de ne pas avoir pu rencontrer ton papi dont tu m'as tant parlé et qui doit être fier depuis là haut d'avoir une petite fille aussi belle, aussi gentille, aussi attentionnée, aussi altruiste.

Je sais que tes larmes coulent déjà alors je conclurai en te disant tout simplement que je t'aime.

TABLE DES MATIÈRES

LISTE DES ABRÉVIATIONS.....	17
LEXIQUE	18
INTRODUCTION	19
1. Conscience et troubles de la conscience	19
2. L'IRM fonctionnelle et principaux « réseaux de repos »	21
Principes de l'IRM fonctionnelle de type réseaux de repos	21
Les principaux réseaux cérébraux de repos	21
3. La théorie des graphes.....	23
OBJECTIFS	26
MÉTHODOLOGIE	27
Population de l'étude	27
Acquisition des données	28
Construction des réseaux cérébraux.....	28
Analyses de la connectivité fonctionnelle.....	29
Analyses des graphes	29
Analyses statistiques	30
RÉSULTATS.....	31
Evaluation de la connectivité fonctionnelle	31
Topologie globale du réseau cérébral	32
Topologie locale du réseau cérébral	34
Carte de probabilité de connexion	35
Valeur pronostique des changements de topologie du réseau	36
DISCUSSION	37
CONCLUSION	41
BIBLIOGRAPHIE.....	42
ANNEXES	45

LISTE DES ABRÉVIATIONS

BOLD : Blood Oxygenation Level Dependant

DMN : Default Mode Network

- **dDMN** : dorsal Default Mode Network
- **vDMN** : ventral Default Mode Network

ECN : Executive Control Network

- **RECN** : Right Executive Control Network
- **LECN** : Left Executive Control Network

IRM : imagerie par résonance magnétique

- **IRMf** : imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
- **IRMf-rs** : imagerie par résonance magnétique fonctionnelle resting state

SAL : réseau de « salience »

- **P.SAL** : réseau de « salience » postérieur

TEP : Tomographie par émission de positons

LEXIQUE

Echelle de récupération du coma révisée (=Coma Recovery Scale-Revised) : échelle comportementale étudiant l'éveil, la perception auditive et visuelle, les capacités motrices et oro-motrices ainsi que la communication.

Echelle de Glasgow (=Glasgow Coma Scale score) : échelle utilisée pour évaluer la gravité d'un coma. Elle se calcule par l'évaluation de 3 composants : l'ouverture des yeux, la motricité et la réponse verbale.

Intégration : capacité des régions cérébrales à coopérer afin de traiter une information donnée et d'effectuer les réponses nécessaires à cette information.

Ségrégation : capacité du cerveau à traiter spécifiquement une information donnée dans des régions fonctionnellement liées et disposées en modules.

Résilience du réseau : capacité du réseau à continuer de fonctionner en cas d'atteinte d'un de ses constituants. Ce concept décrit le potentiel d'adaptation d'un réseau endommagé.

INTRODUCTION

Le cerveau adhère à deux grands principes d'organisation structurelle et fonctionnelle : la ségrégation et l'intégration (1,2). Alors que la ségrégation fait référence à l'existence de régions spécialisées dans le traitement de l'information, il semble que les fonctions cognitives supérieures nécessitent des activations coordonnées de différentes régions cérébrales traduisant le principe d'intégration. Ces transferts d'information à l'intérieur du cerveau sont possibles grâce à l'implication d'un réseau dense de connexions. En pratique, il existe deux types de connectivité : anatomique, ou structurelle, et fonctionnelle.

La connectivité anatomique a été la première étudiée (3–5). Mais, depuis environ deux décennies, des avancées majeures ont été réalisées grâce à l'avènement de nouvelles technologies permettant une approche à la fois structurelle et fonctionnelle. Parmi les techniques d'intérêt, l'IRM fonctionnelle (IRMf) avec contraste BOLD est couramment utilisée dans les études de neuroscience, et particulièrement celles axées sur les réseaux cérébraux (6–10).

Enfin, il faut souligner que l'apport des mathématiques et des sciences computationnelles ont permis récemment le développement des outils d'analyse nécessaires à l'exploration et l'interprétation des banques de données complexes (i.e. big data) fournies par ces nouvelles approches de neuroimagerie.

L'objectif de ce travail est d'étudier, grâce à ces nouvelles techniques, l'implication des réseaux de repos et leurs modifications topologiques, locales et globales, chez les patients présentant un coma post-anoxique.

1. Conscience et troubles de la conscience

Selon plusieurs auteurs (11,12), la conscience résulte de l'association de deux composantes : le niveau de conscience (ou éveil) et le contenu de la conscience (ou perception). L'éveil se caractérise par un comportement d'alternance veille-sommeil tandis que la perception inclut la perception de soi et de son environnement.

Les troubles de la conscience sont le résultat d'une dissociation du niveau de conscience et du contenu de la conscience (**figure 1**).

Ainsi, le coma se définit par une perte totale de l'éveil et de la perception de soi et de son environnement. Cet état neurologique, qui doit durer au minimum une heure pour être distingué des autres diagnostics différentiels, se caractérise cliniquement par la présence, chez un patient

allongé, d'une fermeture des yeux continue et d'une absence d'éveil ou d'ouverture des yeux quel que soit le type ou l'intensité de la stimulation réalisée. La diminution des fonctions autonomes liée à cet état implique habituellement la nécessité d'un support ventilatoire. La durée de coma varie habituellement entre deux et quatre semaines avant d'évoluer soit vers un autre trouble de la conscience (état végétatif ou état minimal de conscience) soit vers une récupération de la conscience.

Les patients présentant un état végétatif, ou syndrome d'éveil sans réponse, se caractérisent par une ouverture des yeux, reflétant la présence d'un éveil, mais une absence de perception d'eux-mêmes ou de leur environnement. Cela se traduit cliniquement par une activité motrice réflexe non liée au contexte et dépourvue d'une volonté d'interagir avec l'environnement.

Enfin, l'état de conscience minimal se définit par un éveil et une perception limitée de soi ou de son environnement qui se veut reproductible et/ou soutenue. La traduction clinique de cet état est la capacité de répondre, de manière fluctuante, à des ordres simples, d'avoir une réponse verbale ou gestuelle de type oui/non, d'énoncer des mots intelligibles ou de réaliser un comportement délibéré.

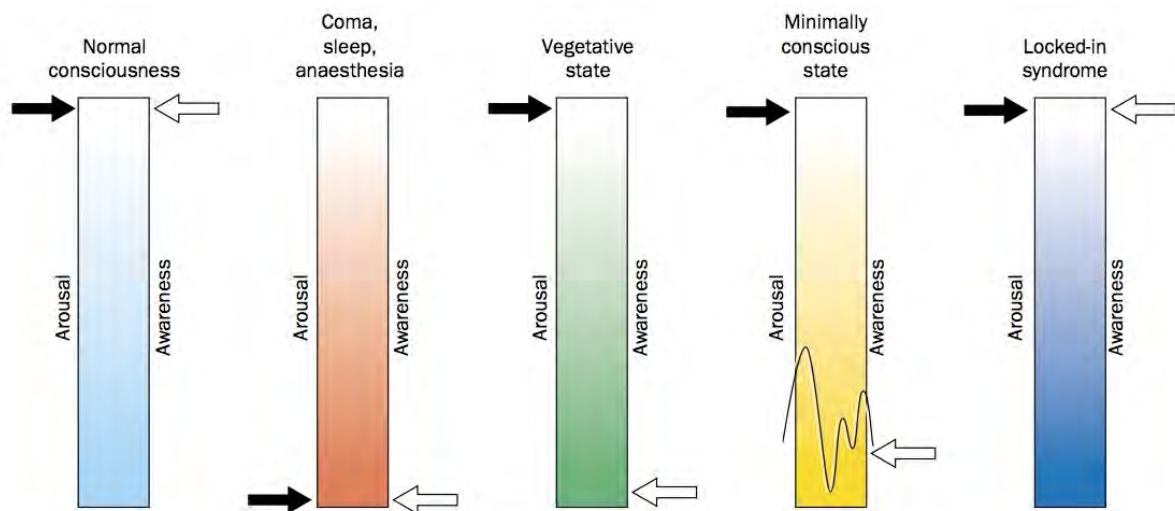


Figure 1 Schématisation des troubles de la conscience en fonction du niveau d'éveil (=arousal) et de perception (=awareness). Illustration issue de l'article *Brain function in coma, vegetative state, and related disorders* (Laureys & al. *The Lancet Neurology*, 2004)

2. L'IRM fonctionnelle et principaux « réseaux de repos »

Principes de l'IRM fonctionnelle de type réseaux de repos

Le principe de l'IRM fonctionnelle est donc de mesurer les variations, spontanées (on parle de situation de resting-state) ou induites par un stimulus, de niveau d'oxygène dans le sang. En effet, lors de l'augmentation de l'activité neuronale dans une région stimulée, il se produit une augmentation du flux sanguin cérébral local nécessaire à une majoration des apports en oxygène et en glucose. Cette réponse métabolique excède les besoins ce qui aboutit à une majoration de l'oxygène dans le compartiment veineux (majoration de l'oxyhémoglobine, diminution de la deoxyhémoglobine). Ces variations d'oxyhémoglobine sont détectables par la séquence T2* (augmentation du signal T2* pondéré) ce qui est à la base de l'IRM fonctionnelle de type BOLD.

Lors de la réalisation d'une IRMf resting-state (IRMf-rs), on analyse l'activation simultanée de régions distinctes en dehors de toute réalisation de tâche cognitive ou comportementale. Un intérêt grandissant existe pour cette technique car elle requiert une compliance minime des patients et permet de s'affranchir de biais liés à la réalisation de tâches (par un exemple un défaut de compréhension ou une incapacité motrice).

Les principaux réseaux cérébraux de repos

Parmi les six principaux réseaux de repos identifiés, nous allons ici développer quelques notions sur trois réseaux présentant un intérêt pour notre étude :

- Le « default mode network (DMN) » ou réseau cérébral de repos a été le premier à être identifié (8,13). En effet, via l'imagerie cérébrale fonctionnelle (TEP et IRMf), il a été démontré que ce réseau présente une activité importante en situation de repos et une diminution ou modulation de son activité lors de la réalisation de tâches cognitives (14). Grâce à plusieurs études (15,16), il a été retrouvé une correspondance entre la connectivité anatomique et fonctionnelle des principaux constituants de ce réseau qui sont le cortex préfrontal ventro-médial (dont le cortex orbito-frontal), le cortex préfrontal dorso-médial et le cortex cingulaire postérieur associé au precuneus et au cortex pariétal latéral. On attribue à ce réseau de nombreuses fonctions comme les processus émotionnels, l'activité mentale autocentrée ou encore la récupération d'expériences antérieures (17).

- Le DMN possède la particularité de fortement interagir avec le réseau de contrôle exécutif (= « Executive Control Network (ECN) ») (10,18). Ainsi, ce dernier majore son activité lors de la réalisation de tâches alors que le DMN la diminue. Il est essentiellement constitué du cortex préfrontal dorso-latéral et du cortex pariétal postérieur. Les propriétés fonctionnelles associées à ce réseau sont le travail de mémorisation, le jugement et la prise de décision.
- Enfin, le troisième réseau d'intérêt est le réseau de « Salience ». Seeley & al. (19) ont constaté que l'insula et le cortex cingulaire antérieur composaient un réseau indépendant qui a été nommé réseau de salience en raison de son rôle dans l'identification des stimuli externes et internes d'intérêts nécessitant d'être intégrés. On peut donc considérer que le réseau de salience joue le rôle de filtre dans l'intégration et le traitement de l'information.

Notons que les autres réseaux de repos sont les réseaux permettant le traitement de l'information visuelle et sonore, le réseau sensori-moteur et le cervelet (**figure 2**).

De cette manière, l'étude des réseaux cérébraux au repos grâce à l'IRMf a permis récemment de souligner l'intérêt potentiel de cette approche dans l'évaluation du pronostic neurologique des patients cérébrolésés sévères présentant des troubles de la conscience. En 2012, Norton & al. (7) ont suggéré que l'intégrité de l'ensemble du DMN pouvait être lié à la réversibilité du coma. Par ailleurs, Silva & al. (20) ont constaté que les patients présentant une récupération neurologique ont une connexion entre le cortex cingulaire postérieur et le cortex préfrontal médian plus importante que les patients ayant un devenir neurologique défavorable.

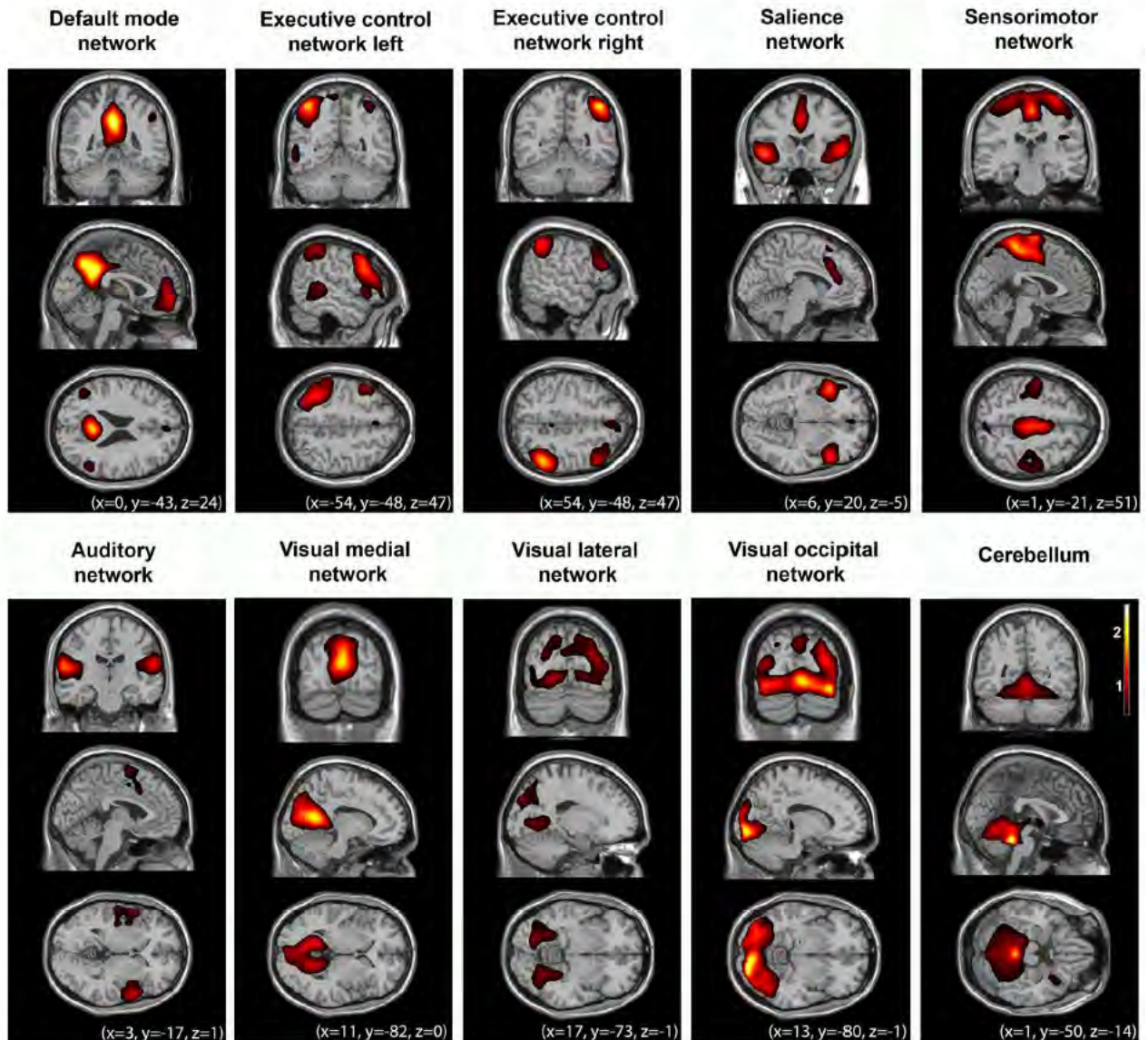


Figure 2 Multiples réseaux cérébraux au repos identifiés par ICMF dans un groupe de volontaires sains. Image issue de l'article de Heine & al. paru en 2012 : *Resting state networks and consciousness*

3. La théorie des graphes

Un graphe est une représentation mathématique d'un réseau. Il se compose de nœuds, qui peuvent schématiser un neurone ou une région cérébrale, et de liens que l'on nomme également arcs ou arêtes. Des descriptions complémentaires du graphe peuvent être réalisées suivant l'orientation et la pondération des liens et la connectivité des nœuds (**annexe 1**). A partir du graphe, on génère une matrice adjacente qui indique si les nœuds sont appariés ou non.

Chaque graphe bénéficie ensuite d'une analyse suivant plusieurs étapes. La première étape, qui est la plus importante, est la définition précise des nœuds et des liens d'intérêts en raison de leur rôle clef dans la construction du graphe final et donc des résultats des différents

paramètres mesurés. Habituellement, la définition des nœuds repose sur le choix de régions d'intérêts et les liens fonctionnels non orientés sont issus d'un coefficient de corrélation de Pearson entre les différentes régions d'intérêt. Ensuite, pour s'affranchir de connexions non significatives, un seuil est appliqué à la matrice de connectivité. Il en résulte une matrice binaire non influencée par la pondération des connexions.

Une fois ces différentes étapes effectuées, nous pouvons extraire du graphe un ensemble de paramètres globaux et locaux (**annexe 1**) :

- Paramètres globaux : le clustering, la modularité, l'efficacité globale et le plus court chemin.
- Paramètres locaux : le degré d'un nœud, l'efficacité locale, la centralité de vecteur propre et d'intermédiarité.

Ces paramètres ont permis d'assimiler l'organisation du réseau cérébral à une architecture communautaire constituée d'un ensemble de modules (**figure 3**). Ces modules possèdent des nœuds fortement interconnectés localement par l'intermédiaire de hubs (i.e. nœuds avec des nombreuses connexions) et sont relativement peu connectés aux autres modules (ces connexions se faisant par l'intermédiaire des hubs connecteurs) ce qui assure un traitement général (intégration) et local (ségrégation) de l'information, ainsi qu'une importante robustesse et résilience.

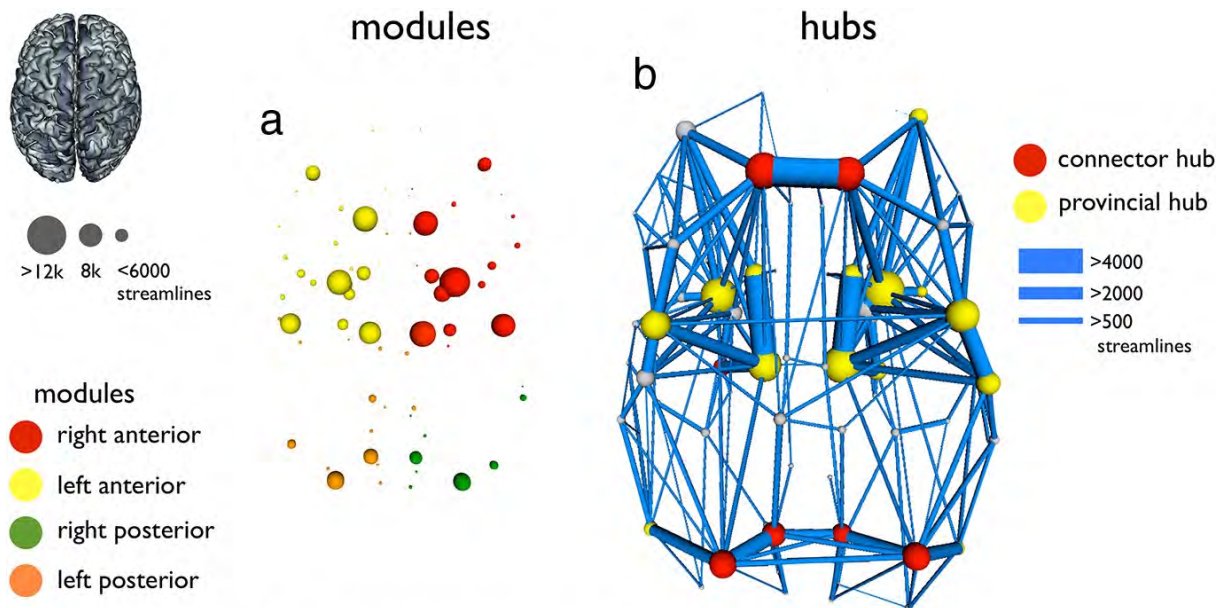


Figure 3 Représentation de l'architecture communautaire du réseau cérébral. Illustration issue de l'article "Comparative Connectomics" de Bullmore, Sporns et Van de Heuvel paru en 2016 dans Trends in Cognitive Sciences

OBJECTIFS

En utilisant la théorie des graphes appliquée aux données acquises en IRMf-rs chez des patients dans le coma, le but de cette étude est d'explorer la topologie locale et globale des réseaux cérébraux au repos afin d'étudier, dans ces conditions extrêmes de trouble de la conscience, les capacités résiduelles du cerveau à intégrer et ségréger l'information.

Nous émettons ainsi l'hypothèse que la perte de conscience observée chez les patients dans le coma est consécutive à une panne, une déstructuration, générale de la connectivité fonctionnelle cérébrale.

De plus, nous espérons mettre en évidence des modifications locales et globales dans le traitement de l'information pouvant sous entendre une perte de l'organisation topologique au profit d'une organisation architecturale moins efficace et plus coûteuse en terme de connectivité fonctionnelle (i.e. randomisation des réseaux).

Enfin, nous espérons identifier une altération significative du fonctionnement des régions hubs qui ont été décrites comme pouvant être impliquées dans le processus de conscience (21–23).

MÉTHODOLOGIE

Population de l'étude

Les patients inclus dans cette étude sont issus des services de Réanimation (2 Réanimations Polyvalentes et 1 Réanimation Neurochirurgicale) du Centre Hospitalo-Universitaire de Toulouse durant la période allant de Janvier 2013 à Janvier 2015.

Au total 25 patients présentant des lésions cérébrales anoxiques ont été inclus dans l'étude (*âge moyen : 51 ans [18-80], 12 hommes (48%) et 13 femmes(52%)*).

Tous les patients inclus présentaient les critères diagnostiques de coma lors de leur hospitalisation (Glasgow Coma Scale Score < 8 dont un score moteur < 6).

Une IRMf-rs a été réalisée chez les 25 patients inclus, au moins deux jours (*4±2 jours*) après l'arrêt des sédations et dans des conditions de normothermie.

Un groupe contrôle de 25 sujets volontaires sains, appariés par âge, a été constitué (*âge moyen : 44 ans [22-74], 10 hommes (40%) et 15 femmes (60%)*). Tous les sujets de ce groupe ont également bénéficié d'une IRMf-rs afin de pouvoir comparer les données obtenues à celles du groupe patient.

Une évaluation du devenir neurologique des patients a été effectuée à 3 mois en utilisant l'Echelle de Récupération du Coma Révisée (=Coma Recovery Scale-Revised) dont les performances sont supérieures chez les patients présentant des troubles de la conscience (24). Ainsi, l'évaluation obtenue à 3 mois retrouve :

- 3 patients ayant une récupération complète de la conscience
- 7 patients présentant un état minimal de conscience
- 10 patients présentant un état végétatif ou syndrome d'éveil sans réponse
- 5 patients décédés dans les 3 mois post-coma.

Cette étude a été approuvée par le Comité d'Ethique de l'Hôpital Universitaire de Toulouse. Un consentement volontaire a été directement obtenu des sujets volontaires sains et des représentants légaux des patients.

Acquisition des données

Tous les participants (patients et sujets volontaires sains) de l'étude ont bénéficié d'une IRMf-rs. Durant cet examen d'imagerie, 250 coupes T2* pondérées ont été récupérées ainsi qu'une séquence 3D T1 pondérée afin de pouvoir analyser l'intégrité structurelle des régions d'intérêt.

Les données fonctionnelles ont par la suite été traitées en utilisant le logiciel Statistical Parametric Mapping.

Une correction des mouvements, un découpage temporel, un appariement des différentes séquences et une normalisation selon les espaces anatomiques stéréotaxiques normalisés provenant du Montreal Neurological Institute ont été appliqués aux données acquises.

Les données de l'IRMf-rs ont été analysées avec le logiciel CONN permettant notamment d'estimer et d'éliminer les sources de bruit non neuronales.

Afin de réduire l'effet des mouvements de tête sur les données acquises, seuls les patients ayant des mouvements inférieurs à 3 mm de translation et 3° de rotation ont été inclus. Ainsi, initialement 28 patients participaient à cette étude mais 3 ont été exclus (un en raison de mouvements excessifs et deux en raison d'un échec de traitement des données).

Enfin, un filtre de bande passante a été appliqué au signal BOLD résiduel afin d'obtenir uniquement des basses fréquences entre 0,01 et 0,1 Hz.

Construction des réseaux cérébraux

Pour tous les participants de l'étude, une construction des réseaux cérébraux a été réalisée en appliquant la théorie des graphes aux données acquises par l'imagerie fonctionnelle.

Comme cela a été précédemment mentionné, un graphe est un ensemble de nœuds (correspondant à des régions cérébrales) et de liens reliant ces nœuds entre eux.

Dans notre étude, les nœuds d'intérêt ont été définis en utilisant l'atlas de « Willard », dérivé de l'atlas fonctionnel publié par Shirer & al. (25)

Notre attention s'est particulièrement portée sur six réseaux en raison de leur implication importante dans les troubles de la conscience comme cela a pu être démontré dans des études antérieures (7,9,11,18,26,27).

Ces six réseaux que nous avons analysés, et qui forment un ensemble de 82 nœuds d'intérêt, sont :

- dDMN = le « réseau par défaut » dorsal
- vDMN = le « réseau par défaut » ventral

- SAL = réseau de salience
- P.SAL = réseau de salience postérieur
- RECN = réseau de contrôle exécutif droit
- LECN = réseau de contrôle exécutif gauche

Nous avons ensuite calculé le coefficient de corrélation de Pearson entre les signaux moyens de chaque nœud ce qui a permis la création d'une matrice de connectivité (82x82) pour la totalité des participants de l'étude.

Analyses de la connectivité fonctionnelle

A partir de la matrice de connectivité, une analyse de la connectivité fonctionnelle globale a été réalisée. Cette dernière représente la connectivité moyenne existante entre chaque paire de nœud.

En complément, un calcul de la force et de la diversité de connectivité fonctionnelle de chaque nœud a été effectué. Pour mémoire, on qualifie de force d'un nœud sa probabilité moyenne d'être connecté aux autres régions cérébrales tandis que la diversité d'un nœud se définit par l'écart type calculé à partir de la force.

Analyses des graphes

Afin de pouvoir analyser les graphes obtenus, nous avons réalisé plusieurs étapes.

Premièrement, nous avons extrait pour chaque sujet l'arbre couvrant minimum (ou minimum spanning tree). Des seuils de densité de connexions ont été appliqués à ces arbres couvrants afin de diminuer l'influence des connexions faibles et ne conserver que les connexions les plus importantes. Ceci a également permis d'obtenir un nombre comparable de liens pour chaque sujet.

Ensuite, nous avons effectué sur les graphes obtenus les mesures des propriétés du réseau. Deux types de mesures ont été réalisées :

- *Globales* : le clustering et l'efficacité globale.
- *Locales ou nodales* : l'efficacité locale, le degré des nœuds, la centralité de vecteur propre et la centralité d'intermédiation.

Toutes ces mesures, en décrivant le centralité topologique d'un nœud, permettent d'identifier les nœuds possédant l'influence la plus importante dans le réseau (i.e. les hubs).

Enfin, nous avons procédé à une analyse des mécanismes de réorganisation des réseaux. Afin de pouvoir effectuer cette analyse, chaque mesure locale précédemment obtenue a été rangée, dans le groupe contrôle, de la plus haute à la plus basse, pour chaque nœud, permettant ainsi une description topologique des réseaux chez les sujets sains. Cela nous a également permis de qualifier de hub les nœuds présentant, pour chaque mesure locale, les 20% de valeurs les plus élevées.

Une carte de probabilité de connexion, représentant la différence de connexions des hubs d'intérêts (augmentation ou diminution de la densité de connexion), entre le groupe contrôle et le groupe de patients a ensuite été établie.

En complément de l'établissement de la carte de probabilité de connexion, nous avons étudié la réorganisation du réseau chez les patients dans le coma par le calcul du « hub disruption index ». Cet index, issu d'un travail mené par Achard & al. (23), et pouvant être appliqué à toutes les mesures des paramètres du réseau (locales et globales), consiste à soustraire la valeur moyenne du groupe contrôle pour une mesure donnée à la valeur correspondante pour un sujet (patient ou sujet volontaire sain) puis de comparer cette différence à la valeur moyenne du groupe contrôle.

Analyses statistiques

Les données statistiques, globales et locales, ont été comparées par permutation ou t-test. Le degré de significativité de p a été ajusté à $1/N$ soit 0,012 puisque N représente le nombre de nœuds inclus dans l'analyse (soit 82).

RÉSULTATS

Evaluation de la connectivité fonctionnelle

La connectivité fonctionnelle globale est significativement diminuée dans le groupe de patients en comparaison au groupe contrôle ($p < 0,0001$, **figure 4**).

Les tests de permutation retrouvent également une baisse significative de la force et de la diversité de la connectivité nodale dans le groupe patients vis à vis du groupe contrôle. Cette constatation est présente dans la majorité des régions explorées (94% et 96% de tous les nœuds respectivement pour la force de connectivité et la diversité, **figure 5**).

Il est intéressant de constater que, dans le groupe contrôle, la plus grande force et la plus grande diversité ont été retrouvées dans les régions préfrontales médiales et dans les cortex postérieurs médiaux et latéraux (incluant notamment le cortex cingulaire postérieur) soulignant ainsi l'importance de ces régions dans le fonctionnement cérébral global.

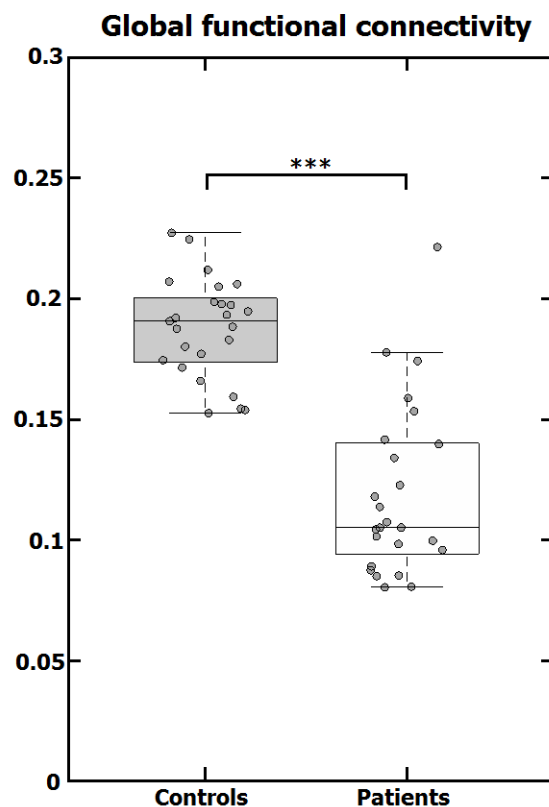


Figure 4 Connectivité fonctionnelle globale dans le groupe contrôle et dans le groupe de patients. *** $p < 0,0001$ (coefficient de corrélation de Pearson)

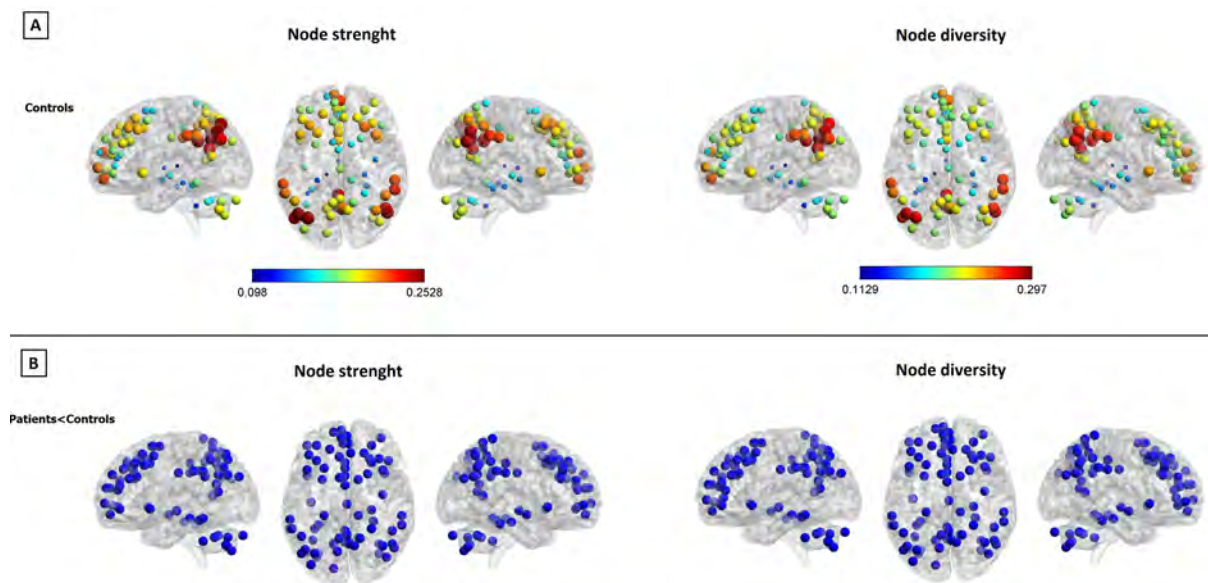


Figure 5 Représentation de la force et de la diversité nodale (A : Force et diversité nodale dans le groupe contrôle. L'échelle de couleur représente les valeurs de force et de diversité - du bleu pour les faibles valeurs au rouge pour les valeurs élevées - B Différence de force et de diversité nodales entre les patients et le groupe contrôle)

Topologie globale du réseau cérébral

Les patients dans le coma semblent présenter une diminution du clustering et une augmentation de l'efficacité globale, critères habituellement caractéristiques des réseaux possédant une organisation de type aléatoire (**annexes 2A et 2B**). Néanmoins la dispersion des résultats dans le groupe de patients, et donc la variabilité qu'elle souligne, ne permet pas de conclure formellement.

Afin d'explorer cette hétérogénéité de résultats, un seuil arbitraire de densité de connexions a été fixé à 15% permettant ainsi de mettre en évidence un sous-groupe de patients présentant une efficacité globale majorée, de façon similaire à un réseau organisé aléatoirement (**annexe 2C**).

Cette constatation est par ailleurs renforcée par le calcul du « hub disruption index » rapporté à l'efficacité globale. En effet, cette mesure semble décrire trois sous-groupes de patients (**annexe 2D**). Parmi ces 3 sous-groupes, un présente une réorganisation significative du réseau selon un processus de randomisation (réseau de type aléatoire), caractérisé par un $HDI < -0,8$ et concomitamment une augmentation de l'efficacité globale.

En raison de cette constatation, le groupe de patients a été divisé en 2 sous groupes distincts :

- « Random » (= aléatoire) : sous-groupe présentant des critères de réorganisation de la topologie de réseau selon un modèle aléatoire.

- « Non-random » (= non aléatoire) : sous-groupe ne réunissant pas les critères d'une topologie de réseau de type aléatoire.

Le « hub disruption index » a également été calculé pour tous les mesures locales (**annexe 3**). Les résultats des tests de permutation réalisés sont en faveur de valeurs significativement plus négatives, pour toutes ces mesures locales, dans le sous-groupe « random » en comparaison avec le groupe contrôle et le sous-groupe « non random ».

Ces résultats sont encore plus perceptibles lors de la réalisation du calcul du « hub disruption index » de la force et de la diversité des nœuds (**figure 6**).

Toutes ces données sont donc bien en faveur de l'existence d'un sous-groupe de patients présentant des caractéristiques topologiques du réseau proche d'une organisation de type aléatoire.

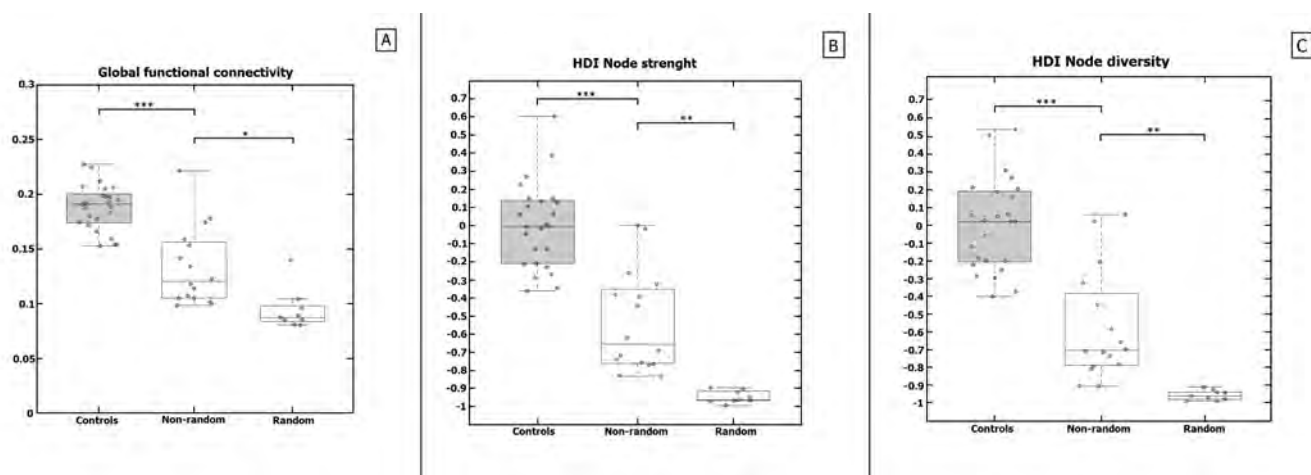


Figure 6 Connectivité fonctionnelle globale, HDI moyen de la force et de la diversité des nœuds. * $p < 0,005$; ** $p < 0,001$; *** $p < 0,0001$.

La diminution de la force et de la diversité de la connectivité fonctionnelle, qui semble donc statistiquement plus significative que la diminution de la connectivité fonctionnelle globale entre les sous groupes « random » et « non random » (**figure 6**), pourrait suggérer une dédifférenciation nodale et donc l'apparition de connexions plus simples, plus monotones, à l'origine d'une perte de la ségrégation de l'information comme cela peut être constaté dans un réseau présentant une organisation aléatoire.

Néanmoins il est important de nuancer ces résultats en rappelant qu'une réorganisation significative du réseau est également présente dans le sous-groupe « non random » (même si

cette réorganisation est moins importante que dans le sous-groupe « random ») en comparaison au groupe contrôle (**figures 6 et annexe 3**). Cependant, le sous-groupe « non random » reste plus hétérogène avec plusieurs patients présentant des valeurs proches de celles obtenues dans le groupe contrôle.

Topologie locale du réseau cérébral

Afin de s'assurer que l'interprétation de la topologie locale du réseau des patients n'est pas liée au processus de réorganisation aléatoire préalablement identifié mais à des modifications topologiques nodales propres, les mesures locales ont été effectuées en excluant les patients appartenant au sous-groupe « random ».

Les résultats ainsi obtenus mettent en évidence que plusieurs régions diffèrent entre le groupe contrôle et le sous-groupe « non random » (**annexe 4**).

Comme nous pouvons le constater, ces résultats corroborent ceux obtenus avec les calculs de « hub disruption index » puisque nous pouvons facilement visualiser des modifications de l'organisation du réseau cérébral, même au niveau local, avec des modifications de centralité, de degré et d'efficacité locale. Ainsi, on retrouve chez les patients du groupe « non random » :

- *Degré des nœuds* : une diminution dans le cingulum postérieur du dDMN, le crus cerebelli gauche du RECN et le cortex frontal médial droit du vDMN ; une augmentation dans le cingulum antérieur du dDMN, le thalamus postérieur gauche du P.SAL et dans le crus cerebelli 1 gauche du P.SAL.
- *Centralité de vecteur propre* : une diminution dans le cingulum postérieur du dDMN, le crus cerebelli gauche du RECN et dans le cortex frontal supérieur droit appartenant à l'origine au RECN ; une augmentation dans le cingulum antérieur du dDMN, le thalamus postérieur gauche du P.SAL. et dans le cortex pariétal inférieur droit du RECN.

Concernant la centralité d'intermédiarité, le sous-groupe « non random » présente une augmentation dans le cortex orbito-frontal inférieur gauche du LECN en comparaison au groupe contrôle. En revanche, aucune diminution d'intermédiarité de centralité n'a été constatée.

Enfin, on retrouve une diminution majeure de l'efficacité locale dans de nombreux nœuds du sous groupe « non random », traduisant des changements dans le clustering. Cette diminution est particulièrement visible dans le precuneus, le cortex cingulaire postérieur, le gyrus angulaire, le crus cerebelli et les régions frontales médiales.

Au final, les principaux changements dans l'organisation topologique locale du réseau, essentiellement traduits par la diminution de centralité dans toutes les mesures, affectent

majoritairement le cingulum postérieur appartenant au dDMN, le crus cerebelli gauche appartenant au RECN et le cortex frontal médial appartenant au vDMN.

Carte de probabilité de connexion

La carte de probabilité de connexion a été analysée uniquement pour les régions présentant une différence significative en terme de degré des nœuds entre les sujets sains et les patients du sous-groupe « non random » (**figure 7**).

Le cortex cingulaire postérieur du dDMN, qui est une des régions les plus connectées dans le réseau des patients contrôles, semble être déconnecté des autres régions hubs chez les patients. De même, bien que non considéré comme région centrale, en raison d'un degré des nœuds inférieur, mais présentant néanmoins une efficacité locale élevée, le cortex frontal droit médial du vDMN semble également déconnecté d'autres hubs.

Tous ces changements survenant dans des régions hubs sont le reflet de déconnexions longues distances entre les régions frontales et pariétales postérieures.

A contrario, les régions non-hubs comme celles du crus cerebelli du RECN montrent principalement des déconnexions locales, intra-réseau.

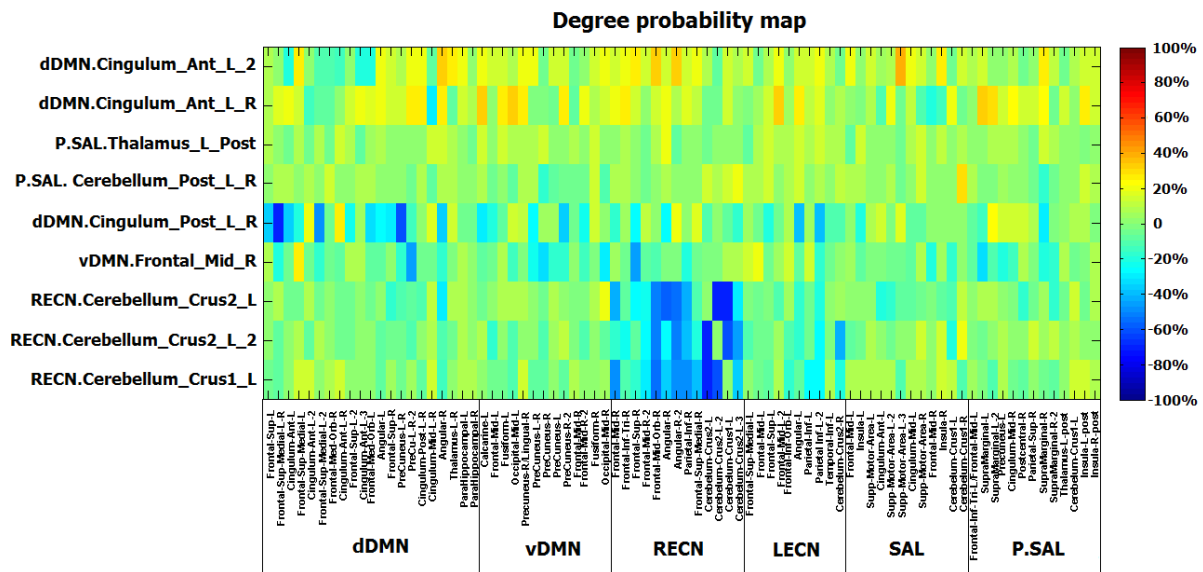


Figure 7 Carte de probabilité de connexion (X et y représentent des nœuds dans un réseau donné et l'échelle de couleurs la différence de pourcentage entre les sujets sains et les patients ayant une connexion significative entre deux nœuds. La couleur bleue illustre un faible pourcentage de patients, comparé au sujets sains, possédant des connexions spécifiques et inversement pour la couleur rouge)

Il est important de souligner que nous observons également des augmentations de connexions entre nœuds dans le sous-groupe « non random » (i.e. thalamus postérieur gauche du P.SAL et crus cerebelli 1 du LECN). Néanmoins, la majorité de ces connexions semblent de densité plus faible excepté entre le cingulum antérieur du dDMN, une aire motrice du SAL et la région frontale médiale gauche du LECN associée au cortex supra-marginal gauche du P.SAL.

Valeur pronostique des changements de topologie du réseau

L'analyse des résultats des « hub disruption index » pour les différents paramètres locaux retrouve une importante variabilité dans le sous-groupe « non random ».

Nous avons essayé de relier cette hétérogénéité de résultats au devenir des patients à 3 mois évalués par l'Echelle de Récupération du Coma Révisée.

Afin de pouvoir effectuer cette analyse d'hétérogénéité, les valeurs moyennes des « hub disruption index » des différents paramètres locaux ont été classées par rang.

Les résultats suggèrent que les patients présentant un pronostic favorable (récupération ou état de conscience minimal) sont ceux ayant des valeurs de « hub disruption index » moins négatives (plus proches de 0) en comparaison des patients présentant un pronostic défavorable (état végétatif) qui ont des valeurs plus négatives (plus proches de -1) (annexe 5).

DISCUSSION

Au cours de cette étude, nous avons donc utilisé les données acquises en IRMf-rs et analysées selon la théorie des graphes chez des patients présentant un coma post-anoxique afin de démontrer l'implication des réseaux de repos et leurs modifications dans le développement de troubles de la conscience.

La première découverte issue de notre travail est la mise en évidence d'une diminution globale de la connectivité fonctionnelle impliquant une intégration de l'information altérée dans le groupe de patients. Concomitamment à cette baisse de connectivité globale, l'analyse topologique générale du réseau permet d'objectiver une réorganisation se traduisant par une diminution du clustering et une majoration de l'efficacité globale. Nous retrouvons dans notre population une hétérogénéité des mesures globales permettant d'individualiser un sous-groupe de patients dont les propriétés topologiques sont similaires à celle d'un réseau aléatoire (sous groupe « random »).

La diminution du clustering et de la modularité a déjà été retrouvée dans des études antérieures réalisées chez des sujets présentant des troubles de la conscience (26). En revanche, il n'existe à notre connaissance aucune étude ayant objectivé une augmentation de l'efficacité globale évocatrice d'une réorganisation de type aléatoire. Ces résultats ne sont pas en accord avec ceux publiés dans l'étude de Achard & al (23). En effet, les auteurs ne retrouvent pas de différence significative entre le groupe de patients et le groupe contrôle sur les mesures globales de connectivité fonctionnelle et de topologie des réseaux. La non concordance des résultats peut s'expliquer par une différence de statut neurologique lors de l'acquisition des données (aucun des patients ne bénéficiait d'une ventilation mécanique) et l'utilisation d'une définition différente des réseaux puisque Achard & al. explorent 417 régions cérébrales tandis que nous avons analysé 82 régions d'intérêt considérées comme étant impliquées dans le processus de conscience.

Parallèlement à ces résultats sur la connectivité fonctionnelle globale et la topologie générale, les résultats obtenus par les calculs de « hub disruption index » corroborent une anomalie organisationnelle des réseaux cérébraux des patients dans le coma. Ainsi, le sous-groupe « random » présente, en plus d'une majoration significative de l'efficacité globale, un « hub disruption index » très négatif ($< -0,8$). Il est intéressant de souligner que cet index, issu du travail de Achard & al. et calculé à partir des paramètres de chaque nœud, semble pouvoir discriminer le groupe contrôle, le sous-groupe « non random » et le sous-groupe « random » avec une valeur proche de -1 pour ce dernier. Ces données sont compatibles avec les résultats

de l'étude princeps qui objective un déséquilibre dans la balance des hubs avec la diminution de centralité de régions habituellement hubs et la majoration de centralité dans des régions habituellement non-hubs. On retrouve donc à l'échelle globale une perte de l'organisation de type small-world et donc une perte de la balance entre un traitement spécialisé de l'information et une intégration globale. Malgré une augmentation de l'efficacité globale caractéristique des réseaux aléatoires, on ne retrouve pas d'amélioration de l'intégration car on assiste parallèlement à une perte de centralité.

Le deuxième résultat intéressant issu de notre travail est la mise en évidence d'une altération topologique à l'échelle nodale affectant la totalité des mesures réalisées, et, en particulier, celles reflétant la centralité. L'atteinte de l'efficacité locale occasionne une diminution du traitement de l'information entre les nœuds adjacents. Cela a pour conséquence une diminution de la résilience du réseau et de l'efficacité du transfert de l'information.

Cette diminution de centralité est particulièrement visible dans le cingulum postérieur du dDMN, le crus cerebelli gauche du RECN et le réseau fronto-médian appartenant au vDMN. De nombreuses études portant sur la connectivité fonctionnelle, et son implication dans la conscience, avaient déjà suggéré des changements dans la partie médiane des régions frontales et pariétales postérieures chez les patients présentant des troubles de la conscience (9,20,23,26). Nous pouvons constater que les régions affectées par ces modifications topologiques nodales sont constitutives du DMN. Il s'agit principalement des régions corticales postérieures incluant le precuneus, le cortex cingulaire postérieur et le gyrus angulaire.

Parmi ces régions, le cortex cingulaire postérieur est un hub possédant une importante connectivité fonctionnelle avec d'autres réseaux cérébraux au repos. Cette importante centralité et inter-connectivité lui confère une implication dans l'organisation de type Rich-Club qui permet à la fois une intégration de l'information efficace et une distribution à des régions cérébrales éparses (21). Selon la théorie sur l'économie du cerveau, en raison de son rôle central, le cortex cingulaire postérieur a un coût métabolique élevé (28). Cette propriété rend ce hub sensible aux lésions anoxiques et se traduit par une déconnexion d'intensité variable chez les patients présentant un coma post-anoxique.

Il est également intéressant de noter l'existence concomitante d'une majoration des paramètres locaux dans le cingulum antérieur du dDMN, le thalamus postérieur gauche du P.SAL et le cortex orbito-frontal inférieur gauche du LECN.

Parallèlement à une diminution des paramètres locaux dans le DMN, on assiste donc à une majoration de ces derniers dans l'ECN et le réseau de salience (SAL). Ces résultats semblent en accord avec l'étude de Crone & al. (26) qui retrouve une diminution de la centralité

d'intermédiarité associée à un déplacement de la connectivité fonctionnelle vers les régions frontales gauches (comme le pôle frontale, le cortex orbito-frontal ou encore le gyrus frontal gauche).

En plus de changements à l'échelle nodale, nos résultats soulignent la présence d'une diminution des connexions longues distances entre les régions hubs frontales et pariétales postérieures, dont certaines sont constitutives de la connectivité inter-modulaire. Concomitamment, notre analyse objective une déconnexion uniquement intra-modulaire dans une région non hub du crus cerebellum du RECN. Ces résultats confirment que les déconnexions inter-modulaires sont l'apanage des régions hubs centrales traduisant ainsi leur rôle majeur dans l'intégration et la diffusion de l'information.

Nos résultats semblent en accord avec l'étude de Long & al (18) qui retrouve une diminution de la densité de connexion dans le DMN dont on connaît le rôle hub central. Hannawi & al. (9) retrouvent également une diminution de la fonctionnalité intrinsèque de ce réseau mais également une décroissance de sa dimension et de sa connectivité anatomique.

Parallèlement aux déconnexions longues distances, nos analyses mettent en évidence le développement de connexions de faible densité éparées. Les régions impliquées par ces nouvelles connexions ne semblent pas correspondre à des régions hubs par comparaison aux sujets sains. Ces modifications pourraient être en faveur d'un mécanisme compensateur qui consisterait à réallouer les ressources neuronales saines vers des nœuds non centraux en raison d'une atteinte des régions hubs centrales (29).

Enfin, nous avons abordé dans notre étude la question du pronostic neurologique. Comme nous l'avons préalablement mentionné, plusieurs études ont également soulevé cette question (7,9,20). Plus récemment, Liu & al. (30) ont démontré que l'augmentation du degré dans le cortex préfrontal médian était prédictive d'une récupération de conscience à 3 mois de l'agression cérébrale.

Nos résultats suggèrent que le « hub disruption index » pourrait également avoir une valeur de pronostic puisque les patients présentant les « hub disruption index » les plus proches de 0 présentent un pronostic neurologique plus favorable à 3 mois, et inversement. Il semble donc que les patients présentant les plus importantes réorganisations de réseau ont le potentiel de récupération le plus faible. A notre connaissance, aucune étude ne rapporte actuellement de résultats comparables. Cette hypothèse reste donc à valider.

Notre étude présente néanmoins quelques limites. Tout d'abord, malgré le caractère prospectif de ce travail, la population incluse est relativement faible. Les recherches futures devront

inclure plus de patients afin de pouvoir réaliser une analyse de corrélation plus précise entre le pronostic neurologique à la phase aiguë et le devenir à 3 mois.

De plus, l'inclusion de patients présentant des lésions cérébrales anoxiques d'étiologies diverses ne permet pas de déterminer l'existence de mécanismes pathologiques potentiellement spécifiques à l'étiologie sous-jacente. De même, l'inclusion de patients victimes de traumatismes crâniens graves est à l'origine d'une hétérogénéité des lésions cérébrales qui peut rendre difficile la localisation et l'interprétation des résultats des nœuds d'intérêt dans les régions lésées.

CONCLUSION

Cette étude de cohorte prospective permet de mettre en évidence une importante réorganisation de l'architecture des réseaux cérébraux au repos des patients présentant un état de coma après une agression cérébrale aigue.

Ces modifications affectent le réseau dans sa globalité mais également à l'échelle locale. Les patients dans le coma présentent, au niveau global, une baisse de la connectivité fonctionnelle et une réorganisation topologique de type aléatoire. En parallèle, on assiste à une désorganisation locale qui se traduit par une modification de tous les paramètres mesurés. Le « réseau par défaut » semble présenter une diminution d'activité tandis que le réseau de salience et le réseau de contrôle exécutif révèlent une majoration d'activité.

En plus d'être affectés au niveau nodal, ces réseaux sont également atteints au niveau de leur connexion. Ainsi le « réseau par défaut » présente une décroissance de ses connexions longues distances, notamment entre les régions hubs frontales et pariétales postérieures, tandis que le réseau de salience et le réseau de contrôle exécutif ont une augmentation de leurs connexions locales.

Nous assistons donc, chez les patients dans le coma, à une réorganisation de l'architecture cérébrale à l'échelle globale et locale dans les principaux réseaux au repos qui est à l'origine des pertes de fonction d'intégration et de ségrégation.

Néanmoins, de nouvelles études prospectives incluant une population de patients plus importante seront nécessaires afin de répondre aux questions encore non résolues de l'apport pronostique de cette approche qui présente un intérêt médical et éthique majeur.

BIBLIOGRAPHIE

1. Tononi G. **Consciousness and Complexity**. Science. 4 déc 1998;282(5395):1846-51.
2. Tononi G, Sporns O, Edelman GM. **A measure for brain complexity: relating functional segregation and integration in the nervous system**. Proc Natl Acad Sci. 1994;91(11):5033–5037.
3. Bota M, Hong-Wei D, Swanson LW. **From gene networks to brain networks**. Nat Neurosci. 2003;6(8):795.
4. Sporns O, Chialvo D, Kaiser M, Hilgetag C. **Organization, development and function of complex brain networks**. Trends Cogn Sci. sept 2004;8(9):418-25.
5. Sporns O, Tononi G, Kötter R. **The Human Connectome : A Structural Description of the Human Brain**. PLoS Comput Biol. 2005;1(4):e42.
6. Di Perri C, Stender J, Laureys S, Gosseries O. **Functional neuroanatomy of disorders of consciousness**. Epilepsy Behav. janv 2014;30:28-32.
7. 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(3):175–181.
8. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, Powers WJ, Gusnard DA, Shulman GL. **A default mode of brain function**. Proc Natl Acad Sci. 2001;98(2):676–682.
9. Hannawi Y, Lindquist MA, Caffo BS, Sair HI, Stevens RD. **Resting brain activity in disorders of consciousness A systematic review and meta-analysis**. Neurology. 2015;84(12):1272–1280.
10. Menon V, Uddin LQ. **Saliency, switching, attention and control: a network model of insula function**. Brain Struct Funct. juin 2010;214(5-6):655-67.
11. Soddu A, Vanhaudenhuyse A, Demertzi A, Bruno M-A, Tshibanda L, Di H, et al. **Resting state activity in patients with disorders of consciousness**. Funct Neurol. 2011;26(1):37.
12. Laureys S, Owen AM, Schiff ND. **Brain function in coma, vegetative state, and related disorders**. Lancet Neurol. 2004;3(9):537–546.
13. Mazoyer B, Zago L, Mellet E, Bricogne S, Etard O, Houdé O, et al. **Cortical networks for working memory and executive functions sustain the conscious resting state in man**. Brain Res Bull. 2001;54(3):287–298.
14. Mevel K, Grassiot B, Chételat G, Defer G, Desgranges B, Eustache F. **The default**

mode network: cognitive role and pathological disturbances. Rev Neurol (Paris). 2010;166(11):859–72.

15. Greicius MD, Supekar K, Menon V, Dougherty RF. **Resting-State Functional Connectivity Reflects Structural Connectivity in the Default Mode Network.** Cereb Cortex. 1 janv 2009;19(1):72-8.

16. De Luca M, Beckmann CF, De Stefano N, Matthews PM, Smith SM. **fMRI resting state networks define distinct modes of long-distance interactions in the human brain.** NeuroImage. févr 2006;29(4):1359-67.

17. Raichle ME. **The Brain's Default Mode Network.** Annu Rev Neurosci. 8 juill 2015;38(1):433-47.

18. Long J, Xie Q, Ma Q, Urbin MA, Liu L, Weng L, et al. **Distinct Interactions between Fronto-Parietal and Default Mode Networks in Impaired Consciousness.** Sci Rep [Internet]. déc 2016

19. Seeley WW, Menon V, Schatzberg AF, Keller J, Glover GH, Kenna H, et al. **Dissociable Intrinsic Connectivity Networks for Salience Processing and Executive Control.** J Neurosci. 28 févr 2007;27(9):2349-56.

20. Silva S, De Pasquale F, Vuillaume C, Riu B, Loubinoux I, Geeraerts T, et al. **Disruption of posteromedial large-scale neural communication predicts recovery from coma.** Neurology. 2015;85(23):2036–2044.

21. van den Heuvel MP, Sporns O. **Rich-Club Organization of the Human Connectome.** J Neurosci. 2 nov 2011;31(44):15775-86.

22. Dehaene S, Changeux J-P. **Experimental and Theoretical Approaches to Conscious Processing.** Neuron. avr 2011;70(2):200-27.

23. Achard S, Delon-Martin C, Vertes PE, Renard F, Schenck M, Schneider F, et al. **Hubs of brain functional networks are radically reorganized in comatose patients.** Proc Natl Acad Sci. 11 déc 2012;109(50):20608-13.

24. Laureys S, Schiff ND. **Coma and consciousness: paradigms (re) framed by neuroimaging.** Neuroimage. 2012;61(2):478–491.

25. Shirer WR, Ryali S, Rykhlevskaia E, Menon V, Greicius MD. **Decoding Subject-Driven Cognitive States with Whole-Brain Connectivity Patterns.** Cereb Cortex. janv 2012;22(1):158-65.

26. Crone JS, Soddu A, Höller Y, Vanhaudenhuyse A, Schurz M, Bergmann J, et al. **Altered network properties of the fronto-parietal network and the thalamus in impaired**

consciousness. NeuroImage Clin. 2014;4:240-8.

27. Giacino JT, Fins JJ, Laureys S, Schiff ND. **Disorders of consciousness after acquired brain injury: the state of the science.** Nat Rev Neurol. 28 janv 2014;10(2):99-114.

28. Bullmore E, Sporns O. **The economy of brain network organization.** Nat Rev Neurosci. 13 avr 2012

29. Demertzi A, Soddu A, Laureys S. **Consciousness supporting networks.** Curr Opin Neurobiol. avr 2013;23(2):239-44.

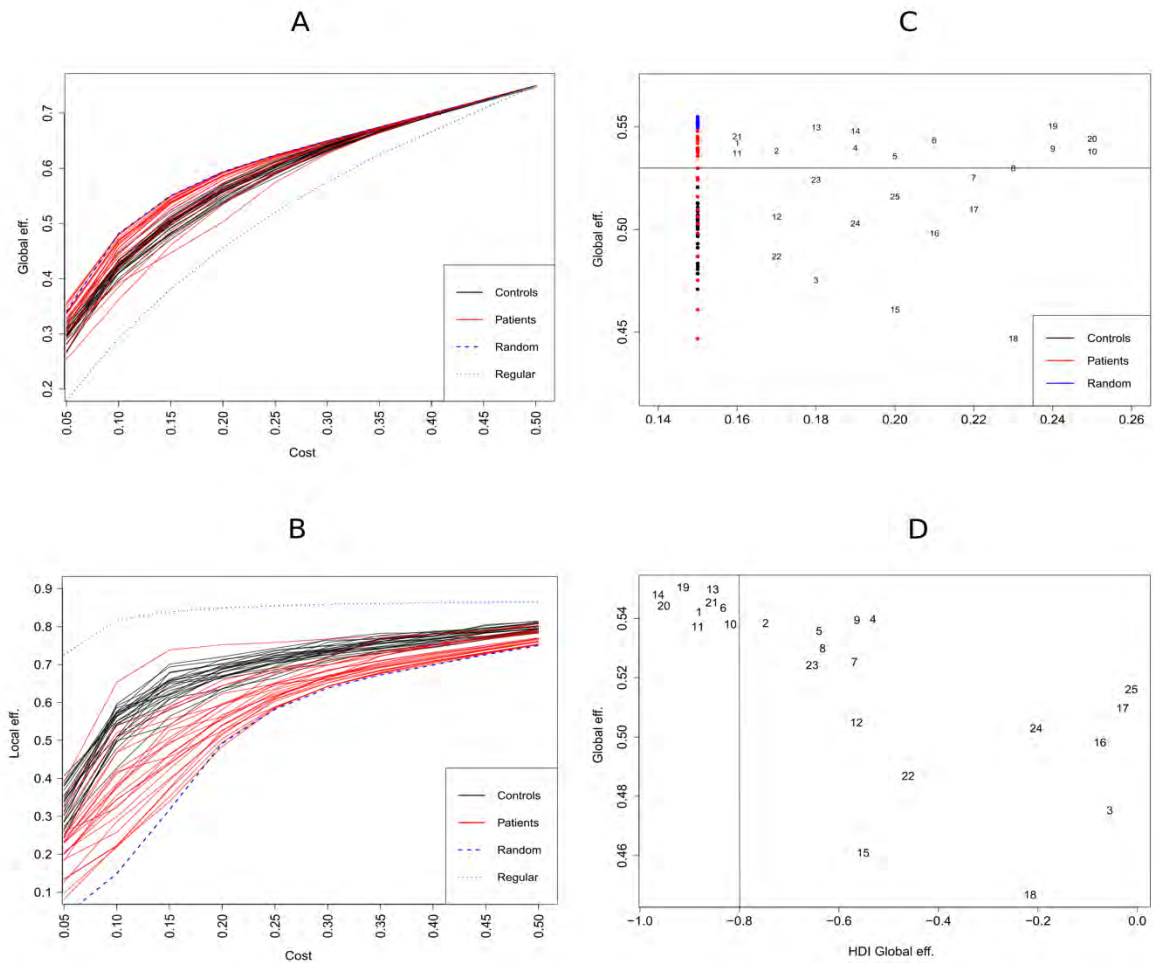
30. Liu X, Li J, Gao J, Zhou Z, Meng F, Pan G, et al. **Association of medial prefrontal cortex connectivity with consciousness level and its outcome in patients with acquired brain injury.** J Clin Neurosci. août 2017;42:160-6.

ANNEXES

Annexe 1 : principaux éléments descriptifs d'un graphe

Eléments de description du graphe	Définitions
<i>Graphe orienté</i>	Graphe dont les liens possèdent une direction
<i>Graphe non orienté</i>	Graphe dont les liens/arêtes n'ont pas de sens
<i>Graphe pondéré</i>	Graphe pondéré est un graphe auquel on adjoint une fonction de valuation. Un graphe peut être pondéré/valué sur ses sommets comme sur ses arêtes
<i>Graphe non pondéré</i>	Graphe dépourvu d'éléments de valuation
<i>Graphe totalement connecté</i>	Graphe dont tous les nœuds possèdent au minimum un lien avec les autres nœuds
<i>Degré de nœud</i>	Nombre de liens connectant un nœud donné aux autres nœuds du graphe. Plus un nœud a de connexions plus il possède d'influence sur le réseau et inversement
<i>Centralité d'intermédiarité</i>	Proportion de plus courts chemin entre tous les nœuds d'un réseau passant à travers un nœud donné (et donc déterminant sont rôle central dans le transfert global d'information)
<i>Efficacité globale</i>	Mesure de la propagation de l'information à travers le réseau, elle est inversement proportionnelle au nombre de plus courts chemins
<i>Efficacité locale</i>	Mesure du transfert d'information aux voisins les plus proches d'un nœud.
<i>Clustering</i>	probabilité que deux nœuds soient connectés entre eux sachant qu'ils sont connectés à un même nœud commun
<i>Modularité</i>	Capacité d'un graphe à être divisé en sous graphes distincts et non chevauchants nommés modules. Habituellement les modules possèdent de nombreux nœuds interconnectés et peu de connexions avec les nœuds des autres modules
<i>Centralité de vecteur propre</i>	Mesure de l'influence d'un nœud dans le réseau en prenant en considération le degré de ce nœud et le degré des nœuds voisins
<i>Plus court chemin</i>	Nombre minimal de liens devant être traversé pour aller d'un nœud à un autre

Annexe 2 : résultats des paramètres topologiques globaux



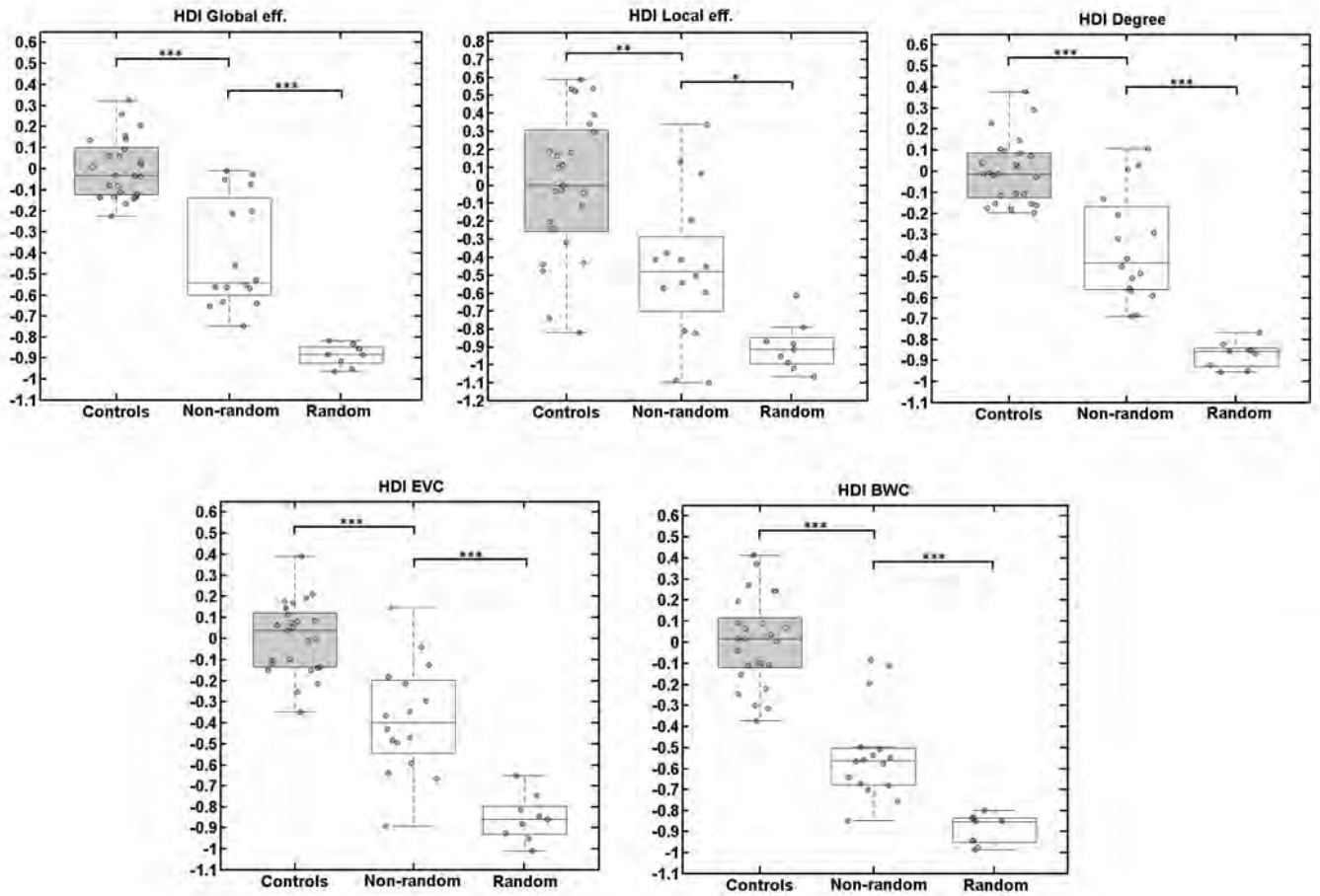
A : Comparaison de l'efficacité globale dans le groupe contrôle et le groupe de patients vis à vis de réseaux aléatoire et régulier à différents seuil de densité de connexion.

B : Comparaison du clustering globale dans le groupe contrôle et le groupe de patients vis à vis de réseaux aléatoire et régulier à différents seuil de densité de connexion

C : Comparaison de l'efficacité globale du groupe contrôle et des patients à un réseau aléatoire pour un seuil de 15% de densité de connexion

D : Identification de 3 sous groupes de patients à partir du « hub disruption index » issue de l'efficacité globale

Annexe 3 : réorganisation nodale dans le groupe contrôle, le groupe « non random » et le groupe « random »



Les figures représentent les différences entre les groupes concernant le "hub disruption index" des différents paramètres locaux. * $p < 0,005$; ** $p < 0,001$; *** $p < 0,0001$.

Annexe 4 : analyse topologique nodale dans le groupe de patients « non random »

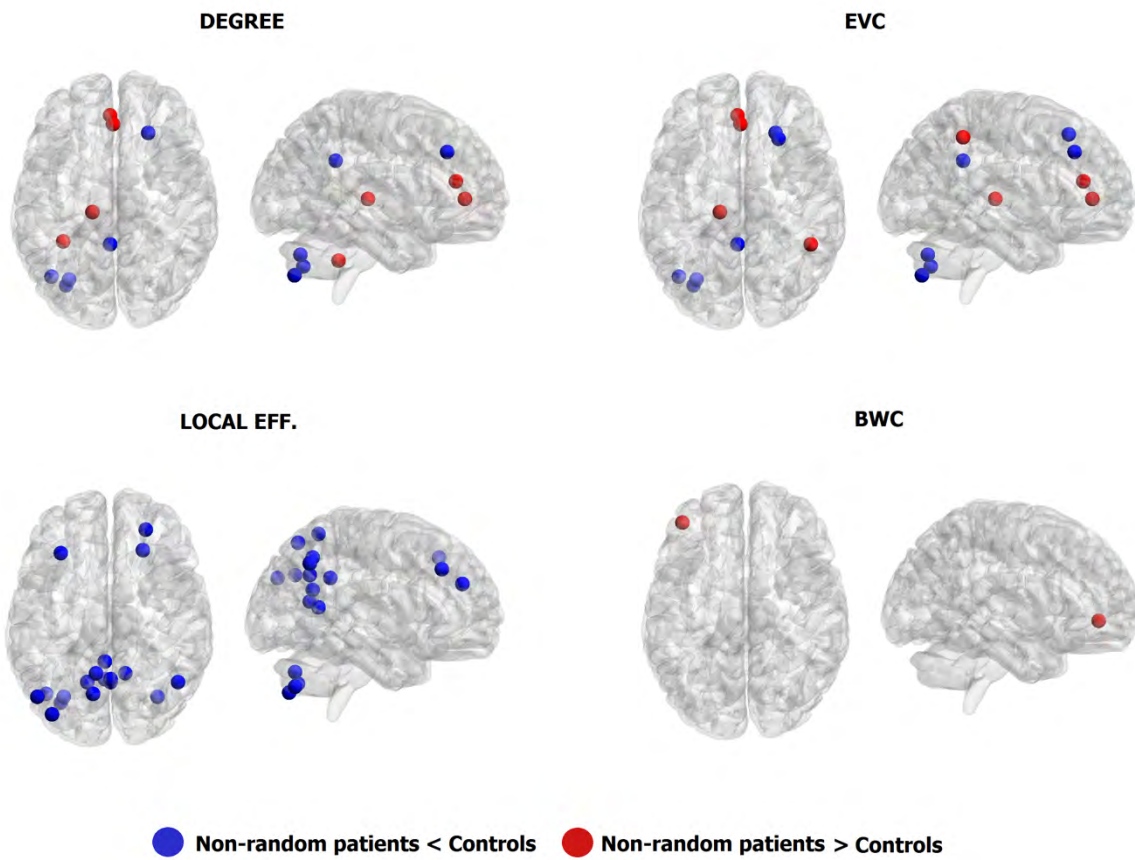
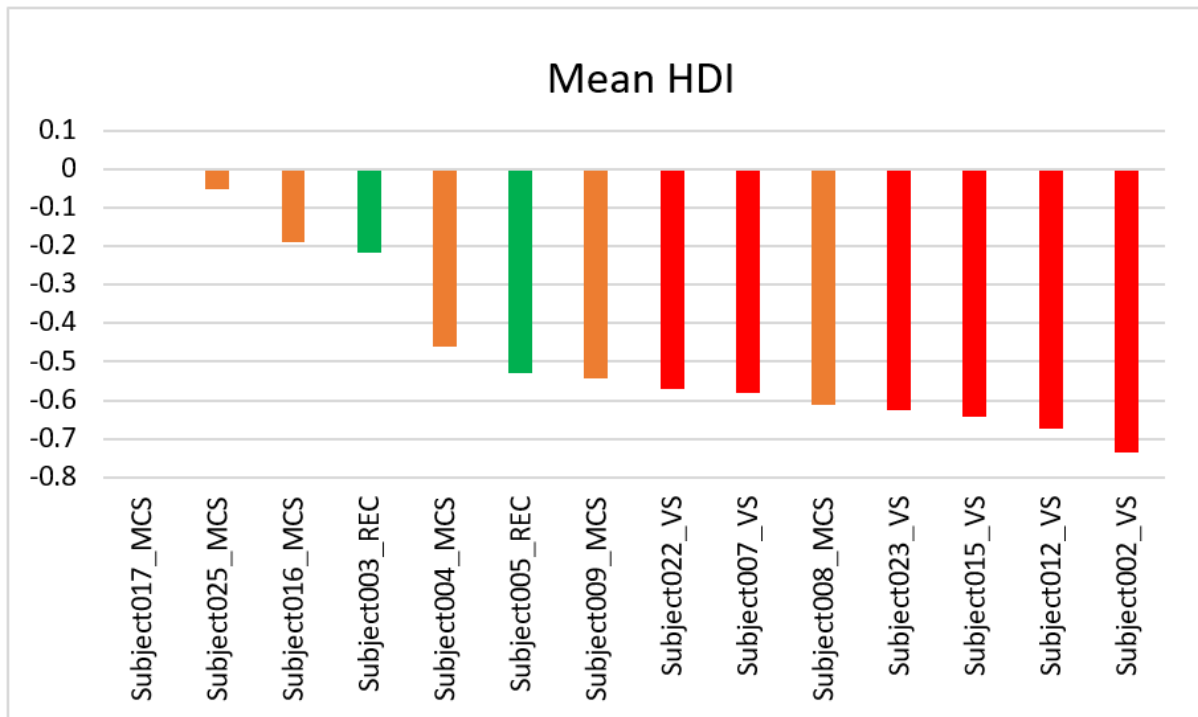


Illustration des données significativement différentes entre la population de contrôle et le groupe « non random ». En bleu les valeurs significativement supérieures dans le groupe contrôle, en rouge les valeurs significativement supérieures dans le sous groupe « non random ».

Annexe 5 : diagramme représentant la valeur pronostique du « hub disruption index » dans le sous groupe « non random »



MODIFICATIONS TOPOLOGIQUES DES RÉSEAUX CÉRÉBRAUX AU REPOS AU COURS DU COMA

RESUME EN FRANÇAIS :

Objectif : étudier la connectivité fonctionnelle et la topologie du réseau cérébral au repos au cours du coma.

Méthodologie : réalisation d'une IRM fonctionnelle au repos de 25 patients présentant un coma post-anoxique et 25 sujets sains appariés par l'âge. Nous avons construit et analysé le réseau cérébral grâce à la théorie des graphes et mesuré les paramètres globaux et locaux.

Résultats : diminution de la connectivité fonctionnelle globale, du clustering et majoration de l'efficacité globale traduisant une réorganisation aléatoire du réseau. Le « réseau par défaut » présente une diminution de centralité et des connexions longues distances tandis que les réseaux de salience et de contrôle exécutif majorent leur centralité et leurs connexions locales.

Conclusion : nous retrouvons une diminution de la connectivité fonctionnelle globale et une réorganisation topologique de type aléatoire associée à une perturbation importante de la centralité et des modifications des connexions nodales.

TITRE EN ANGLAIS : Topological disintegration of high-order resting state networks in coma.

DISCIPLINE ADMINISTRATIVE : Anesthésie Réanimation

MOTS-CLÉS : réseaux cérébraux au repos, théorie des graphes, coma, connectivité fonctionnelle, analyse topologique

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Stein SILVA SIFONTES

Thèse soutenue le 06 Octobre 2017 à Toulouse

TOPOLOGICAL DISINTEGRATION OF HIGH-ORDER RESTING STATE NETWORKS IN COMA

RESUME EN ANGLAIS :

Objective: Study the functional connectivity and topology of high-order resting state networks in coma.

Methods: Comparison resting-state functional MRI of 25 patients with anoxic brain injury and 25 age-matched healthy controls. After a data treatment, we have constructed and analyzed the resting state networks thanks to the graph theory and measured the global and local metrics.

Results: We noticed a decrease of the global functional connectivity, of the clustering and an increase of global efficiency reflecting a random reorganization of the network. We found a decrease in centrality and long distance connections in the “Default Mode Network” while Executive Control Network and Salience Network increase their centrality and local connections.

Conclusion: We found a decrease in global functional connectivity and a random reorganization of the network associated with a significant disturbance of centrality and changes in nodal connections.

MOTS-CLÉS: high-order resting state networks, graph theory, coma, functional connectivity, topological analysis.

INTITULÉ ET ADRESSE DE L'UFR OU DU LABORATOIRE :

Université Toulouse III-Paul Sabatier
Faculté de médecine Toulouse-Purpan,
37 Allées Jules Guesde 31000 Toulouse

Directeur de thèse : Stein SILVA SIFONTES

Thèse soutenue le 06 Octobre 2017 à Toulouse