



HAL
open science

Evolution topologique des hubs dans l'état de conscience altérée post-traumatique : un marqueur de récupération fonctionnelle

Lydia Oujamaa

► To cite this version:

Lydia Oujamaa. Evolution topologique des hubs dans l'état de conscience altérée post-traumatique : un marqueur de récupération fonctionnelle. Neurosciences [q-bio.NC]. Université Grenoble Alpes [2020-..], 2020. Français. NNT : 2020GRALS013 . tel-03167431

HAL Id: tel-03167431

<https://theses.hal.science/tel-03167431>

Submitted on 12 Mar 2021

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

THÈSE

Pour obtenir le grade de

DOCTEUR DE L'UNIVERSITÉ GRENOBLE ALPES

Spécialité : CIA - Ingénierie de la Cognition, de l'interaction, de l'Apprentissage et de la création
Arrêté ministériel : 25 mai 2016

Présentée par
Lydia OUJAMAA

Thèse dirigée par **Chantal DELON-MARTIN**, Université Grenoble Alpes
et codirigée par **Sophie ACHARD**, Université Grenoble Alpes

préparée au sein du Laboratoire **Grenoble Institut des Neurosciences**
dans l'**École Doctorale Ingénierie pour la Santé la Cognition et l'Environnement**

Évolution topologique des hubs dans l'état de conscience altérée post-traumatique : un marqueur de récupération fonctionnelle

Disruption of brain functional connectivity after traumatic coma: a method to explore the neurological recovery

Thèse soutenue publiquement le **30 novembre 2020**,
devant le jury composé de :

Madame CHANTAL DELON-MARTIN
CHARGE DE RECHERCHE HDR, INSERM DELEGATION
AUVERGNERHÔNE-ALPES, Directrice de thèse

Madame SOPHIE ACHARD
DIRECTRICE DE RECHERCHE, CNRS DELEGATION ALPES,
Codirectrice de thèse

Monsieur JACQUES LUAUTE
PROFESSEUR DES UNIV - PRATICIEN HOSP., UNIVERSITE LYON 1,
Examineur

Monsieur PIERRE BOUZAT
PROFESSEUR DES UNIV - PRATICIEN HOSP., UNIVERSITE
GRENOBLE ALPES, Examineur

Madame ANNE GUERIN-DUGUE
PROFESSEUR DES UNIVERSITES, UNIVERSITE GRENOBLE ALPES,
Examinatrice, présidente du jury

Monsieur JEAN -JACQUES LEMAIRE
PROFESSEUR DES UNIV - PRATICIEN HOSP., UNIVERSITE
CLERMONT AUVERGNE, Rapporteur

Monsieur PASCAL GIRAUX
PROFESSEUR DES UNIV - PRATICIEN HOSP., UNIVERSITE JEAN
MONNET - SAINT-ETIENNE, Rapporteur

Monsieur STEIN SILVA
PROFESSEUR DES UNIVERSITES - PRATICIEN HOSPITALIER,
INSERM DELEGATION OCCITANIE PYRENEES, Rapporteur



"Aucune guérison n'est retour à l'innocence biologique. Guérir, c'est se donner de nouvelles normes de vie, parfois supérieures aux anciennes. Il y a une irréversibilité de la normativité biologique".

G. Canguilhem, *Le normal et le pathologique*, 1966.

Cette thèse est le résultat d'un effort collectif, pour tenter de mieux comprendre, dans l'espoir de mieux les soigner, les altérations de la conscience après coma traumatique. Elle illustre à mes yeux la valeur de la transdisciplinarité. Si ce doctorat aboutit aujourd'hui c'est bel et bien grâce à la coopération de trois personnes expertes dans leurs domaines professionnels respectifs.

REMERCIEMENTS

La direction de thèse

Chantal Delon Martin

Je me souviens de notre première rencontre au GIN où je rodais en 2011 en me disant « un jour je ferai une thèse de science ici » et tu m'as littéralement ouvert la porte du labo. Tu as assumé le rôle de directrice de thèse, de façon implicite longtemps, puis officiellement au moment même où il aurait été si facile pour toi de te désengager. Tu m'as accompagnée sans jamais t'agacer face à mes résistances, mon inertie, bref mon incroyable talent pour la procrastination ! Ta direction scientifique structurante, toute en professionnalisme et bienveillance m'a permis d'être, enfin, prête à soutenir ma thèse de science. Pour cela, je te suis reconnaissante.

Sophie Achard

Tu m'as emmenée dans tes hautes sphères faites de concepts mathématiques abstraits, de façon ludique et joyeuse ! Toujours bienveillante et motivante, ton infinie patience et ta confiance durant toutes ces années m'ont autorisée à oser ce challenge. Ta singularité fait de toi mon amie prodigieuse. Car c'est cette expérience humaine d'amitié qui m'a permis d'avancer avec toi, bien plus que l'aventure scientifique, pourtant d'une exceptionnelle qualité.

Le comité de suivi de thèse

Stein Silva

Merci d'avoir présidé mon comité de suivi de thèse durant 3 ans. Tes conseils et tes encouragements m'ont beaucoup aidée durant ce parcours académique semé d'embûches.

Olivier David

Merci de m'avoir accompagnée durant 3 ans en participant à mon comité de suivi de thèse.

Le jury

Pascal Giraux

Merci pour notre collaboration clinique au SRPR 42, soutenante et riche d'enseignement. Merci aussi d'être un PUPH aussi surdoué qu'atypique car cela m'inspire la possibilité d'être libre dans un monde académique souvent trop conformiste.

Stein Silva

J'espère nous aurons l'opportunité de continuer de collaborer au delà de cette thèse avec le projet Amorce ou d'autres projets scientifiques.

Jean Jacques Lemaire

J'espère aussi que nous aurons l'opportunité de collaborer au delà de cette thèse. En tout cas nos intérêts scientifiques convergents et notre proximité géographique nous l'autorisent.

Anne Guérin Dugue

Merci pour votre écoute lors de ma transition de Grenoble à Saint Etienne.

Pierre Bouzat

Merci pour nos interactions constructives en recherche clinique à Grenoble.

Jacques Luauté

Ravie de participer au club coma, une ouverture scientifique bienvenue.

Fabien Schneider

Une chance ici à St Etienne de t'avoir pour collaborateur en neurosciences.

L'équipe Neuro-imagerie fonctionnelle et perfusion cérébrale dont

Emmanuel Barbier

Merci de m'avoir accueillie dans ton équipe, d'avoir été attentif à mes conditions de travail, accessible, bienveillant.

Alexandre Krainik et Arnaud Attyé

Qui ont répondu présents à chacune de nos sollicitations en neuro-imagerie.

Vasile Stupar

Co-worker avec qui j'ai eu le plaisir de partager mon bureau de doctorante.

Les contributeurs à ce travail

Anthony Costa

Ta lettre de motivation pour ton master 1 recherche m'avait impressionnée. La qualité de ton travail a été à la hauteur de cette lettre pleine de curiosité scientifique.

Maité Termenon

Merci pour ton aide précieuse pour debugger les plantages de matlab. Et dans ces situations j'appréciais ton leitmotiv : 'no panic!'

Chloé Jaroszynski

Fort sympathique doctorante! Contente que nos chemins se soient croisés.

Kristina Skaare

Merci d'avoir fait le boulot pour une partie notable des statistiques de l'étude

Matthieu Roustit

Merci pour avoir conceptualisé la partie statistique clinique de l'étude

Le pôle anesthésie réanimation du CHU de Grenoble Alpes

Je remercie en particulier le Pr Jean-François Payen qui a soutenu l'émergence de ce projet scientifique, l'initiation de mon projet doctoral et la réalisation pratique de l'étude. Je remercie aussi Gilles Francony pour avoir contribué à préserver l'activité clinique du SRPR 38 durant des années.

Les alliés

Pauline Manhes

La première personne à avoir cru au projet "connectivité TC", la première alliée dans le pôle anesthésie réanimation, la première à avoir su conceptualiser mes idées de clinicienne en projets de recherche pertinents (quand bien même les reviewers n'ont pas souvent partagé notre enthousiasme). Bref, la 1ère à avoir ouvert pour moi le champ des possibles en recherche clinique à Grenoble. Et puis merci pour tous ces « ouais meuf » quand tu décroches le téléphone, tous ces « allez ma Lydia » quand y a pas de réponse au problème, tous ces dossards, tous ces verres de vin rouge hors de prix, tous ces rêves énoncés tout haut, tous ces plans pour sortir de l'impasse, toute cette folie partagée et si revigorante.

Laurent Vercueil

Ta créativité scientifique (et littéraire aussi), ta générosité à partager ton savoir et ta curiosité intellectuelle à interroger les incongruités cliniques du quotidien, tout cela m'inspire. Mais c'est avant tout pour ton amitié, cette impossible distance que tu as su trouver pour m'accompagner depuis 2008, que je t'exprime aujourd'hui ma

gratitude.

Michel Dojat

Ton regard intelligent et pétillant sur l'aventure de la vie. Merci pour toutes ces bonnes rigolades lors des déjeuners d'équipe sur la terrasse du GIN, en congrès à Genève et à Rome, et surtout à Rome pour cette délicieuse cure de fous rires.

Karin Pernet-Gallay

Mentor de mon doctorat, leader du collectif CARMEN, à l'assaut du phénomène conscience. Tu es inspirante !

Anna Sontheimer

Depuis 2014 nos chemins de vie se croisent et c'est toujours un plaisir d'échanger avec toi.

Bénédicte Pontier

Merci pour ton dynamisme, ton partage d'expérience, ta bienveillance.

Les relais stéphanois

Roland Peyron et Isabelle Faillenot qui ont la gentillesse de me donner accès à leur laboratoire. Ainsi que Léonard Féasson pour ses conseils précieux sur le projet Amorce.

L'équipe du SRPR 42 qui, depuis juillet 2018, contribue à donner un avenir à ce travail.

Les amis que je n'ai pas cité plus haut

Samo Lasic

Thanks for our long talks along the way

Cécile Villières

Merci à Manue et toi pour avoir joyeusement accompagné mon échappée belle

Anna Castrioto

Grazie a la tua gentilezza, infine sto imparando l'italiano

Enfin, je remercie les patients de l'étude ainsi que leurs proches

*Moi aussi j'ai une fée chez moi
Et lorsqu'elle prend son déjeuner
Elle fait un bruit avec ses ailes grillées
Et je sais bien qu'elle est déréglée
Mais je préfère l'embrasser
Ou la tenir entre mes doigts
Moi aussi j'ai une fée chez moi
Qui voudrait voler mais ne le peut pas*

La Fée, Zaz

A ma soeur Sarah que j'aime

Table des matières

0.1	Résumé	1
0.2	Abstract	2
1	Introduction	3
1.1	L'organisation anatomo-fonctionnelle du cerveau humain	3
1.2	Le traumatisme crânien grave	11
1.3	Problématiques de la thèse	14
1.4	Objectifs de l'étude	14
1.4.1	Objectif principal	15
1.4.2	Objectifs secondaires	15
1.4.3	Objectifs complémentaires	15
1.5	Critères de jugement	15
1.5.1	Critère de jugement principal	15
1.5.2	Critères de jugement secondaires	16
1.6	Présentation du travail de thèse	17
2	État de l'art	18
2.1	La vigilance et la conscience chez l'homme	18
2.1.1	La vigilance	18
2.1.2	La conscience	22
2.2	Le coma	26
2.2.1	Physiopathologie	26
2.2.2	Diagnostic	27
2.2.3	Pronostic	28
2.3	Les états de conscience altérée (ECA)	30
2.3.1	Physiopathologie	30
2.3.2	Diagnostic	33
2.3.3	Prise en charge médicale	36
2.3.4	Devenir fonctionnel	37
2.3.5	Thérapies expérimentales	38
2.4	ECA: données neurophysiologiques expérimentales	40
2.4.1	Électrophysiologie	40
2.4.2	Métabolisme cérébral	42
2.4.3	Connectivité structurelle	43
2.4.4	Connectivité fonctionnelle d'activation	43
2.4.5	Connectivité fonctionnelle de repos	44
2.5	Hypothèse de travail	53

3	Matériels et Méthodes	54
3.1	Plan expérimental	54
3.1.1	Étude transversale comparative: patients ECA versus conscients	54
3.1.2	Étude longitudinale: évolution de la connectivité fonctionnelle	56
3.2	Population étudiée	56
3.2.1	Critères d'inclusion	56
3.2.2	Critères de non-inclusion	57
3.2.3	Organigramme (flow chart)	57
3.2.4	Caractéristiques démographiques et cliniques des patients inclus	57
3.3	Évaluations neurologiques cliniques	59
3.3.1	Diagnostic du niveau de conscience: scores CRS-R	59
3.3.2	Évaluation du handicap neurologique: scores DRS	59
3.4	Explorations neurophysiologiques	61
3.4.1	Acquisitions IRM	61
3.4.2	Pré-traitement des images IRM	64
3.4.3	Calcul des graphes de connectivité fonctionnelle	67
3.4.4	Acquisitions et traitement du signal F^{18} FDG PET-scan . . .	76
3.4.5	Acquisitions et traitement du signal EEG	77
3.5	Analyses statistiques	78
3.5.1	Calcul du nombre de sujets nécessaires	78
3.5.2	Analyse statistique du critère de jugement principal	78
3.5.3	Analyse statistique des critères de jugement secondaires	78
3.5.4	Analyses statistiques complémentaires	79
3.5.5	Synthèse des analyses statistiques prévues	80
4	Graphes de connectivité fonctionnelle 1 mois après traumatisme crâ-	
	nien grave	82
4.1	Caractéristiques cliniques de la cohorte à J30	82
4.1.1	Analyse des difficultés d'exploitation des données IRMf	82
4.1.2	Description des sous-groupes selon le caractère exploitable ou non des acquisitions IRMf	85
4.2	Graphes de connectivité fonctionnelle à J30	86
4.2.1	Comparaison des moyennes de métriques de graphe entre su- jets sains et traumatisés crâniens	86
4.2.2	Comparaison des index de perturbation du réseau cérébral entre sujets sains et traumatisés crâniens	92
4.2.3	Comparaison de l'index de perturbation du réseau cérébral entre sujets sains et patients répartis selon leur état de conscience à J30: objectif principal de l'étude	93
4.2.4	Comparaison de l'index de perturbation du réseau cérébral entre sujets sains et patients répartis selon leur profil lésionnel à J30	95
4.3	Relation entre métriques régionales de graphe et index de perturba- tion du réseau cérébral à J30	97
4.4	Relation entre niveau de conscience et index de perturbation du ré- seau cérébral à J30	99

4.5	Relation entre niveau de handicap et index de perturbation du réseau cérébral à J30	100
4.6	Graphe de connectivité fonctionnelle et métabolisme cérébral	101
4.7	État de conscience et cycle veille-sommeil	105
4.8	Graphes de connectivité fonctionnelle 1 mois après TCG: synthèse . . .	106
5	Évolution des graphes de connectivité fonctionnelle 2 mois après traumatisme crânien grave	108
5.1	Caractéristiques cliniques de la cohorte	108
5.1.1	Description des sous-groupes selon le caractère exploitable ou non de l'acquisition IRMf	110
5.1.2	Analyse des difficultés d'exploitation des données IRMf	110
5.2	Moyennes de métriques de graphe à J60	111
5.2.1	Comparaison des moyennes de métriques de graphe entre sujets sains et traumatisés crâniens à J60	111
5.2.2	Évolution des moyennes de métriques de graphe de J30 à J60	112
5.2.3	Relation entre niveau de conscience et moyennes de métriques de graphe à J60	113
5.2.4	Relation entre handicap et moyennes de métrique de graphe à J60	114
5.3	Index de perturbation du réseau cérébral à J60	115
5.3.1	Comparaison des index de perturbation du réseau cérébral entre sujets sains et patients à J60	115
5.3.2	Comparaison des index de perturbation du réseau cérébral entre sujets sains et patients répartis selon leur état de conscience à J60	115
5.3.3	Évolution des index de perturbation du réseau cérébral de J30 à J60	116
5.3.4	Évolution des index de perturbation du réseau cérébral de J30 à J60 en fonction de l'état de conscience	118
5.3.5	Description des cas ECA à J30 redevenus conscients à J60	121
5.3.6	Évolution des index de perturbation du réseau cérébral de J30 à J60 en fonction des lésions	122
5.3.7	Relation entre index de perturbation du réseau cérébral et niveau de conscience à J60	123
5.3.8	Relation entre index de perturbation du réseau cérébral et handicap à J60	124
5.4	Apport des graphes de connectivité fonctionnelle aux modèles prédictifs de handicap à 6 mois	125
5.4.1	Modèle prédictif de référence du niveau de handicap à 6 mois	125
5.4.2	Relation entre index de perturbation du réseau cérébral à J30 et handicap à 6 mois	125
5.4.3	Relation entre index de perturbation du réseau cérébral à J60 et handicap à 6 mois	126

5.4.4	Modèle prédictif du handicap à 6 mois en fonction de l'index de perturbation du réseau cérébral, de l'âge et du score de Glasgow	126
5.5	Évolution des graphes de connectivité fonctionnelle 2 mois après TCG: synthèse	129
6	Conclusion, Discussion et Perspectives	132
6.1	Conclusion	132
6.2	Discussion des résultats de thèse	134
6.2.1	Intérêt de l'index de perturbation fonctionnelle du réseau cérébral en clinique	134
6.2.2	Limites de l'étude	141
6.3	Perspectives	144
6.3.1	Projet AMORCE	144
6.3.2	Projet OPEN MIND	147
7	Épilogue	148
7.1	Histoire de Leïla	148
7.2	Virginia Woolf: Les Vagues	149
7.3	Nissan Engel: Barcarolle II	151
8	Annexes	152
8.1	Lexique	152
8.2	Évaluations neurologiques cliniques	154
8.2.1	L'échelle de Glasgow	154
8.2.2	L'échelle Full outline of unresponsiveness (FOUR)	154
8.2.3	L'échelle de récupération du coma révisée (CRS-R)	156
8.2.4	L'échelle de cotation du handicap (DRS)	156
8.3	Évaluations neurologiques paracliniques	158
8.3.1	Principe de l'IRMf	158
8.3.2	Principe du 18 FDG PET-scan	162
8.3.3	Principe de l'EEG	166
8.4	Description des résultats EEG	167
8.4.1	Patient 4	167
8.4.2	Patient 5	167
8.4.3	Patient 12	170
8.5	Comparaison entre HDI et métrique régionale de graphe à J30: p valeurs	172

Table des figures

1.1	Cartographie fonctionnelle cérébrale	4
1.2	Assemblées neuronales	5
1.3	Les réseaux de veille de repos	7
1.4	Les réseaux du contrôle exécutif et du mode par défaut	8
1.5	Description de la phase d'éveil de coma	13
2.1	Centres modulateurs et réseau exécutif de l'éveil	20
2.2	Boucles thalamo-corticales	22
2.3	Connectivité effective et prédiction	24
2.4	L'hypothèse du circuit médial	32
2.5	Diagnostics cliniques des états de conscience altérée	35
2.6	Réduction des données en IRMf de repos : approches statistiques . . .	44
2.7	Hyper et hypoconnectivité cérébrale post-traumatique	52
3.1	Plan expérimental	55
3.2	Organigramme (flow chart)	58
3.3	Histogrammes des âges des patients	59
3.4	Caractéristiques démographiques et lésionnelles des patients	60
3.5	Données démographiques comparées entre patients et sujets témoins .	61
3.6	Scores CRS R individuels à J30 et J60	62
3.7	Scores DRS individuels à J30, J60 et 6 mois	63
3.8	Exemple de mouvements de tête (patient 1)	65
3.9	Pré-traitement IRM : segmentation	65
3.10	Pré-traitement IRM : normalisation	66
3.11	Pré-traitement IRM : parcellisation	66
3.12	Pré-traitement IRM : extraction des séries temporelles par région d'in- térêt	66
3.13	Théorie des graphes	68
3.14	Caractère petit monde d'un réseau	68
3.15	Propriétés de ségrégation et d'intégration de l'information d'un réseau	69
3.16	Matrice de corrélation d'un sujet sain en condition de veille de repos .	70
3.17	Propriétés d'un graphe	72
3.18	Graphe d'un sujet sain en vue sagittale et transversale	72
3.19	Calcul de l'index de perturbation des hubs (HDI)	75
3.20	Résumé des analyses statistiques	81
4.1	Organigramme de J0 à J60	83

4.2	Causes des acquisitions IRMf non exploitables	84
4.3	Exemple d'échec de pré-traitement (cas de syndrome des trépanés) . .	85
4.4	Caractéristiques cliniques des patients selon que l'IRMf J30 est ex- ploitable ou non	86
4.5	Moyennes des métriques de graphe à J30	87
4.6	Moyennes des métriques de graphe à J30 selon l'état de conscience . .	87
4.7	Modules : comparaison d'un sujet sain et d'un patient	88
4.8	Modularité : résultats individuels des patients	90
4.9	Modules : analyse visuelle pour chaque patient	91
4.10	Valeurs des HDI à J30	92
4.11	Valeurs des HDI à J30 selon l'état de conscience	93
4.12	Valeurs des HDI à J30 selon les caractéristiques lésionnelles	95
4.13	Altération de la réponse hémodynamique après lésions axonales diffuses	97
4.14	Relation entre valeurs de HDI et scores CRS-R à J30	99
4.15	Relation entre valeurs de HDI et scores DRS à J30	100
4.16	Données démographiques et cliniques des 7 cas investigués en 18 FDG PET scan	101
4.17	Relation entre métabolisme cérébral et efficacité globale	102
4.18	Relation entre métabolisme cérébral et efficacité locale	103
4.19	Relation entre métabolisme cérébral et betweenness centrality	103
4.20	Métabolisme cérébral, efficacité locale et efficacité globale régionaux : analyses graphiques individuelles	104
5.1	Rappel de l'organigramme complet de l'étude	109
5.2	Description de la cohorte à J60 d'après le caractère exploitable de l'IRMf	110
5.3	Moyennes des métriques de graphe à J60	111
5.4	Moyennes des métriques de graphe à J60 selon l'état de conscience . .	112
5.5	Évolution des moyennes des métriques de graphe de J30 à J60	113
5.6	Relation entre moyennes de métriques et scores CRS-R à J60	114
5.7	Relation entre moyennes de métriques et scores DRS à J60	115
5.8	Valeurs des HDI à J60	116
5.9	Valeurs des HDI à J60 selon l'état de conscience	117
5.10	Évolution des valeurs des HDI de J30 à J60 : sous-groupe apparié . .	117
5.11	Évolution des HDI de J30 à J60 pour l'ensemble des cas	118
5.12	Modèle à effet mixte appliqué à l'évolution des HDI de J30 à J60 . .	119
5.13	Description détaillée des 4 cas ayant émergé de l'ECA entre J30 et J60	121
5.14	Évolution clinique et de HDI des 4 patients ayant émergé de l'ECA entre J30 et J60	122
5.15	Valeurs des HDI à J60 et selon les lésions cérébrales	123
5.16	Relation entre valeurs des HDI et scores CRS-R à J60	124
5.17	Relation entre valeurs de HDI et scores DRS à J60	125
5.18	IMPACT score : résultats individuels	126
5.19	Modèle multivarié : prédiction du handicap à 6 mois	127
6.1	Projet AMORCE : paradigmes neuro-fonctionnels	145
6.2	Projet AMORCE : hypothèses pharmacodynamiques sous amantadine	146

7.1	Nissan Engel : Barcarolle II	151
8.1	Échelle FOUR	155
8.2	Échelle de récupération du coma révisée CRS-R	157
8.3	IRM : spin ou mouvement de précession d'un proton	158
8.4	IRM : illustration du temps de relaxation	159
8.5	IRM : illustration des composantes T1 et T2 du temps de relaxation .	160
8.6	Principe d'une séquence IRM en écho de gradient	161
8.7	IRM : fonction de réponse hémodynamique	161
8.8	Enregistrement de l'activité neuronale par micro électrode intra cérébrale	163
8.9	Relation entre activité neuronale et débit sanguin cérébral local . . .	164
8.10	Atlas AAL partie supérieure	165
8.11	Atlas AAL partie inférieure	165
8.12	Électroencéphalogramme : montage 10-20	166
8.13	Carte temps-fréquence (EEG de 24h) du patient 4	168
8.14	Carte temps-fréquence (EEG de 24h) du patient 5	169
8.15	Carte temps-fréquence (EEG de 24h) du patient 12	171
8.16	p valeurs des corrélations entre HDI du réseau cérébral et métrique régionale correspondante (Eglob, Eloc et BC) à J30 (1)	173
8.17	p valeurs des corrélations entre HDI du réseau cérébral et métrique régionale correspondante (Eglob, Eloc et BC) à J30 (2)	174
8.18	p valeurs des corrélations entre HDI du réseau cérébral et métrique régionale correspondante (Eglob, Eloc et BC) à J30 (3)	175
8.19	p valeurs des corrélations entre HDI du réseau cérébral et métrique régionale correspondante (Eglob, Eloc et BC) à J30 (4)	176
8.20	p valeurs des corrélations entre HDI du réseau cérébral et métrique régionale correspondante (Eglob, Eloc et BC) à J30 (5)	177
8.21	p valeurs des corrélations entre HDI du réseau cérébral et métrique régionale correspondante (Eglob, Eloc et BC) à J30 (6)	178
8.22	p valeurs des corrélations entre HDI du réseau cérébral et métrique régionale correspondante (Eglob, Eloc et BC) à J30 (7)	179

Liste des tableaux

0.1 Résumé

Ce travail doctoral s'inscrit dans le champ de la recherche translationnelle. Nous avons voulu explorer la plasticité cérébrale post-lésionnelle qui sous-tend la restauration de la conscience après un coma traumatique. L'étude de la connectivité fonctionnelle de repos, c'est à dire de la corrélation temporelle du signal BOLD (blood oxygenation level dependent) entre régions cérébrales, a été appliquée à une cohorte de 36 patients traumatisés crâniens graves sortant de réanimation. A cette date, les patients pouvaient se trouver en état de conscience altérée ou être conscients. Nous avons réalisé une étude transversale et longitudinale : une 1ère IRM fonctionnelle en condition de veille de repos était réalisée à la sortie des soins intensifs et une seconde après un séjour de un mois en rééducation post-réanimation. Ainsi, à l'aide de la méthode des graphes, nous avons exploré l'intérêt diagnostique et pronostique de la connectivité fonctionnelle lors de la réémergence de la conscience après coma traumatique.

Nous avons centré notre analyse sur un index de perturbation des hubs qui traduit la redistribution des connexions fonctionnelles dans le graphe. Les hubs du réseau cérébral, qui physiologiquement concentrent le plus de connexions, ont été caractérisés avec plusieurs métriques d'intégration, de ségrégation et de centralité dans le transfert d'information.

Nos résultats suggèrent qu'une perturbation de la topologie des hubs fonctionnels est objectivement "cartographiable" et qu'elle est corrélée à l'évolution neurologique clinique après agression cérébrale. En effet, notre étude a montré que, chez le traumatisé crânien grave adulte, ce marqueur de perturbation fonctionnelle du réseau cérébral est sensible, dans une analyse de groupe, à l'état de conscience (patients conscients vs en état de conscience altérée) et à sa restauration au cours du temps. L'index de perturbation des hubs est également sensible à une autre dimension clinique : la prédiction du handicap neurologique à 6 mois post-coma.

La computation des données de connectivité en une méta-donnée, l'index de perturbation des hubs de l'ensemble du réseau cérébral, permet d'aller plus loin qu'un modèle descriptif de la plasticité cérébrale après coma (d'altération ou de restitution de connectivité dans un ou plusieurs réseaux). Ainsi, la restitution de la capacité du cerveau à traiter de l'information locale dans les hubs fonctionnels serait nécessaire à la ré-émergence de la conscience après coma traumatique. Ce résultat est original car dans la littérature actuelle, basée sur les théories de l'espace de travail global et de l'intégration de l'information, l'atteinte traumatique cérébrale est modélisée comme une altération de la connectivité à longue distance et donc de l'intégration fonctionnelle.

Cette étude pilote était un pré-requis pour évaluer à l'avenir cet index de perturbation fonctionnelle cérébrale à l'échelle individuelle et objectiver la réponse thérapeutique (psychostimulants, électrostimulation cérébrale....) de patients en état de conscience altérée.

Mots clés Traumatisme crânien grave, État de conscience altérée, Connectivité fonctionnelle, Théorie des graphes

0.2 Abstract

This work takes part in the field of translational research. Our aim was to explore the post-lesional brain plasticity necessary to recover consciousness after a traumatic coma. The study of resting state functional connectivity, meaning the temporal correlation of BOLD signal (blood oxygenation level dependent) between remote cerebral areas, was applied to severe traumatic brain injured (sTBI) patients.

Using graph method, we explored the diagnosis and prognosis value of resting state functional connectivity during recovery of consciousness after a traumatic coma.

Thirty six sTBI patients were studied in a cross sectional and a longitudinal design. We recorded a resting state functional MRI sequence while sTBI patients were either conscious or in altered state of consciousness when discharged from intensive care unit (ICU). A second fMRI was recorded after one month spent in a post-ICU rehabilitation unit.

Our analysis focused on a hub disruption index (HDI) which expresses the reallocation of functional connections inside the graph. In the brain network, the hubs, which are defined as highly connected to the brain network in healthy subjects, have been characterized with integration, segregation and centrality metrics for information transfer.

Our results suggest that the topological disruption of functional hubs is an objective mapping of the brain network changes that correlates with post-TBI neurological recovery. Indeed, in our group analysis, the hub disruption index of the post TBI brain network was sensitive to the state of consciousness and to its recovery during a one month follow-up. This index was also relevant to predict the level of disability 6 months after injury.

The computation of connectivity data in a metadata, the hub disruption index of the brain network, enhances the classical approach describing the post-traumatic brain plasticity as a loss and recovery of connectivity in one or several cortical networks. The recovery of the brain network ability to compute local information in the functional hubs could be necessary to recover consciousness after a traumatic coma. This result is original as the recent literature, based on the information integration theory and the global workspace theory of consciousness, is considering severe TBI as a long range connectivity disruption inducing a functional integration impairment.

This pilot study was necessary prior to the assessment of the HDI on a single-subject level and to quantifie the response of brain injured patients with disorder of consciousness to several therapeutic options (psychostimulant drugs, electrical stimulation..).

Key-words Traumatic brain injury, Disorder of consciousness, Functional connectivity, Graph theory

Chapitre 1

Introduction

Dans ce chapitre nous allons d'abord rappeler l'organisation anatomo-fonctionnelle du cerveau humain. Puis nous décrirons les principales caractéristiques de la connectivité fonctionnelle cérébrale physiologique ainsi que les bases de la plasticité cérébrale. Ensuite nous présenterons la pathologie étudiée dans cette thèse : le traumatisme crânien grave. Enfin nous exposerons nos hypothèses scientifiques et le plan expérimental de l'étude de neuro-imagerie fonctionnelle réalisée.

1.1 L'organisation anatomo-fonctionnelle du cerveau humain

L'étude expérimentale du cerveau primate a permis de catégoriser le cortex en 5 **zones fonctionnelles** : aires limbiques, paralimbiques, hétéromodales associatives, unimodales associatives, motrices et sensorielles primaires (figure 1.1) (Mesulam, 2000). Dans cette organisation fonctionnelle hiérarchisée, **les régions corticales dites hétéromodales** associatives (ou transmodales ou plurimodales) forment le support des fonctions cognitives. Historiquement, 52 aires corticales dites de Brodmann ont été répertoriées sur la base d'une **parcellisation cytoarchitectonique** post-mortem du cerveau humain (Brodmann, 1909). La localisation anatomique voire la fonction des zones hétéromodales chez l'homme fait l'objet d'une variabilité inter-individuelle notable. C'est pourquoi leur étude en neuro-imagerie fonctionnelle in vivo nécessite de passer par une normalisation spatiale dans un espace stéréotaxique défini (Houdé et al., 2002). Le résultat est une cartographie anatomo-fonctionnelle probabiliste "standardisée" dont la précision est en constante évolution (Glasser et al., 2016).

Le cerveau humain contient plus de 10^{10} neurones liés par 10^{14} connexions synaptiques. Au delà des contraintes physiques et chimiques, la **connectivité anatomique** du cerveau primate serait un compromis entre une économie de projection axonale à longue distance (dont le coût neuro développemental et métabolique est élevé) et une économie d'étape synaptique pour une transmission rapide de l'information (Kaiser and Hilgetag, 2006). La description exhaustive de la connectivité cérébrale est l'objet du Human Connectome Project (Van Essen et al., 2013). Cette

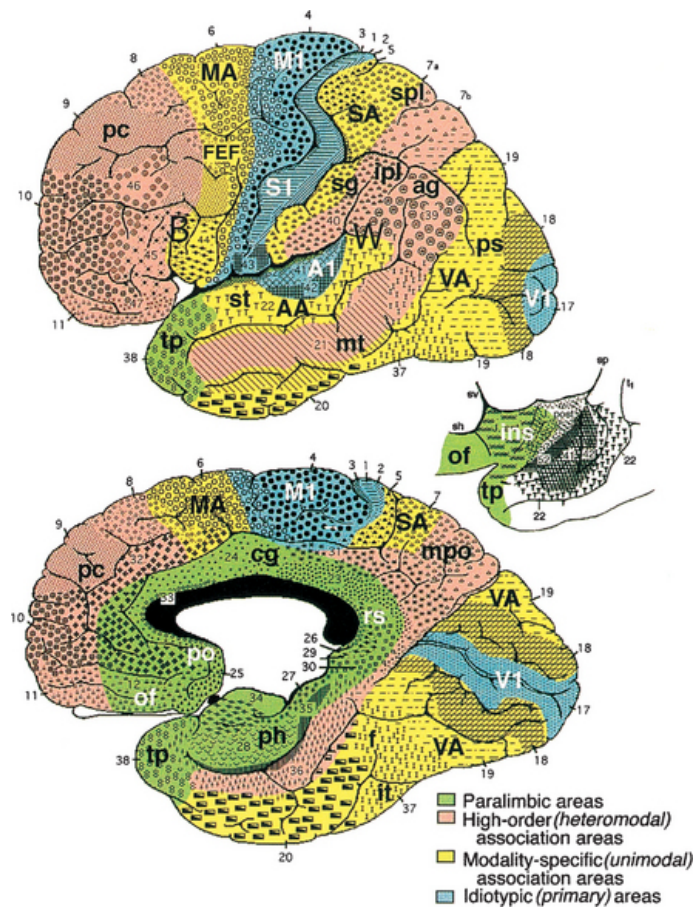


FIGURE 1.1 – Cartographie fonctionnelle cérébrale. Distribution fonctionnelle corticale en 5 zones superposées à la parcellisation cytoarchitectonique de Brodmann comprenant 52 aires corticales. NB : la zone limbique (représentée entre les deux vues hémisphériques) comprend septum, cortex piriforme, amygdale et hippocampe. Abréviations : AA = cortex auditif associatif ; ag = gyrus angulaire ; Al = cortex auditif primaire ; B = aire de Broca ; cg = cortex cingulaire ; f = gyrus fusiforme ; FEF = aire oculomotrice frontale ; ins = insula ; ipl = lobule pariétal inférieur ; it = gyrus temporal inférieur ; MA = cortex prémoteur ; mpo = aire pariéto-occipitale médiale ; mt = gyrus temporal moyen ; M1 = aire motrice primaire ; of = région orbitofrontale ; pc = cortex préfrontal ; ph = région parahippocampique ; po = aire paraolfactive ; ps = cortex péristrié ; rs = aire rétrospéniale ; SA = cortex somesthésique associatif ; sg = gyrus supramarginal ; spl = lobule pariétal supérieur ; st = gyrus temporal supérieur ; S1 = aire somesthésique primaire ; tp = cortex temporo-polaire ; VA = cortex visuel associatif ; V1 = cortex visuel primaire ; W = aire de Wernicke. (Mesulam, 2000)

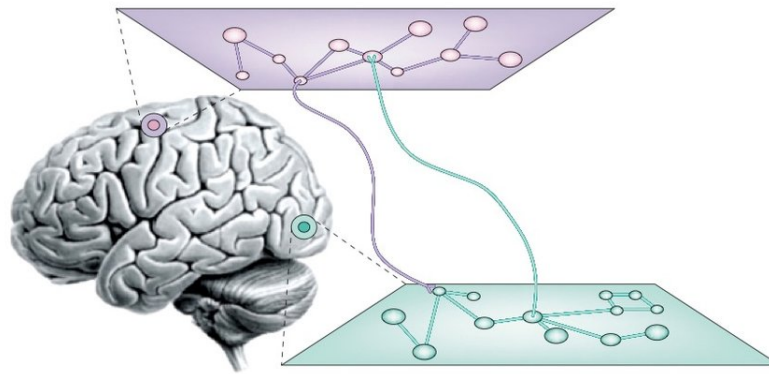


FIGURE 1.2 – Assemblées neuronales, illustration graphique (Varela et al., 2001)

cartographie multimodale du cerveau humain sain vise à décrire la connectivité structurelle et fonctionnelle macroscopique en lien avec diverses mesures comportementales et caractérisations génétiques. La tâche est colossale car le cerveau est un système complexe multi-échelle *hiérarchisé*. Ainsi l'unité fonctionnelle est relative à l'échelle spatiale considérée allant du neurone micrométrique à la colonne corticale millimétrique constituée de neurones ayant de fortes connexions réciproques. Puis cela va de la région de substance grise corticale ou sous-corticale centimétrique (dont l'homogénéité est définie sur des critères cytoarchitectoniques) au réseau neuronal spécialisé constitué de plusieurs régions cérébrales proches ou distantes mais fonctionnellement liées (Varela et al., 2001). De même sur une échelle temporelle, les signaux neurophysiologiques générés par l'activité cérébrale vont de quelques millisecondes (potentiel d'action d'un neurone) à plusieurs centaines de millisecondes (traitement de l'information lors d'une tâche cognitive élémentaire) voire plusieurs dizaines de secondes si l'on considère les oscillations à très basse fréquence générées dans certains réseaux neuronaux en état de veille. Dans cette structure multi-échelle, des **assemblées neuronales** spatialement distribuées vont entretenir des interactions transitoires, dynamiques *et* réciproques, au sein et entre des **réseaux anatomo-fonctionnels** spécifiques. Ces interactions reposent sur des boucles réentrantes qui permettent la *synchronisation* des activités synaptiques des diverses assemblées dans des bandes de fréquence élevée (Varela et al., 2001). **Les assemblées neuronales forment, sur le plan conceptuel, l'unité fonctionnelle qui sous-tend les principes de ségrégation et d'intégration fonctionnelles cérébrales** (confère illustration 1.2). Ainsi, l'échange d'information neuronale est un processus dynamique impliquant une modulation constante entre ségrégation fonctionnelle au sein de réseaux spécialisés et intégration fonctionnelle via des aires hétéromodales dont la topologie permet la centralisation de l'information (Sporns, 2013).

La **connectivité fonctionnelle cérébrale** est mesurée par la corrélation temporelle existante entre les activités neuronales de régions cérébrales distantes (Friston et al., 1993). L'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf) permet de mesurer *in vivo* et de façon non invasive les signaux hémodynamiques en lien avec l'activité cérébrale régionale (signal BOLD : blood oxygenation level dependent,

confère chapitre annexe : principe de l'IRMf). Cette technique offre une excellente résolution spatiale mais une résolution temporelle limitée. Chez l'homme, l'enregistrement IRMf peut se faire en **condition expérimentale de veille de repos**, c'est à dire que le sujet est vigile et n'effectue aucune tâche cognitive ou sensorimotrice. Les études chez l'animal ont permis de préciser la source de l'activité cérébrale indirectement mesurée par la réponse hémodynamique : il s'agit essentiellement des potentiels de champ locaux dendritiques (confère chapitre annexes), autrement dit d'activités de réception et de traitement de l'information afférente dans une région donnée (Niessing et al., 2005) (Logothetis et al., 2001). L'amplitude des fluctuations spontanées régionales du signal BOLD, mesurées à très basse fréquence ($< 0,1$ Hz), en condition de veille et au repos, varie de façon linéaire avec le métabolisme cérébral régional chez le sujet sain (Tomasi et al., 2013). Ainsi l'ajustement du débit sanguin cérébral à la demande métabolique neuronale opère localement alors que la consommation métabolique cérébrale globale reste remarquablement stable. Cette consommation métabolique est dédiée à 70% à une activité cérébrale dite de repos (activité neuronale intrinsèque) et très peu (moins de 1%) aux réponses cérébrales aux stimuli environnementaux (activité neuronale extrinsèque). Les 30% restants constituent le métabolisme de base nécessaire, entre autre, au maintien des potentiels de membrane (Tomasi et al., 2013). L'activité neuronale intrinsèque, faite de *transmissions synaptiques* inter-neuronales et neuro-gliales, est fortement coordonnée et concerne un nombre défini de réseaux neuronaux spécialisés (Raichle, 2006; Fox et al., 2005).

Au moins six réseaux de veille de repos sont décrits : le réseau du mode par défaut ou default mode network (DMN), le réseau attentionnel dorsal, les réseaux visuels, auditifs et sensorimoteurs et enfin le réseau de l'activité mentale auto-référencée (superposable au réseau de la saillance) (Mantini et al., 2007; Damoiseaux et al., 2006) (confère figure 1.3). Les aires corticales *hétéromodales* suivantes : le precuneus et le gyrus cingulaire postérieur, le cortex mésial préfrontal, les hippocampes et les jonctions temporo-pariétales externes (gyrus angulaire) sont reliées par des connexions à longue distance et forment **le réseau du mode par défaut ou DMN : default mode network**, un réseau de veille de repos caractérisé par un coût métabolique élevé et une activité intrinsèque hautement coordonnée (Raichle, 2006; Greicius et al., 2003; Raichle et al., 2001; Buckner et al., 2008; Vincent et al., 2006) (Fig. 1.4)¹. A l'inverse l'activité intrinsèque du DMN diminue lorsque le sujet est engagé dans une tâche qui demande de l'attention. **Le réseau de veille active (ou réseau du contrôle exécutif ou task positive network TPN ou frontoparietal network ou central executive network)** est anti-corrélé au DMN et comporte les aires *hétéromodales* pariétales latérales et préfrontales dorsolatérales (Fox et al., 2005) (Fig. 1.4)². Ce réseau permet le contrôle exécutif des tâches cognitivo-comportementales, c'est à dire leur initiation et leur modulation : maintien et manipulation des informations en mémoire de travail, résolution de problème

1. Dans ce manuscrit la référence à une aire cérébrale sans préciser la latéralité désigne les deux aires homotopiques, droite et gauche. Autrement la latéralité est mentionnée

2. Les photographies de cerveaux sont extraites l'atlas du système nerveux, éditions offidoc 1971, Pr Jean Bossy, laboratoire d'anatomie de la faculté de médecine de Montpellier

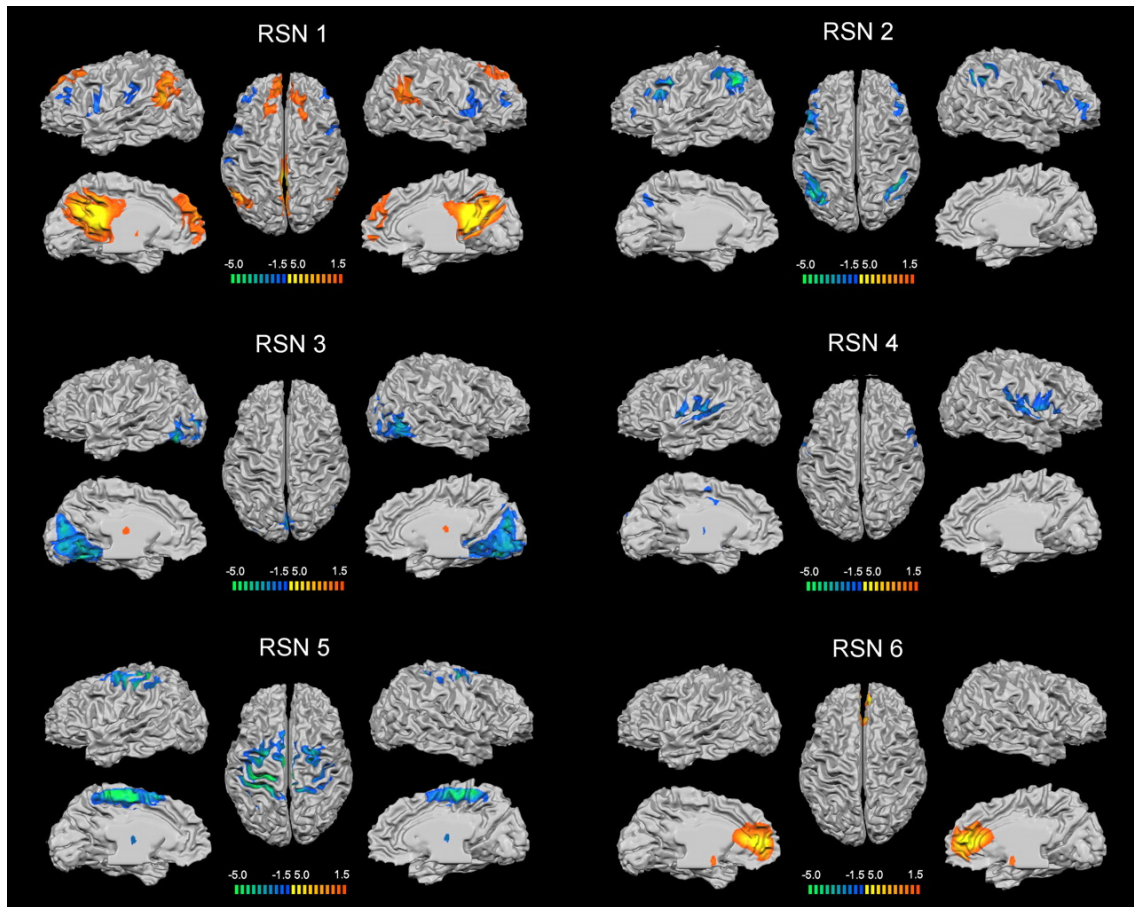


FIGURE 1.3 – Réseaux de veille de repos (resting state networks RSN)(Mantini et al., 2007). **RSN 1** : réseau du mode par défaut, associé à l'introspection. Ce réseau comprend les lobules pariétaux inférieurs (essentiellement le gyrus angulaire), les gyri cingulaires postérieurs et les precuneus, les gyri frontaux supérieurs et médiaux bilatéraux. **RSN 2** : le réseau attentionnel dorsal qui contrôle la sélection de la réponse comportementale orientée vers le stimulus. Ce réseau inclue les sillons intrapariétaux bilatéraux, le cortex à l'intersection des sillons précentral et frontal supérieur (près de l'aire oculomotrice frontale), le cortex précentral ventral et le gyrus frontal moyen. **RSN 3** : un réseau postérieur incluant le cortex occipital rétinotopique et les régions temporo-occipitales (incluant l'aire V5) dédiées au traitement de l'information visuelle. **RSN 4** : incluant le cortex temporal supérieur de façon bilatérale, correspondant au système audio-phonologique. **RSN 5** : incluant les gyri précentraux et postcentraux ainsi que le gyrus frontal médial et l'aire motrice supplémentaire. **RSN 6** : incluant le cortex préfrontal ventromédial, le gyrus cingulaire antérieur pré-génual, l'hypothalamus et le cervelet. Ce réseau est possible-ment liée aux activités mentales auto-référencées. Il correspond approximativement au réseau de la saillance décrit par ailleurs

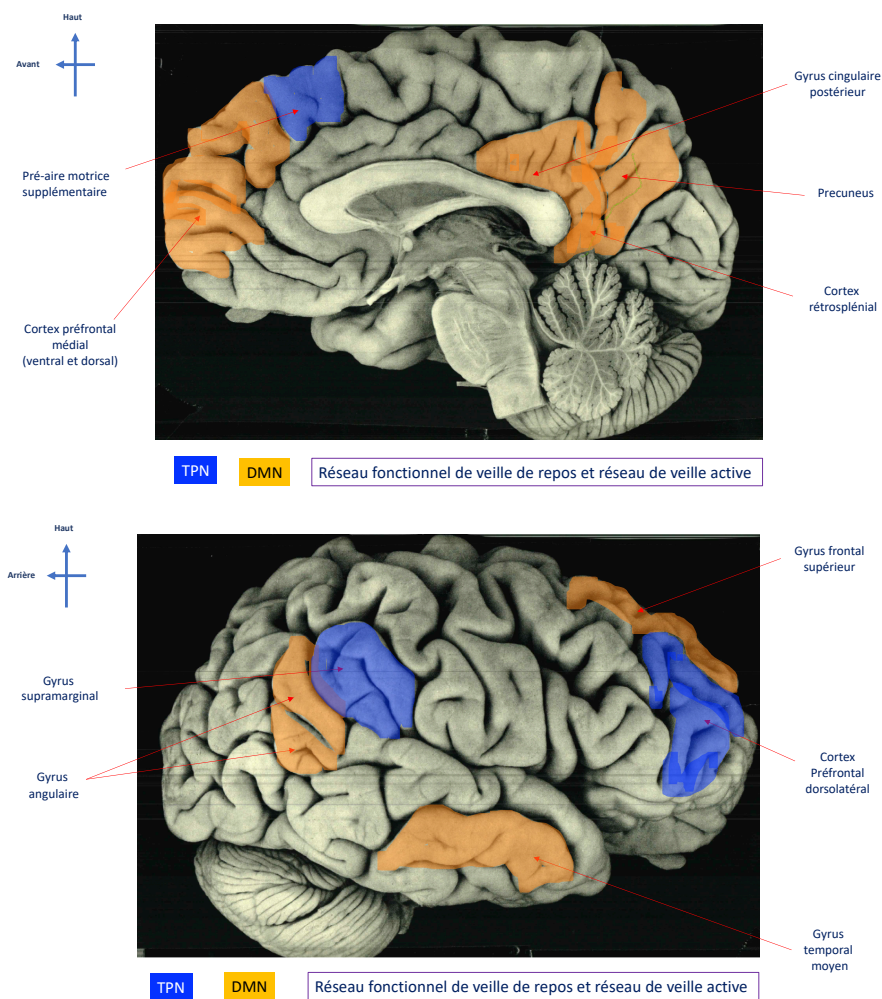


FIGURE 1.4 – Principales aires cérébrales des réseaux du mode par défaut (DMN) et du contrôle exécutif (TPN) représentées sur les faces médiale et latérale du cerveau (Fox et al., 2005; Mantini et al., 2007)

et prise de décision pour une réponse comportementale adaptée aux contraintes environnementales (Zanto and Gazzaley, 2013). Au sein du TPN, le cortex pariétal latéral coordonnerait les activités des réseaux attentionnel dorsal et du mode par défaut (Spreng et al., 2010). **Le réseau de la saillance ou salient network** (Seeley et al., 2007) comprend essentiellement le gyrus cingulaire antérieur et la partie antérieure du cortex insulaire. Ce réseau intègre les stimuli saillants internes et/ou externes, c'est à dire ceux qui sont pertinents pour l'adaptation comportementale. Le réseau de la saillance est coordonné aux autres réseaux fonctionnels, en particulier le DMN et le TPN dont il module les activités antagonistes (Menon, 2015).

Un hub est une région cérébrale qui présente une connectivité élevée. Les principaux *hubs anatomiques* décrits sont le precuneus, le cuneus, le lobule paracentral, le gyrus cingulaire (antérieur, médian et postérieur), le cortex insulaire antérieur, le cortex pariétal latéral supérieur et inférieur et les bords du sillon temporal supérieur. Ces hubs anatomiques joueraient un rôle de matrice intégrative et

sous-tendraient la coordination des réseaux fonctionnels supports de la ségrégation de l'information (Hagmann et al., 2008). Les *hubs fonctionnels* sont des régions cérébrales à haute densité de connexions fonctionnelles locales et globales. Ils se superposent relativement aux hubs anatomiques (van den Heuvel and Sporns, 2013). L'efficacité énergétique des hubs se différencie de celle des autres régions cérébrales par une relation non plus linéaire mais suivant une loi de puissance entre métabolisme et connectivité fonctionnelle. Cette propriété optimise le coût métabolique du transfert rapide d'information au sein du réseau cérébral, tant à l'échelle locale que globale (Tomasi et al., 2013). Mais du fait même de cette relation non proportionnelle entre densité synaptique et extraction métabolique, **les hubs fonctionnels constituent les premières zones de vulnérabilité en cas de pathologie cérébrale** (Crossley et al., 2014). Les hubs fonctionnels sont situés essentiellement dans le DMN. Il s'agit du *precuneus ventral et dorsal*, du *gyrus cingulaire antérieur et postérieur*, du *cortex préfrontal ventromédial* mais aussi du *cortex visuel* et du *gyrus angulaire gauche* (van den Heuvel and Sporns, 2013; Tomasi and Volkow, 2011). Cela dit la *variabilité topographique intra et surtout inter individuelle des hubs* est importante chez le sujet sain, et ce de façon beaucoup plus marquée pour la connectivité globale que locale (Tomasi and Volkow, 2011). Aussi la localisation fiable des hubs d'un sujet donné serait idéalement le résultat d'une perturbation induite (localisée et réversible) du réseau cérébral pour évaluer l'impact de cette déletion sur la connectivité fonctionnelle globale (Power et al., 2013). De plus, *l'étude dynamique de la densité de connectivité fonctionnelle locale* montre une variabilité topographique des hubs chez le même individu au cours du temps (Tomasi et al., 2016). Cette variabilité culmine dans les régions corticales occipito-pariétales médiales, elle y est corrélée à *l'amplitude des fluctuations spontanées locales de basse fréquence du signal BOLD*. Or l'amplitude de ces fluctuations est un indicateur de l'équilibre entre activité neuronale excitatrice et inhibitrice dans la région cérébrale étudiée (confère chapitre annexe : principe de l'IRM fonctionnelle) (Iadecola, 2004). Autrement dit des activations et désactivations se produisent au sein du hub, ce qui en modifie constamment le poids dans la cartographie fonctionnelle cérébrale. Cela souligne **le rôle d'interface d'un hub à la fois dans l'intégration et dans la ségrégation de l'information neuronale**.

La plasticité synaptique est définie par la théorie de Hebb ou théorie des assemblées de neurones qui postule que l'efficacité synaptique augmente lors d'une stimulation pré-synaptique répétée et persistante de la cellule post-synaptique (Hebb Donald, 1949). Il s'agit d'une base physiologique de l'apprentissage et de la mémorisation (potentialisation neuronale à long terme). Ainsi la plasticité synaptique est une propriété fondamentale des neurones consistant à modifier la force et l'efficacité de la transmission synaptique par divers mécanismes dépendants de l'activité. Parallèlement aux changements électrochimiques synaptiques induits par l'activité, des modifications structurelles axonales et dendritiques se produisent. La plasticité neuronale ou **plasticité cérébrale** peut être définie comme la capacité du système nerveux à modifier son activité en réponse à un stimulus, intrinsèque ou extrinsèque, en réorganisant sa structure et/ou ses fonctions. Elle peut survenir au cours du développement, en réponse aux contraintes environnementales, par apprentissage, lors d'un

processus pathologique ou encore sous l'effet d'une thérapie (Cramer et al., 2011). Après agression cérébrale, **la plasticité cérébrale post-lésionnelle** est faite de vicariance (redondance anatomo-fonctionnelle au sein de réseaux fonctionnels), de substitution (recrutement de connexions cérébrales appartenant à d'autres réseaux fonctionnels) et de remodelage des cartes corticales. La plasticité cérébrale post-lésionnelle de l'adulte repose sur de multiples facteurs dont la **réserve cognitive**, c'est à dire la résilience du cerveau, autrement dit sa capacité à restaurer ou maintenir un fonctionnement efficace sous l'effet d'une pathologie neurologique aiguë ou chronique. La réserve cognitive dépend particulièrement de l'âge du sujet, de facteurs génétiques et éducationnels (Bickford et al., 2017; La Rue, 2010). Ensuite, **la plasticité cérébrale post-lésionnelle est une variable dépendante du temps** : la période de restauration neurologique est maximale dans les 6 premiers mois (Murphy and Corbett, 2009). Cette cinétique, bien décrite après un accident vasculaire cérébral ischémique, apparaît peu prédictible après un traumatisme crânien grave, une pathologie caractérisée par une forte variabilité inter-individuelle (Maas et al., 2017). La plasticité post-lésionnelle peut être **adaptative** au sens où elle permet la restauration fonctionnelle ou au contraire **maladaptative**, comme dans l'exemple de l'épilepsie post-traumatique par réorganisation aberrante des cartes corticales (Nudo et al., 1996; Prince et al., 2009). L'objectif de la **rééducation fonctionnelle** est de potentialiser la plasticité post-lésionnelle adaptative au moyen de thérapies cognitives, physiques et pharmacologiques. Pour cela le délai entre l'agression cérébrale traumatique et le début de la rééducation sera, autant que possible, minimisé à quelques jours après la sortie du coma (Andelic et al., 2012).

1.2 Le traumatisme crânien grave

Le traumatisme crânien grave (TCG) est défini par un coma résultant d'un choc externe sur la boîte crânienne (Menon et al., 2010). Le coma traumatique est un état où conscience et vigilance sont abolies (Plum and Posner, 1972). Le blessé n'est donc pas éveillable sous l'effet de stimulations sensorielles. C'est la conséquence du dysfonctionnement de la formation réticulée activatrice mésencéphalo-pontique (FRM) soit par lésion directe de cette structure, soit plus généralement par interruption des connexions entre FRM et cortex cérébral.

Au plan physiopathologique les lésions cérébrales primaires sont constituées de contusions oedémato-hémorragiques et de lésions axonales diffuses. Les lésions cérébrales secondaires résultent d'une cascade d'évènements biochimiques intracrâniens. Il s'agit de l'excitotoxicité neuronale induite par la libération de glutamate et d'autres neurotransmetteurs excitateurs, puis d'une réaction inflammatoire aboutissant à une dysfonction mitochondriale. Ainsi l'altération de la barrière hémato-encéphalique et de la fonction astrocytaire (chute du métabolisme du glucose et de l'oxygène, utilisation de lactates) génère un stress oxydatif et aboutit à la nécrose neuronale. L'ischémie tissulaire cérébrale aggrave le pronostic fonctionnel (Burda et al., 2016; Enriquez and Bullock, 2004; Oddo et al., 2011). Elle résulte de l'oedème cérébral ou tout autre processus expansif intracrânien cause d'hypertension intracrânienne, mais également de facteurs systémiques tels que l'hypoxémie.

L'épidémiologie du TCG, c'est plus de 5 millions de personnes affectées chaque année dans le monde. La majorité des cas survient dans les pays pauvres, chez des adultes jeunes, par accident de la voie publique (Iaccarino et al., 2018). En France, l'incidence annuelle serait de 17 000 nouveaux cas. Comme dans les autres pays riches, l'épidémiologie du TCG y a évolué ces 20 dernières années : désormais les sujets de plus de 65 ans sont les premières victimes, du fait de chutes, les sujets jeunes restant eux victimes d'accident de la route (Maas et al., 2017). Les hommes sont plus fréquemment concernés que les femmes et l'effet du genre sur la qualité de la récupération fonctionnelle post-traumatique est encore débattu (Dennis et al., 2020).

Le pronostic vital et fonctionnel du TCG dépend de l'âge du patient, de la réflexivité pupillaire et de la profondeur du coma à la prise en charge médicalisée initiale. Ces variables pronostiques sont colligées dans un modèle prédictif du devenir fonctionnel, l'IMPACT score (Steyerberg et al., 2008). Ce modèle pronostique a une valeur relative car l'évolution d'un traumatisme crânien grave reste très variable d'un individu à l'autre. Le TCG constitue néanmoins la 3e cause de handicap neurologique acquis de l'adulte en Europe (Maas et al., 2017). C'est pourquoi de nombreux travaux de recherche visent à identifier des biomarqueurs prédictifs du handicap neurologique à l'échelle individuelle (Lingsma et al., 2010).

L'éveil de coma sans signe clinique de conscience définit l'état d'éveil non-répondant (ENR) antérieurement nommé état végétatif (Laureys et al., 2010). La présence de signes cliniques frustrés de conscience définit l'état de conscience mini-

male (ECM). L'ENR et l'ECM sont des états de conscience altérée (ECA) (Giacino et al., 2002, 2018), (Royal College of Physicians, 2003). Le diagnostic différentiel entre ENR et ECM est difficile en clinique car l'ECM est caractérisé par une fluctuation comportementale importante qui peut amener à classer à tort un sujet ECM en ENR si l'évaluation clinique est réalisée au mauvais moment. De plus, les multiples déficiences sensorielles et cognitivo-motrices que les lésions traumatiques peuvent occasionner viennent compliquer l'évaluation. C'est le cas de la surdité ou de l'aphasie par exemple. Pour les ECA persistants un mois après coma, les explorations complémentaires réalisées en pratique clinique (électroencéphalogramme standard, IRM en séquences structurales) vont renseigner le clinicien sur l'état fonctionnel et anatomique du cerveau lésé du patient. Mais elles ne permettront pas d'améliorer la **précision diagnostique de l'état de conscience** (Giacino et al., 2018). Les techniques de neuro-imagerie fonctionnelle (IRMf, tractographie sur DTI, 18 FDG PET-scan, SPECT) et de neurophysiologie expérimentales (EEG haute densité, potentiels évoqués de type P300 au propre prénom) disponibles dans certains centres hospitaliers vont apporter des informations utiles en terme physiopathologique. Ces examens vont même questionner le diagnostic clinique d'ENR dans près de 15% des cas (Kondziella et al., 2016a) (voire revue de la littérature chapitre 2). Cependant **il n'y a pas, en 2020, de procédure diagnostique ou pronostique validée** basée sur ces évaluations para-cliniques (Kondziella et al., 2020).

Dans le cadre de ce travail, nous considérons le TCG comme aigu au cours de la première semaine d'évolution, subaigu ou précoce le premier mois, récent au cours des 6 premiers mois et chronique au delà. De même les ECA seront dits récents avant 6 mois post-TC et chroniques au delà conformément aux dernières recommandations des sociétés savantes (Giacino et al., 2018) (Fig. 1.5).

Parmi les enjeux de la rééducation post-réanimation des ECA traumatiques, le diagnostic du niveau de conscience est une première difficulté. D'où la nécessité d'équipes entraînées et spécialisées, d'autant que la qualité de la prise en charge médicale va impacter directement le pronostic fonctionnel (Chen et al., 2014). L'autre difficulté est le stress émotionnel des familles, mais aussi des soignants, du fait de **l'incertitude pronostique** parfois prolongée. En effet le délai légal pour affirmer un ECA post-traumatique chronique est de un an (circulaire DHOS/02/DGS/SD5D/DGAS n° 2002-288 du 3 mai 2002 relative à la création d'unités de soins dédiées aux personnes en état végétatif chronique ou en état paucirelationnel). Dans ce contexte, des questionnements éthiques sur l'intensité des soins jalonnent la prise en charge du patient non communiquant (Baret et al., 2012). Le constat en rééducation post-réanimation est que **les options thérapeutiques sont limitées** si bien que l'évolution fonctionnelle reste modeste à l'issue d'un séjour de quelques semaines en unité de rééducation post-réanimation (Oujamaa et al., 2017, 2012). Et au delà, à l'issue d'un long parcours de réhabilitation, seuls deux patients sur cinq sortis de réanimation en ECA post-traumatique récupéreront une autonomie compatible avec un retour à domicile deux ans après l'accident (Nakase-Richardson et al., 2012). Autrement dit trois patients sur cinq resteront dépendants de tiers pour s'alimenter, se laver, s'habiller ou se déplacer. La rééducation post-

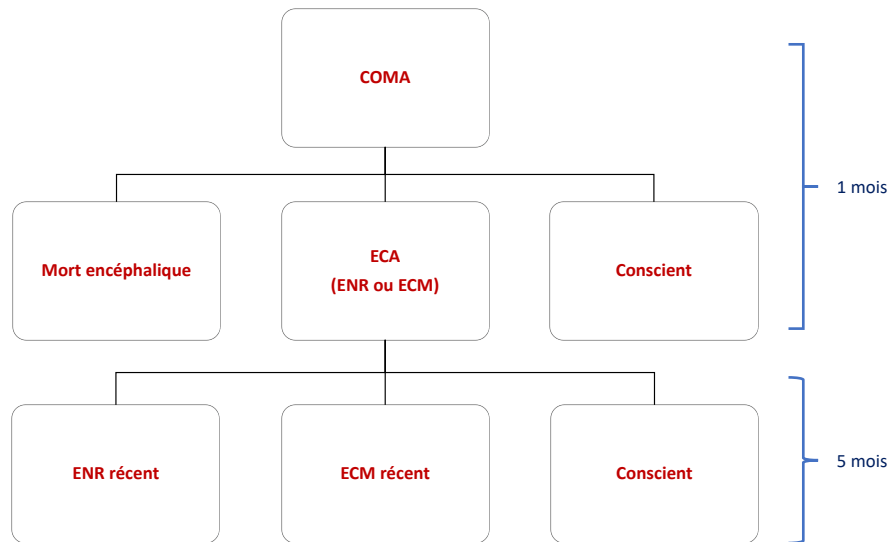


FIGURE 1.5 – Description de la phase d’éveil de coma. ECA : état de conscience altérée. ENR : éveil non répondant. ECM : état de conscience minimale

réanimation des patients traumatisés crâniens en ECA repose sur des stimulations sensorielles multimodales. Le niveau de preuve scientifique de ce traitement (délai, type de rééducation) reste faible du fait de nombreuses limites méthodologiques, en particulier la réserve éthique à la constitution d’un groupe contrôle sans rééducation (Königs et al., 2018). Une meilleure connaissance de la plasticité post-lésionnelle individuelle, spontanée et induite par la thérapie, permettrait d’optimiser cette réhabilitation.

Comment mesurer la plasticité post-lésionnelle individuelle ? La connectivité fonctionnelle fait l’objet de quelques études récentes chez le TCG en ECA. Le choix de l’IRM fonctionnelle de repos a l’avantage d’un paradigme passif qui affranchit de la participation du patient. Ce choix a le désavantage de recourir à une évaluation indirecte de l’activité neuronale (couplage neurovasculaire) chez des participants dont la fonction de réponse hémodynamique est potentiellement altérée par le TCG. Il existe également des difficultés pratiques : coût financier et qualité des images chez des patients non sédatisés sensés rester immobiles mais souvent affectés de mouvements involontaires durant l’acquisition. Néanmoins, il est possible de répéter ces mesures de connectivité fonctionnelle en toute innocuité au cours de la réhabilitation du patient. Cela semble pertinent pour mesurer un phénomène dynamique et variable d’un individu à l’autre. A partir de la mesure de la connectivité fonctionnelle de repos, la cartographie du réseau cérébral peut être établie via la méthode des graphes. Cette analyse statistique exploratoire constitue le choix méthodologique de ce travail. Nous évaluerons la connectivité du TCG dans différents états cliniques après la réanimation (état de conscience) et après la réhabilitation post-réanimation (handicap).

1.3 Problématiques de la thèse

Quelle connectivité fonctionnelle est nécessaire à la ré-émergence de la conscience précocement après coma traumatique ? L'IRMf nous permettra d'analyser le lien entre connectivité fonctionnelle et état de conscience précocement après la sortie du coma. Nous décrirons ainsi **quelle connectivité fonctionnelle précoce est observée selon l'état de conscience du patient.**

Quelle connectivité fonctionnelle a été restaurée lorsque la ré-émergence de la conscience est survenue au cours de la rééducation post-réanimation ? Nous étudierons le lien entre connectivité fonctionnelle et récupération de la conscience au cours du temps (par une première évaluation à la sortie de réanimation et une seconde à sortie de rééducation post-réanimation). Cette approche longitudinale permettra de décrire **l'évolution de la connectivité fonctionnelle selon l'état de conscience du patient.**

Enfin la connectivité fonctionnelle précoce est-elle un reflet de la réserve cognitive et de ce fait un potentiel marqueur pronostique à l'échelle individuelle ? Nous étudierons le **lien entre connectivité fonctionnelle précoce et handicap à long terme.**

Hypothèse scientifique : Quelle information nous apporte la connectivité fonctionnelle de veille de repos pour les patients TCG sortant de réanimation ? Notre hypothèse est que la perturbation de la topologie des hubs fonctionnels est liée à l'altération clinique de la conscience après TCG et que cette perturbation topologique est un marqueur de récupération fonctionnelle.

1.4 Objectifs de l'étude

Cette étude est déclarée sur ClinicalTrials.gov sous le numéro NCT02647996.

L'objectif principal est de comparer la perturbation de la connectivité fonctionnelle après traumatisme crânien grave entre patients conscients et patients en état de conscience altérée à la sortie de réanimation.

Les objectifs secondaires visent à préciser le lien entre perturbation de la connectivité fonctionnelle et niveau de conscience au cours du temps, entre perturbation de la connectivité fonctionnelle et métabolisme cérébral et entre niveau de conscience et qualité du sommeil.

Des objectifs complémentaires, non déclarés sur clinicaltrial, font l'objet d'une analyse : lien entre handicap et perturbation de la connectivité fonctionnelle, valeur prédictive de la perturbation de la connectivité fonctionnelle sur le handicap à 6 mois, lien entre connectivité fonctionnelle régionale et perturbation de la connectivité fonctionnelle globale.

1.4.1 Objectif principal

L'objectif principal de l'étude est de comparer la perturbation de la connectivité fonctionnelle du traumatisé crânien grave dans les deux conditions cliniques différentes : patient conscient versus en état de conscience altérée à la sortie de réanimation.

1.4.2 Objectifs secondaires

- Objectif secondaire 1 : Rechercher une association entre niveau de conscience et perturbation de la connectivité fonctionnelle
- Objectif secondaire 2 : Décrire l'évolution de la connectivité fonctionnelle au cours du temps et selon le niveau de conscience
- Objectif secondaire 3 : Rechercher une association entre niveau de conscience et qualité du sommeil
- Objectif secondaire 4 : Rechercher une association entre perturbation de la connectivité fonctionnelle et métabolisme cérébral

1.4.3 Objectifs complémentaires

- Rechercher une association entre handicap neurologique et connectivité fonctionnelle
- Décrire un modèle prédictif du handicap neurologique à 6 mois intégrant la mesure de la perturbation de la connectivité fonctionnelle (HDI), l'âge et le score de Glasgow initial et le comparer au modèle actuel (âge et score de Glasgow initial)
- Identifier les régions présentant une métrique de graphe (efficacité globale, efficacité locale, betweenness centrality) corrélée à la connectivité fonctionnelle globale

Ces objectifs complémentaires ne sont pas inclus dans la déclaration de l'étude sur le site ClinicalTrials.gov et n'ont donc pas été traités par la cellule datastat du CHU de Grenoble. Ils correspondent néanmoins à une réflexion scientifique menée lors de ce travail.

1.5 Critères de jugement

1.5.1 Critère de jugement principal

Un index de perturbation de connectivité fonctionnelle est exprimé comparative-ment à une condition normale (connectivité moyenne dans un groupe de sujets sains conscients). Cet index est calculé à partir des valeurs de connectivité de chaque région du réseau. Chaque valeur régionale correspond à la soustraction de la moyenne de connectivité régionale « groupe patient » - « groupe sain » rapportée à la moyenne « groupe sain ». La droite de régression obtenue avec toutes les valeurs de connectivité régionale est caractérisée par une pente. Cette pente correspond à l'index de

perturbation du réseau cérébral (HDI : hub disruption index) ([Achard et al., 2012](#)).

C'est la comparaison des HDI entre groupe « patients conscients* » et groupe « patients en ECA* », en sortie de réanimation, qui constitue le critère de jugement principal de l'étude**

* Le diagnostic différentiel entre conscient et ECA est clinique d'après l'évaluation neuro-comportementale avec l'échelle CRS-R.

** Nous avons considéré la sortie de réanimation comme une période de 1 mois débutant le jour où le patient est médicalement sortant de réanimation (ce qui correspond approximativement à la date d'admission en rééducation post-réanimation à J30 post-TCG dans notre centre). Durant cette période le patient peut se trouver encore en réanimation, admis en rééducation post-réanimation ou même déjà transféré en centre de rééducation spécialisé selon son état de santé et selon la disponibilité de lit. Dans notre centre, la sortie du service de rééducation post-réanimation correspond approximativement à J60 post-TCG.

1.5.2 Critères de jugement secondaires

- Critère de jugement secondaire 1 : Niveau de conscience clinique (score CRS-R) et mesure de l'index de perturbation du réseau cérébral (HDI) en séquence IRMf à la sortie de réanimation (à J30).
- Critère de jugement secondaire 2 : Mesure de l'index de perturbation du réseau cérébral (HDI) en séquence IRMf, à la sortie de réanimation (à J30) et une seconde fois en rééducation 1 mois après la 1ère IRM (à J60), pour chaque groupe de patient (groupe conscient et groupe ECA)
- Critère de jugement secondaire 3 : Niveau de conscience clinique (score CRS-R) et quantification de la durée totale du sommeil à onde lente et du sommeil paradoxal (en EEG de 24h)
- Critère de jugement secondaire 4 : Mesure de la connectivité fonctionnelle en séquence IRMf et du métabolisme cérébral au 18 FDG-PET-scan

Critères de jugement complémentaires

- Scores DRS à J30 et J60 et index de perturbation du réseau cérébral (HDI) à J30 et J60
- Mesure de l'index de perturbation du réseau cérébral (HDI) à J30, âge et score de Glasgow initial
- Métriques de graphe régionales (efficacité globale, efficacité locale, betweenness centrality) et index de perturbation du réseau cérébral (HDI) à J30 et à J60

NB : l'étude de la connectivité structurelle par imagerie de tenseur de diffusion mentionnée comme objectif secondaire sur le site ClinicalTrial.gov n'a pas pu être réalisée. Nous avons rapidement abandonné cet objectif en constatant que les patients toléraient mal plus de 30 minutes d'acquisition IRM sans bouger.

1.6 Présentation du travail de thèse

Le **chapitre 1** traitera de l'état de l'art. Notre revue de la littérature portera essentiellement sur les états de conscience altérée (ECA) post-traumatiques adultes et sur la description longitudinale de la connectivité fonctionnelle après traumatisme crânien grave. Le cerveau humain étant un réseau complexe, nous utiliserons des méthodes statistiques adaptées basées sur la théorie des graphes et qui seront présentées dans le **chapitre 2**. **Notre plan expérimental** est présenté ici succinctement. Nous analyserons une cohorte de patients TCG sortant de réanimation. Pour chaque patient la connectivité fonctionnelle de repos sera mesurée comparativement à un groupe de sujets sains et exprimée par un **index de perturbation du réseau cérébral (HDI)**. En effet, cet index est réduit chez les patients en ECA après anoxie cérébrale (Achard et al., 2012). Deux IRMf seront enregistrées sans sédation : une première à J30 post-TCG pour comparer la connectivité fonctionnelle entre patients ECA et patients conscients à la sortie de réanimation (étude transversale, comparaison de groupe) ; une seconde à J60 post-TCG. Cette seconde mesure permettra d'apprécier l'évolution comparée de la connectivité fonctionnelle et de l'état de conscience des patients au cours du temps (étude longitudinale, modèle à effet mixte). Enfin une mesure du handicap à 6 mois post TCG permettra d'établir une corrélation entre connectivité fonctionnelle à l'issue du coma (IRMf à J30) et récupération fonctionnelle à 6 mois (disability rating scale).

En sortie de réanimation, les patients TCG sont soit en ECA soit conscients, ce qui nous donne l'opportunité d'explorer leurs différences de connectivité fonctionnelle selon leur état de conscience. Ces résultats seront présentés au **chapitre 3**. Enfin, l'évolution de ces patients sera l'occasion de mieux appréhender l'évolution de la connectivité fonctionnelle pour les patients émergents de l'ECA mais aussi plus globalement pour les patients qui présentent une récupération fonctionnelle. Ces résultats seront présentés au **chapitre 4**. Nous discuterons dans le **chapitre 5** des implications de ces travaux et des perspectives qui en découlent. In fine notre travail sur les mécanismes de restauration de la conscience après TCG pourrait apporter des outils de mesure de l'effet de la rééducation sur la plasticité post-lésionnelle.

Chapitre 2

État de l'art

Dans ce chapitre nous allons présenter les connaissances anatomo-fonctionnelles et physiologiques actuelles pour les fonctions cérébrales que sont la vigilance et la conscience chez l'homme. Puis nous présenterons les données diagnostiques et physiopathologiques du coma ainsi que les variables pronostiques propres au coma traumatique. Ensuite, nous décrirons les états de conscience altérée (ECA) au point de vue physiopathologique, diagnostique, pronostique et thérapeutique. Enfin, nous effectuerons une revue de la littérature sur les données neurophysiologiques expérimentales dans les ECA.

2.1 La vigilance et la conscience chez l'homme

2.1.1 La vigilance

2.1.1.1 Anatomie

La **vigilance (wakefulness)** est une fonction du tronc cérébral [Schwartz and Roth \(2008\)](#). La vigilance est nécessaire à l'émergence de la **conscience (awareness)**, du moins de la conscience du monde extérieur (par opposition à l'état de conscience modifiée et sans vigilance que constitue le rêve lors du sommeil) ([Siclari et al., 2017](#)).

Le système réticulaire activateur ascendant (SRAA) émane de la formation réticulée elle-même constituée d'un réseau de neurones aspécifiques situés tout le long du tronc cérébral et regroupés en noyaux dits réticulaires. La formation réticulée est une trame de substance grise qui filtre les afférences sensorielles et module la vigilance, les activités motrices automatico-réflexes et les fonctions cardiorespiratoires. Certains noyaux de la formation réticulée participant au SRAA sont individualisables : l'aire tegmentale ventrale (ou substance grise périaqueducule) d'activité dopaminergique, les noyaux du raphé dorsal et médian sérotoninergiques, les noyaux pédonculo-pontin et tegmental dorso-latéral cholinergiques et le locus coeruleus noradrénergique (confère figure 2.1). Outre la formation réticulée mésopontique, des noyaux réticulaires sont étagés au niveau du pont et du bulbe. On y distingue les noyaux réticulés bulbaires magnocellulaires et les noyaux gigantocellulaire et para-

brachial. *Le système monoaminergique ascendant a un rôle modulateur sur la perception sensorielle en état de veille* : la sérotonine va atténuer le gain des stimulations sensorielles, la dopamine améliorer l'acuité de la perception du stimulus pertinent parmi d'autres, la noradrénaline moduler la réponse comportementale au stimulus selon le contexte (Jacob and Nienborg, 2018).

Au sein du SRAA deux voies principales de l'éveil sont décrites : la voie réticulo-thalamo-corticale et la voie réticulo-hypothalamo-corticale. La voie réticulo-thalamo-corticale est prépondérante. Elle part de la formation réticulée mésopontique et des noyaux pédonculopontin et tegmental dorsolatéral. Ses efférences, entre autre cholinergiques, visent les neurones intralaminaires du thalamus. Ces derniers sont des neurones thalamiques aspécifiques. Ils ont des projections corticales activatrices diffuses glutamatergiques. La voie hypothalamo-corticale met en jeu l'hypothalamus dorsal où se situe le noyau tubéromamillaire histaminergique. Enfin, des efférences réticulaires directes cholinergiques vont au télencéphale basal (ou noyau de Meynert). Les efférences télencéphaliques basales activent alors le cortex cérébral de façon étendue, constituant de fait la 3e voie du *réseau exécutif de l'éveil* (Jouvet, 1996) (confère figure 2.1).

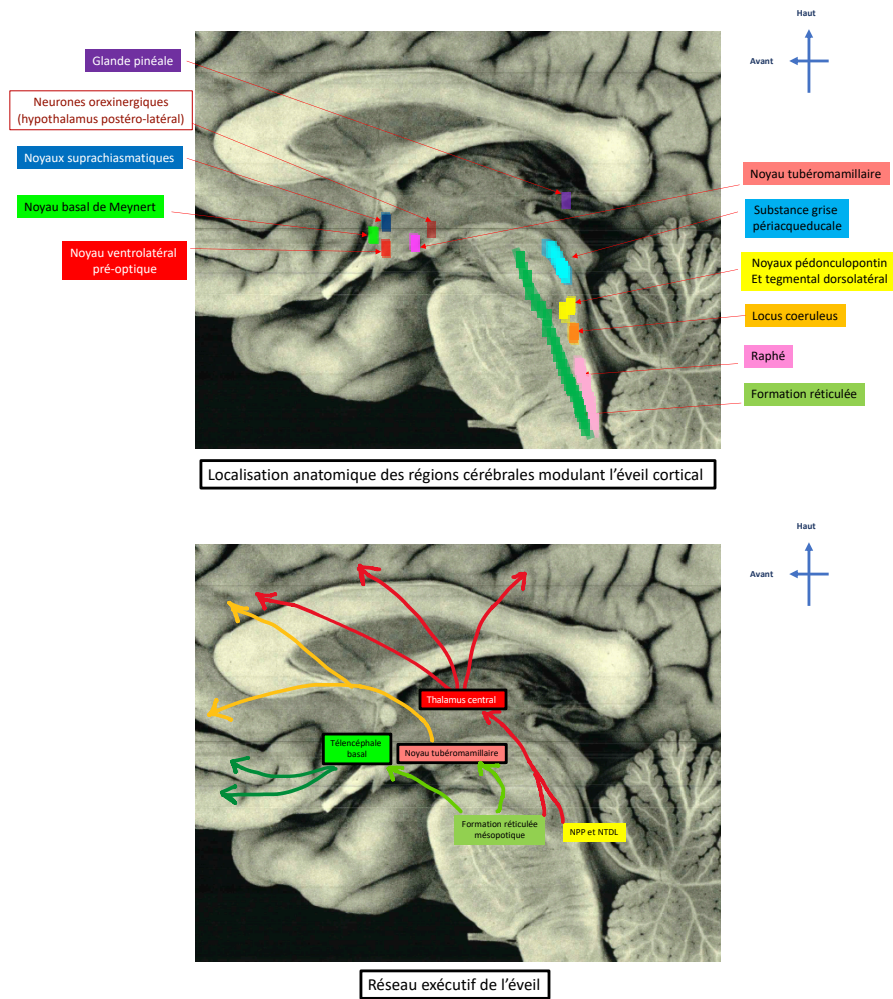


FIGURE 2.1 – Centres modulateurs et réseau exécutif de l'éveil

2.1.1.2 Physiologie

Le réseau exécutif de l'éveil

Le réseau exécutif de l'éveil est réverbérant si bien que l'activation d'un groupe de neurone entraîne l'activation de tous les neurones du réseau (Jouvet, 1996). Il existe une inhibition réciproque entre le système provigilant monoaminergique ascendant (ou SRAA) et le système inducteur actif du sommeil constitué par le noyau ventrolatéral préoptique hypothalamique (VLPO : ventrolatéral preoptic nucleus) dont les neurotransmetteurs sont l'acide gamma amino butyrique (GABA) et la galanine. Les neurones orexinergiques de l'hypothalamus postérolatéral auraient un rôle régulateur entre ces deux circuits en favorisant la stabilité du système : une bistabilité caractérisée par la fréquence rare des états de transition entre veille et sommeil. De plus, la veille prolongée consomme les ressources en glycogène cérébral et induit une accumulation d'adénosine au niveau du télencéphale basal. Ceci aboutit à une inhibition de l'activité du télencéphale basal. Par ailleurs des interneurons gabaergiques corticaux, sensibles à la privation de sommeil, contribueraient également à l'induction du sommeil (Fabre et al., 2011). Cette régulation homéostasique des **cycles veille sommeil** chez les mammifères est conjuguée à une régulation circadienne. Celle-ci s'effectue via le pacemaker endogène constitué par le noyau supra chiasmatic hypothalamique. La régulation circadienne est elle-même sous l'influence de facteurs environnementaux (luminosité, rythmes sociaux) et contrebalancée par la sécrétion pinéale de mélatonine en période d'obscurité.

Le thalamus

Les noyaux intra-laminaires (dont le centro-médian) sont des petits noyaux situés dans les lames périphériques et internes qui séparent les noyaux principaux du thalamus. Au plan physiologique, ils sont un prolongement de la substance réticulée du tronc cérébral, et jouent un rôle dans "l'éveil" de l'activité corticale (vigilance, attention, mémorisation) (Mesulam, 2008). Ils reçoivent des afférences des autres noyaux thalamiques, de l'hypothalamus, de la formation réticulée, du cervelet, du pallidum et du cortex moteur. Leurs efférences sont destinées au striatum et à l'ensemble du cortex cérébral (Van der Werf et al., 2002), (Groenewegen and Berendse, 1994). Ce sont ces neurones intra-laminaires thalamiques qui génèrent les oscillations thalamo-corticales indispensables à l'émergence et au maintien de l'éveil cortical. Ainsi le maintien de l'éveil dépend des **boucles réticulo-thalamo-corticales (induction) et cortico-thalamo-pallido-corticales (stabilisation)**. Le noyau réticulaire thalamique, gabaergique, joue un rôle antagoniste sur ce circuit. Ainsi les neurones thalamo-corticaux adoptent soit une activité tonique permettant la désynchronisation thalamo-corticale soit une activité phasique aboutissant à une synchronisation thalamo-corticale. La désynchronisation thalamo-corticale entretient l'éveil, la synchronisation le sommeil lent (confère figure 2.2).

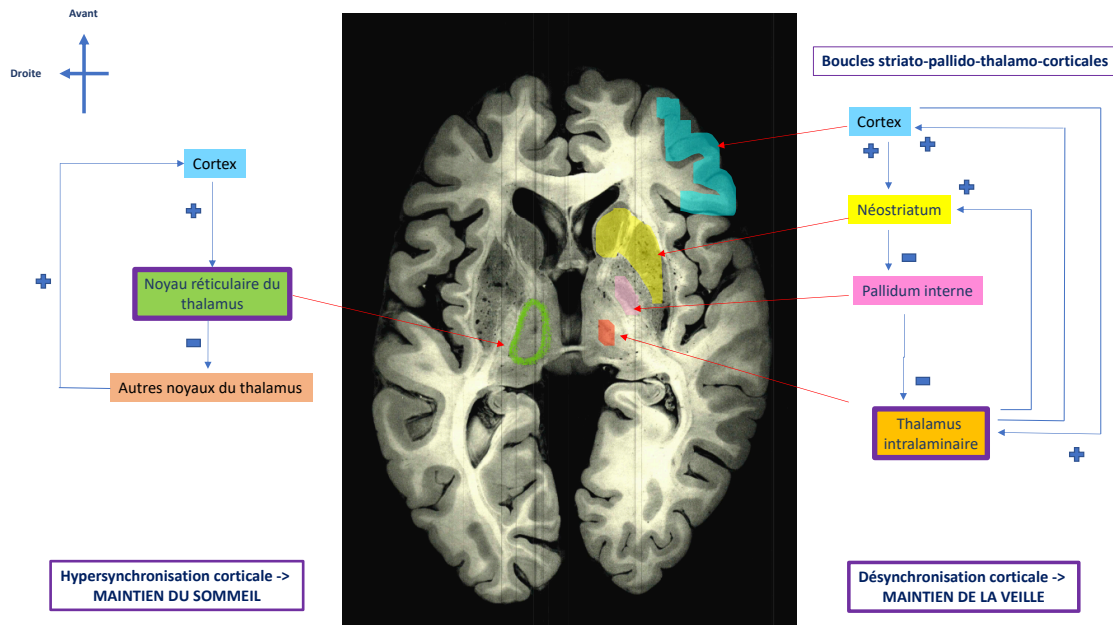


FIGURE 2.2 – Boucles thalamo-corticales sous-tendant les états de veille et de sommeil lent

2.1.2 La conscience

La définition phénoménologique de la conscience humaine est la **rapportabilité d'une expérience subjective**. Cette rapportabilité par le sujet sert de paradigme en neuropsychologie expérimentale (Dehaene and Changeux, 2011a; Wu, 2018).

2.1.2.1 Anatomie fonctionnelle

"Le support cérébral de **la cognition** n'est ni strictement modulaire, ni totalement diffus, mais à la fois distribué et pourvu de spécificités topographiques. Ce modèle, qui repose avant tout sur **l'organisation anatomique du cortex cérébral**, se prête à toutes les approches expérimentales destinées à évaluer les corrélations complexes entre la structure du cerveau et les phénomènes cognitifs" (Mesulam, 1998). La modélisation anatomo-fonctionnelle de la cognition proposée par Marsel Mesulam en 1998 résume les **notions d'intégration et de ségrégation fonctionnelle de l'information**. Plusieurs **modélisations neurobiologiques** de la conscience humaine co-existent (Wu, 2018).

Selon la *théorie de l'espace de travail neuronal global* (Dehaene et al., 2003), l'intégration de l'information est supportée par des **connexions cortico-corticales de longue distance** (via les neurones corticaux pyramidaux), entre aires corticales hétéromodales et via les boucles thalamo-corticales, dans le but d'amplifier et de maintenir une représentation neuronale du stimulus. L'information devient disponible globalement au sein du réseau cérébral et donc pour tous les réseaux spécialisés (mémoire, attention, motricité, etc) ce qui permet le 'binding' ou liaisons spatio-temporelles des différentes modalités neuronales nécessaires à une perception consciente 'unifiée' et signifiante du stimulus. Selon la *théorie de l'intégration*

de l'information (Tononi et al., 2016), le principe d'énergie libre donne une valeur prédictive à l'activité cérébrale, le cerveau étant considéré comme un système hiérarchique auto-organisé. La finalité de ce système complexe serait d'optimiser la prédiction pour minimiser l'erreur entre perception et état (ou représentation) interne, autrement dit d'améliorer la précision de la prédiction (Friston et al., 2017). Or la **connectivité effective** mesure les interactions causales entre unités fonctionnelles cérébrales (neurones, colonnes, assemblées ou régions), ce qui permet de décrire la connectivité corticale de 'haut en bas' et de 'bas en haut' entre aires cérébrales hétéromodales et unimodales (confère figure 2.3) (Omidvarnia et al., 2017). **Ainsi la subjectivité serait une construction d'inférences faites d'à priori et de données parcellaires extraites de l'environnement.**

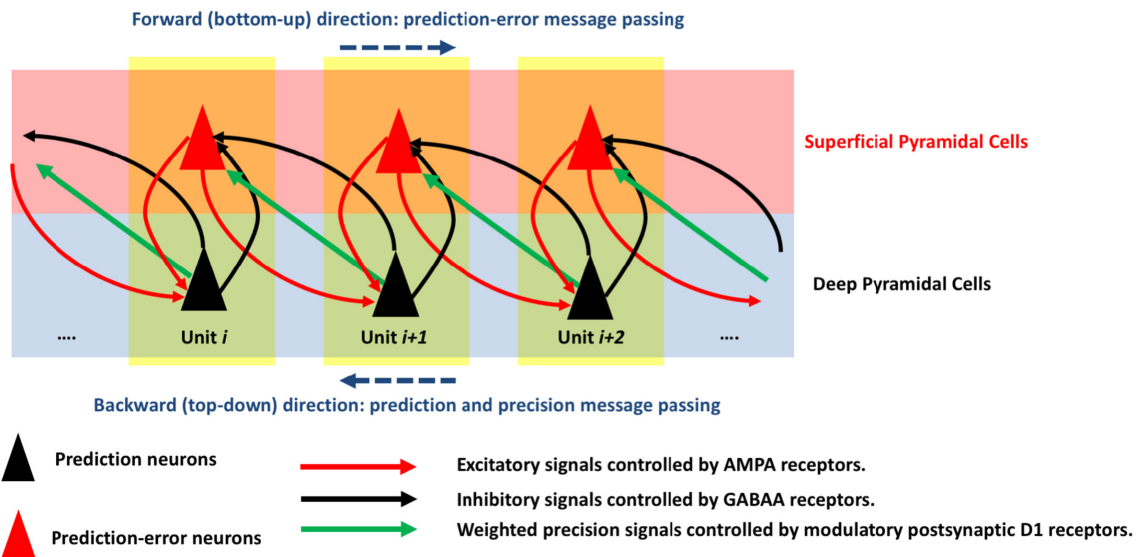


FIGURE 2.3 – Connectivité effective et prédiction (Omidvarnia et al., 2017). Chaque rectangle jaune représente une colonne corticale dont la propriété est le codage cortical prédictif. Les neurones pyramidaux sont divisés en deux classes : de prédiction (triangles noirs) et de prédiction de l'erreur (triangles rouges) respectivement situés dans les couches supra et infra-granulaires corticales. Le **codage prédictif** est implémenté selon un schéma hiérarchisé : des connexions neuronales de haut en bas (flèches noires) transmettent la prédiction des hauts niveaux vers les bas niveaux de traitement de l'information. Les connexions de bas en haut (flèches rouges) transmettent la prédiction de l'erreur dans la direction opposée. Le terme prédiction de l'erreur se rapporte ici à la précision pondérée de la différence entre l'anticipation (expectation) et la prédiction (prediction) à l'échelle de chaque colonne corticale. Les précisions pondérées (flèches vertes) sont contrôlées par neuromodulation post-synaptique (dans cet exemple via les récepteurs D1 dopaminergiques). AMPA : récepteurs au glutamate. GABA A : récepteurs gabaergique de type A. Ce schéma illustre, à l'échelle cellulaire, la connectivité intrinsèque (intra colonne corticale) et extrinsèque (extra colonne corticales) et illustre aussi la connectivité fonctionnelle à l'échelle macroscopique (entre aires cérébrales) (flèches horizontales en pointillé bleues).

2.1.2.2 Physiologie

L'intégration de multiples activités neuronales spécialisées et distribuées est rendue possible par leur synchronisation à haute fréquence. Si bien que la **cohérence temporelle entre assemblées neuronales** unifierait les multiples modalités d'une perception consciente (binding problem) (Laureys et al., 2015). Ainsi la coïncidence de la fréquence de décharge à 40Hz des noyaux thalamiques intra-laminaires avec celle des noyaux thalamiques sensorimoteurs spécifiques permettrait la perception consciente (Llinas and Steriade, 2006). Et en effet, chez le macaque anesthésié la stimulation électrique du thalamus centrolatéral induit l'éveil et la conscience. Les mesures par microélectrodes intracérébrales montrent que la stimulation active des boucles ré-entrantes thalamo-corticales (entre thalamus et couches profondes du cortex) et intra corticales (colonnes corticales) dans des bandes de fréquences α et γ (Redinbaugh et al., 2020). En électrophysiologie intra corticale humaine (études menées chez le sujet épileptique à crâne ouvert avant procédure de cortectomie), on constate que le **réseau TPN** s'active lors de **la perception consciente** d'un stimulus selon un schéma réverbérant : l'activation fugace des aires sensorielles primaires est suivie de l'activation des aires plurimodales pariéto-temporales puis du cortex préfrontal ('de bas en haut'). A partir du moment où le cortex préfrontal est actif, les aires perceptuelles initialement impliquées se trouvent réactivées ('de haut en bas'), l'ensemble de ces phénomènes a une cinétique de l'ordre de quelques centaines de millisecondes (Gaillard et al., 2009; Dehaene and Changeux, 2011b). Cet embrasement est caractérisé par plusieurs modifications de la puissance du signal EEG telles qu'une augmentation de la synchronie cortico-corticale à longue distance dans la bande de fréquence beta (13-30 Hz). Ainsi à partir de la rapportabilité d'une expérience subjective et de l'enregistrement intra-crânien des potentiels post-synaptiques de champ locaux, les **signatures neurophysiologiques de la perception consciente d'un stimulus** visuel ont pu être décrites (Gaillard et al., 2009).

La dimension subjective de la perception consciente a été explorée en magnétoencéphalographie par l'équipe de Catherine Tallon Baudry. Leur publication est intitulée "les fluctuations spontanées de la réponse cérébrale aux battements cardiaques prédisent la détection d'un stimulus visuel"(Park et al., 2014). Dans cette expérience, lorsque les réponses neuronales aux stimuli endogènes (constitués ici par les battements cardiaques) étaient plus amples que la moyenne (dans le gyrus cingulaire antérieur, la partie ventromédiale du cortex préfrontal et la partie inférieure du lobule pariétal droit), la détection du stimulus visuel qui suivait était plus fréquente. Les auteurs interprètent ces données ainsi : une pré-activation de la matrice neuronale de la subjectivité (le DMN), combinée à la perception sensorielle consciente, sous-tend l'expérience subjective du 'j'ai perçu le stimulus' (Park et al., 2014). **La conscience de soi serait ainsi intégrée au sein du DMN** à partir des afférences neuronales viscérales (Qin and Northoff, 2011). Le fait que le clignement spontané des yeux (ce que nous faisons toutes les 3 secondes) active le precuneus suggère aussi le rôle intégratif du DMN entre conscience du soi et de l'environnement (Liu et al., 2017a).

Dans notre étude de neuro-imagerie fonctionnelle auprès de patients ayant subi un coma traumatique, nous considérons la conscience comme une propriété émergente d'un système complexe constitué par l'interaction de multiples assemblées neuronales.

2.2 Le coma

Le coma est un état clinique d'abolition de la vigilance non réversible sous l'effet de stimulation. Le coma est secondaire à une défaillance du système réticulé activateur ascendant, soit directe, soit par interruption de ses efférences, soit encore par dysfonctionnement de ses cibles d'activation corticales (Plum and Posner, 1972).

2.2.1 Physiopathologie

Le coma induit pharmacologiquement

Les récepteurs N-Methyl-D-Asparate (NMDA), activés en particulier par le neurotransmetteur excitateur glutamate, sont densément exprimés sur la surface des dendrites des *neurones pyramidaux*. De nombreux agents anesthésiants sont des antagonistes puissants des récepteurs NMDA et inhibent donc l'activité émise par les cellules pyramidales responsables de la connectivité cortico-corticale à longue distance. Chez l'homme, la perte de connaissance induite par une anesthésie serait la conséquence d'une perte de connectivité fonctionnelle effective des aires corticales hétéromodales frontales vers les aires hétéromodales pariétales d'une part et de ces aires hétéromodales vers les aires sensorielles primaires d'autre part (Hudetz and Mashour, 2016). Ces données neurophysiologiques (perte d'activation hiérarchique 'de haut en bas' sous anesthésie) sont convergentes avec la théorie de la prédiction comme élément clé de la perception consciente (Meyer, 2015). Toujours est-il que **la connectivité fonctionnelle intrinsèque du DMN diminue sous anesthésie générale** (Greicius et al., 2008). Néanmoins, l'étude de la connectivité fonctionnelle effective sous sédation par propofol met aussi en évidence une perte spécifique de connectivité du globus pallidus vers un hub du DMN : la partie ventrale du gyrus cingulaire postérieur (Crone et al., 2017). Aussi, l'altération de la connectivité du putamen vers les autres régions cérébrales est rapportée comme *primum movens* sous propofol, la connectivité thalamo-corticale restant elle relativement préservée au début de l'anesthésie (Mhuirheartaigh et al., 2010). Par ailleurs, il est intéressant de noter que, dans la perte de connaissance induite par une crise d'épilepsie temporale partielle complexe, un hypermétabolisme du thalamus médiodorsal est associé à la chute du métabolisme des aires hétéromodales frontopariétales (mesure en tomographie par émission monophotonique). Les auteurs font l'hypothèse d'une inhibition du système réticulé activateur ascendant par la décharge du foyer temporal interne lors de sa bilatéralisation (Blumenfeld et al., 2004).

Le coma lésionnel traumatique

La perte de connaissance secondaire à un **traumatisme crânien (TC)** peut être rapidement réversible en cas de commotion cérébrale ou bien se prolonger d'un coma

lorsque les forces d'accélération-décélération créent des lésions axonales diffuses ou des contusions cérébrales comprimant directement ou indirectement les structures de l'éveil. Les hématomes intracrâniens nécessitent une intervention neurochirurgicale urgente car ils sont pourvoyeurs d'hypertension intracrânienne et peuvent aboutir rapidement à la mort encéphalique. Si le traumatisé crânien est pris en charge médicalement pour le support de ses fonctions vitales, le coma est un état transitoire réversible en 2 à 3 semaines au plus. Cela grâce au haut degré de résilience du système réticulé activateur ascendant pourvu de multiples redondances (Snider et al., 2019). Toutefois les enjeux de la neuro-réanimation en phase aiguë du traumatisme crânien grave sont complexes. Ils visent à réduire la mortalité en phase aiguë et la perte fonctionnelle à long terme. La lutte contre l'ischémie tissulaire est l'axe central. Très schématiquement, les thérapeutiques consistent à maintenir la perfusion cérébrale en contrôlant la pression intracrânienne avec des soins allant de la ventilation assistée contrôlée sous sédation à la thérapie hyperosmolaire voire la craniectomie décompressive (Stocchetti et al., 2017).

2.2.2 Diagnostic

En clinique le coma désigne une perte de connaissance de plus d'une heure. L'échelle de Glasgow permet d'en coter la profondeur, d'une absence totale de réactivité à la seule la réactivité nociceptive aux stimulations (confère chapitre annexe)(Teasdale and Jennett, 1974). L'échelle de Liège complète l'évaluation de la réactivité par une exploration des réflexes du tronc cérébral à l'étage céphalique (confère annexe). L'usage de l'échelle comportementale FOUR (full outline of unresponsivness) plutôt que celle de Glasgow est recommandée pour l'examen du comateux en soins intensifs (confère chapitre annexes)(Kondziella et al., 2020). En effet la FOUR complète l'évaluation de l'éveil comportemental par l'analyse de trois éléments sémiologiques. Le comportement oculaire (ce qui permet de détecter la présence d'une poursuite visuelle), l'étude de la fonction ventilatoire et celle de certains réflexes crâniens (ce qui donne une estimation de la souffrance du tronc cérébral).

Diagnostic différentiel avec la mort encéphalique (Wijdicks et al., 2010) Ce diagnostic est retenu quand tout signe de fonctionnement des hémisphères cérébraux et du tronc cérébral fait défaut de façon durable, et lorsque l'on est certain que cette abolition de la fonction cérébrale est d'origine lésionnelle et non pas toxique ou métabolique. Les critères suivants doivent être réunis :

- Coma aréactif, absence de respiration spontanée, absence de réflexes du tronc cérébral
- Absence d'hypothermie inférieure à 32 degré et absence d'intoxication
- Deux électroencéphalogrammes nuls et aréactifs effectués à un intervalle minimal de 4 h, réalisés avec amplification maximale sur une durée d'enregistrement de 30 minutes. Ou bien un angio-scanner objectivant un arrêt circulatoire cérébral.

La mort encéphalique peut donner lieu à un prélèvement pour don d'organe selon la procédure dite de Maastricht IV(Nationale, 2005).

Diagnostic différentiel avec le locked in syndrome (LIS) (Cardwell, 2013)
Le syndrome de dé-efférentation motrice ou locked-in syndrome est lié à un infarctus protubérantiel bilatéral entraînant une lésion des faisceaux pyramidaux et géniculés. Le tableau clinique associe une quadriplégie avec diplégie faciale, paralysie labio-glosso-laryngo-pharyngée et paralysie de la latéralité du regard mais une conservation des mouvements de verticalité des yeux (épargne de la partie haute du tronc cérébral). La vigilance et la conscience sont normales par intégrité des hémisphères cérébraux et de la partie rostrale mésodiencephalique. Il est possible de communiquer avec le patient en établissant un code par mouvements de verticalité des yeux sauf dans les cas de LIS complet où l'atteinte mésencéphalique induit une perte de possibilité de code oculo-palpébral. Dans ce cas le développement expérimental d'interfaces cerveau-machine est l'unique espoir en l'absence de récupération neurologique (Vansteensel and Jarosiewicz, 2020).

2.2.3 Pronostic

Dans le cas du traumatisme crânien grave, 63% des décès survenant en soins intensifs sont secondaires à un arrêt des thérapeutiques actives du fait d'un pronostic vital engagé à court terme ou d'un pronostic fonctionnel jugé catastrophique (Leblanc et al., 2018; Stretti et al., 2018). Le **risque de prophétie auto-réalisatrice** existe lorsque l'examineur et le thérapeute sont la même personne (ou la même équipe). En effet, un examen clinique pauvre peut conduire à une prise en charge médicale sous-maximale induisant de fait un mauvais pronostic (décision de limitation et arrêt des thérapeutiques actives ou LATA). Pour cette raison il est recommandé de se donner du temps et, sur un plan légal, un avis extérieur à l'équipe de réanimation doit être sollicité avant un arrêt thérapeutique (article R.4127-37-2 du code de la santé publique). Il convient même dans certaines situations équivoques de solliciter un avis hors centre afin de contrer le biais de filière. Cela dit, pour des raisons éthiques et également médico-économiques, il est nécessaire de pronostiquer aussi rapidement que possible l'issue fonctionnelle du malade comateux. Ici le risque implicite est celui des biais psychosociaux (culture, religion et expérience clinique antérieure du médecin) et des fausses croyances en terme de certitude pronostique. Autant de biais cognitifs à contrer par une approche pluridisciplinaire éclairée (Curlin et al., 2008; Wiegand et al., 2019; Rohaut and Claassen, 2018)(Lazaridis, 2019).

L'échelle du devenir fonctionnel de Glasgow (Glasgow outcome scale (GOS)) catégorise **la récupération fonctionnelle à 6 mois du TCG** de 5 (pas de handicap) à 1 (décès). De façon plus binaire, il existe un consensus pour considérer comme un bon devenir fonctionnel l'absence de handicap ou un handicap modéré compatible avec une autonomie dans les actes de la vie quotidienne à domicile. A l'inverse, dès que le handicap impose la vie en institution, à fortiori s'il existe un ECA chronique, le devenir fonctionnel est jugé défavorable.

Variables pronostiques cliniques

Le modèle pronostique IMPACT (International Mission for Prognosis and Analysis of Clinical Trials in TBI) est validé mais reste insuffisant à l'échelle individuelle

(Lingsma et al., 2010). Ses variables prédictives les plus robustes pour le devenir fonctionnel à 6 mois sont le score moteur de profondeur du coma de Glasgow (cf chapitre annexe), la réactivité pupillaire et l'âge du patient (Marmarou et al., 2007). Les données scanographiques cérébrales, les données biologiques sanguines relatives à l'hémostase et à l'hématose initiales ainsi que l'état hémodynamique du blessé constituent des variables indépendantes qui incrémentent la valeur pronostique du score clinique (Murray et al., 2007). Il est important de noter que l'âge du patient perd de sa valeur pronostique pour les sujets de plus de 65 ans et que le score de coma de Glasgow est faussé en cas de polytraumatisme grave (Salottolo et al., 2014) (Huang et al., 2019).

Variables pronostiques de neuro-imagerie

Le scanner de perfusion cérébral, réalisé à l'admission à l'hôpital, peut prédire la mortalité dans les 48 premières heures (Shankar et al., 2020). Mais le scanner cérébral ne permet pas d'émettre un pronostic fonctionnel. Ainsi la présence de micro-hémorragies parenchymateuses évocatrices de lésions axonales diffuses (LAD) ne constitue pas en soit un facteur de mauvais pronostic (Henninger et al., 2018). L'IRM cérébrale structurale (T1, T2*, FLAIR, diffusion, SWI) a une valeur indicative lorsqu'elle confirme la présence de lésions sévères corrélées à un mauvais devenir fonctionnel. Il s'agit des LAD, en particulier les lésions axiales touchant le corps calleux, le diencephale ou le tronc cérébral à sa partie postéro-supérieure (Weiss et al., 2007). En effet l'analyse IRM en phase aiguë du TCG met en évidence la fréquence élevée des lésions du corps calleux et de la partie dorso-latérale du tronc cérébral chez les sujets qui resteront en éveil non répondant un an après le coma. A noter que dans cette étude, l'âge, le score de Glasgow et la réactivité pupillaire ne permettaient pas de prédire l'éveil relationnel à 1 an (Kampfl et al., 1998). Le fait que les LAD touchent ou non le système réticulé activateur ascendant semble plus informatif que leur volume pour le pronostic fonctionnel (Izzy et al., 2017). Toutefois il existe des contre exemples de bonne récupération fonctionnelle malgré la présence de LAD étendues, incluant le tronc cérébral (Edlow et al., 2013). L'analyse métabolique du tronc cérébral par spectro-IRM permet d'y détecter les conséquences tissulaires d'une dysfonction mitochondriale là même où aucune lésion anatomique n'est identifiée (Carpentier et al., 2006). Ces altérations métaboliques, au sein de structures profondes du cerveau, ont une valeur prédictive pour le devenir fonctionnel (Stovell et al., 2020). La neuropronostication du coma traumatique serait améliorée par l'évaluation quantitative de la substance blanche en séquence DTI. Cette mesure IRM s'est avérée plus précise que le modèle IMPACT (comprenant des variables cliniques, scanographiques et biologiques) dans une étude multicentrique portant sur une centaine de patients TCG (Galanaud et al., 2012). L'IRMf en condition de repos du patient comateux non sédaté a également une valeur pronostique. Au stade de coma, la force de la connectivité fonctionnelle entre certaines zones du cortex postéromédial et le cortex préfrontal mésial est globalement corrélée au niveau de conscience 3 mois plus tard (Silva et al., 2015) (Malagurski et al., 2017). L'analyse combinée de la connectivité fonctionnelle et structurale de l'axe antéro-postérieur du DMN augmente cette valeur pronostique (Peran et al., 2020).

Variables pronostiques neurophysiologiques

Globalement, nous pouvons noter que l'altération des potentiels évoqués auditifs et somesthésiques précoces de patients sédatisés (incluant des sujets non cérébrolésés et des cérébrolésés d'étiologie traumatique ou non) prédit la mortalité en unité de soins intensifs (Azabou et al., 2017). Pour cette même population de patient, l'enregistrement EEG continu de 48h s'avère utile pour le dépistage de crises d'épilepsie infra-cliniques mais non supérieur à l'EEG de courte durée pour prédire la mortalité à 6 mois (Rossetti et al., 2020). Si l'apport pronostique des explorations neurophysiologiques (EEG et potentiels évoqués) est clairement établi dans le coma anoxique, il n'en est pas de même en cas de coma traumatique (Andre-Obadia et al., 2018). Ainsi l'absence de réponse évoquée corticale somesthésique n'a qu'une valeur prédictive négative faible pour l'éveil relationnel (Luauté et al., 2012). En revanche, la présence de potentiels évoqués cognitifs chez un traumatisé crânien comateux indique que celui-ci est engagé dans un processus d'éveil relationnel, autrement dit qu'il devrait accéder, au moins, à un état de conscience minimale (Fischer et al., 2004).

2.3 Les états de conscience altérée (ECA)

Les ECA recouvrent deux entités nosologiques distinctes : **l'état d'éveil non répondant (ENR)** anciennement dénommé état végétatif et **l'état de conscience minimale (ECM)** (ou état pauci-relationnel). Les ECA peuvent être secondaires à un coma traumatique ou vasculaire (anoxo-ischémique ou après accident ischémique ou hémorragique cérébro-méningé). Leur diagnostic et leur pronostic sont actuellement grevés d'une grande incertitude. Dans le contexte clinique de l'éveil de coma, le patient est considéré conscient lorsqu'il émerge de l'ECM (confère paragraphes ci-après).

2.3.1 Physiopathologie

Il n'existe pas de modèle pré-clinique validé, animal ou de réseaux de neurones artificiels, d'altération et de restauration de la conscience humaine. L'étude longitudinale des ECA lésionnels lors de leur récupération fonctionnelle constitue une approche translationnelle complémentaire à l'étude d'autres états de conscience modifiés tels que la sédation ou le sommeil.

Le *diaschisis* désigne une dépression fonctionnelle dans une zone cérébrale indemne de lésion anatomique. Ce phénomène est le résultat d'une dé-afférentation d'une zone saine fonctionnellement connectée à une zone lésée. Il se traduit par une réduction de l'afflux sanguin régional, de l'activité métabolique et de l'activité électrique locale, à distance de la lésion (von Monakow, 1914). **La déconnexion cortico-corticale et thalamo-corticale (en particulier avec le precuneus) est l'hypothèse étiopathogénique avancée pour expliquer l'altération de la conscience malgré la restauration de la vigilance après coma (Laureys et al., 1999b,a, 2000).** Ainsi, il y a 20 ans, Laureys et al. ont été les premiers à

décrire une perte de connectivité fonctionnelle effective fronto-pariétale (entre aires hétéromodales) dans l'ENR (Laureys et al., 1999a). La même équipe a documenté la déconnexion fonctionnelle entre thalamus intralaminaire et gyrus cingulaire antérieur et sa réversibilité lors de la restauration de la conscience après ENR (Laureys et al., 2000). Les auteurs ont également démontré que l'hypométabolisme cortical pariéto-occipital de l'ENR était suivi d'une restauration subtotale de l'activité métabolique pariétale (dont le precuneus) lors de la restauration de la conscience. A noter que le métabolisme global s'avérait conservé quel que soit l'état de conscience du cas étudié, confortant l'hypothèse d'une redistribution régionale métabolique comme corrélat anatomo-fonctionnel de la conscience (Laureys et al., 1999b).

Une relation linéaire est décrite entre restauration de la conscience et du *cycle veille sommeil* après TCG récent (Duclos et al., 2017a,b). Pour autant au plan chrono-biologique il existerait peu de différence entre traumatisés crâniens et sujets non cérébrólésés pendant leur séjour en soins intensifs (sécrétions circadiennes de cortisol et de mélatonine) (Duclos et al., 2020). En phase chronique, les patients ENR auraient moins de sommeil à onde lente que les patients ECM voire pas du tout de figure physiologique du sommeil, tandis que les patients ECM auraient une préservation d'au moins quelques éléments EEG physiologiques de sommeil (Sebastian et al., 2018).

La restauration de la conscience après coma lésionnel est modélisée dans le concept de circuit médial (the meso-circuit hypothesis) (Schiff, 2016), confère figure 2.4. Le coma serait la conséquence d'une déafférentation thalamo-corticale étendue mais de façon plus massive entre le thalamus centro-médian et le complexe préfronto-striatal (forebrain). Dans ce modèle, il existerait un déséquilibre fonctionnel entre le globus pallidus et le thalamus central responsable d'une inhibition fonctionnelle des afférences thalamo-corticales et thalamo-striatales excitatrices (Fridman et al., 2014). La réversibilité de cette déafférentation fonctionnelle autoriserait la restauration de la conscience. C'est du moins ce qu'a suggéré en 2007 l'effet de la stimulation cérébrale bithalamique excitatrice d'un cas d'ECM post-traumatique. En effet, la stimulation thalamique centrale produisait l'émergence instantanée d'ECM (Schiff et al., 2007). Cela expliquerait aussi l'effet paradoxal du zolpidem, un agoniste des récepteurs GABA de type A. Dans un cas étudié en cross over versus placebo, le zolpidem induisait l'émergence d'ECA d'un sujet en ECM post-anoxique tout en réversant son hypométabolisme préfrontal bilatéral (Brefel-Courbon et al., 2007). Enfin, un déficit dopaminergique pré-synaptique striatal est décrit dans les ECA post-traumatiques, l'apport exogène de Ldopa permettant de suppléer cette perte lésionnelle et d'améliorer le niveau de conscience des patients (Fridman et al., 2019).

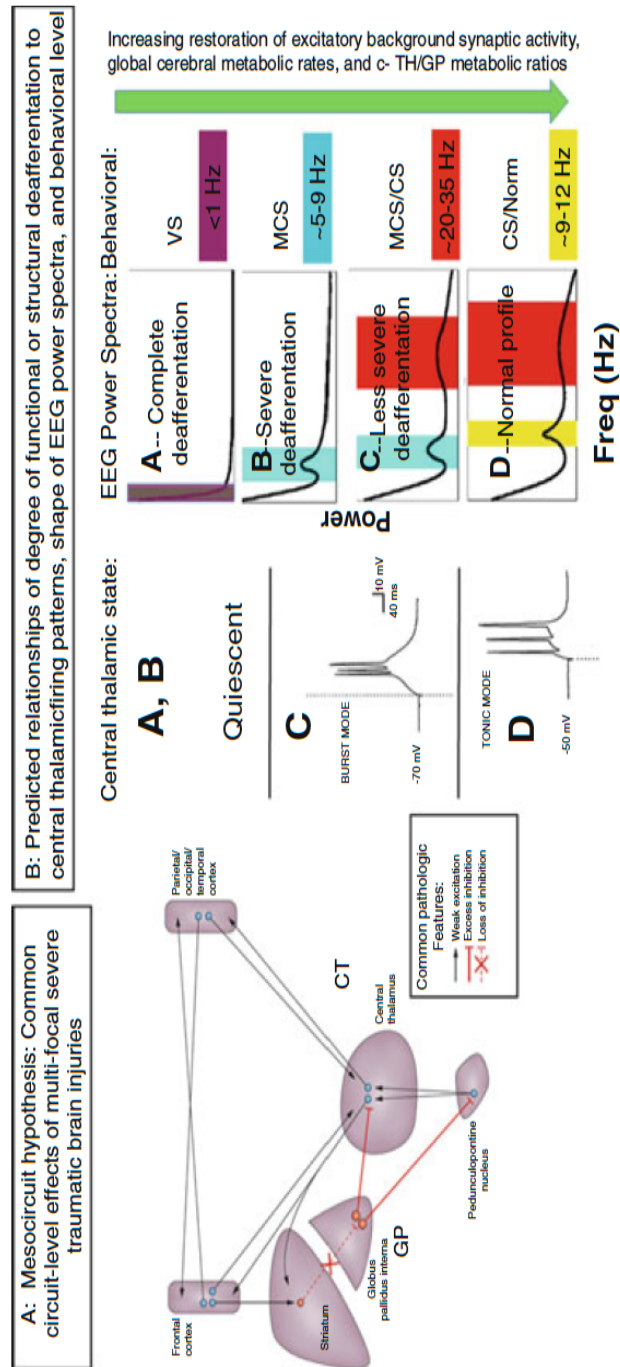


FIGURE 2.4 – Hypothèse du circuit médial (Schiff, 2016). Légende : *Panel A* : Réduction des afférences thalamocorticales et thalamostriatales du fait des lésions disséminées sous corticales et thalamiques post traumatiques. *Panel B* : Relation prédite par le modèle entre le degré de déafférentation thalamo-corticale et thalamostriatale, l'activité neuronale du thalamus central et le tracé EEG cortical. CT : central thalamus. GP : globus pallidus. VS : végétative state, MCS : minimally conscious state, CS : conscious state, Norm : sujets normaux (indemnes de lésions cérébrales).

2.3.2 Diagnostic

Le diagnostic clinique d'ENR a été défini en 2003 : le patient ayant subi une agression cérébrale présente des cycles d'ouverture et fermeture des yeux mimant un cycle veille-sommeil dépourvu d'architecture nyctémérale (Royal College of Physicians, 2003; Wisłowska et al., 2017). Les fonctions du tronc cérébral et de l'hypothalamus sont préservées (fonction respiratoire, circulatoire, thermorégulation, etc) et le patient présente nécessairement les conditions suivantes : absence de réponse d'allure intentionnelle ou consciente à une stimulation visuelle, auditive, tactile ou nociceptive quelle qu'elle soit, aucune preuve de compréhension du langage et aucune expression signifiante. Le pronostic de l'ENR se détériore avec le temps et est considéré chronique au delà de 6 mois d'évolution (Giacino et al., 2018).

Le diagnostic clinique d'ECM requiert une ou plusieurs des conditions suivantes : réalisation d'une commande motrice simple, réponse oui/non, verbale ou gestuelle à plusieurs questions (que ces réponses soient appropriées ou non), verbalisation intelligible, comportement intentionnel (déterminé) incluant des mouvements ou des comportements affectifs survenant de façon contingente à un stimulus environnemental spécifique et non pas dus à une activité réflexe. Par exemple une poursuite visuelle lorsque l'examineur se déplace dans la pièce ou un sourire à une plaisanterie sont considérés comme appropriés (Giacino et al., 2002). La présence d'une réponse motrice aux ordres simples, témoin de la préservation partielle du langage, différencie les ECM "plus" et ECM "moins" (Thibaut et al., 2020). L'ECM est un état clinique fluctuant. Son pronostic est meilleur que celui de l'ENR et dépend de l'étiologie de l'agression cérébrale (Luauté et al., 2010). En routine clinique, le diagnostic différentiel entre ENR et ECM serait erroné dans près d'un cas sur deux (Schnakers et al., 2009). Cela incite à réaliser des évaluations cliniques spécialisées et répétées à l'aide d'échelles neuro-comportementales standardisées.

L'échelle de récupération du coma révisée ou Coma Recovery Scale-revised scale (CRS-R), construite pour évaluer la réactivité comportementale et recommandée par les sociétés savantes, constitue depuis 10 ans le *gold standard clinique du diagnostic du niveau de conscience après coma lésionnel* (Giacino et al., 2004; American Congress of Rehabilitation Medicine et al., 2010). La CRS-R comporte 29 items organisés de façon hiérarchique au sein de 6 sous-échelles évaluant les aspects comportementaux auditifs, visuels, moteurs, oromoteurs, de communication et d'éveil (confère chapitre annexe pour une description détaillée). Elle est validée en français (Schnakers et al., 2008b). La cotation est basée sur la présence ou l'absence de réponses comportementales spécifiques à des stimulations sensorielles administrées de façon standardisée. Un score total CRS-R inférieur à 8/23 permet de classer les patients ENR (versus ECM) avec une précision acceptable mais n'exclut pas une *sous-évaluation du niveau de conscience* (Bodien et al., 2016). A noter que la présence d'une fixation visuelle selon la CRS-R classe le patient en ECM et que cela est discutable. En effet, des données de neuro-imagerie fonctionnelle ne montrent aucune activité métabolique corticale hétéromodale significative en lien avec ce comportement oculomoteur. Autrement dit *l'item de fixation visuelle*

surévaluerait le niveau de conscience du patient (Bruno et al., 2010). A l'inverse très récemment l'équipe de Lionel Naccache a démontré que l'épuisement du réflexe de clignement au bruit constitue un comportement moteur médié par le cortex discriminant les patients ECM versus ENR, sur la base de l'intégrité fonctionnelle corticale hétéromodale frontopariétale et du devenir fonctionnel à 6 mois de l'évaluation (Hermann et al., 2020b). Ce signe clinique n'est pas exploré avec l'échelle CRS-R. De même un *nouveau signe clinique fiable*, le "reniflement" automatique à la présentation de stimuli olfactifs (sniff test) est systématiquement associé à la présence de signe de conscience, au moins minimale, lorsque les structures nerveuses olfactives sont intègres (Arzi et al., 2020). L'émergence d'ECA est définie de façon qualitative par la CRS-R puisque l'observation reproductible d'au moins un des deux comportements suivants est nécessaire et suffisante : une communication fonctionnelle (des réponses "oui/non" verbales ou non verbales adaptées à 6 questions élémentaires) et/ou l'utilisation fonctionnelle de deux objets de la vie quotidienne (Giacino et al., 2004). Là encore, le risque de faux négatif est notable puisqu'un patient aphasique et apraxique, mais conscient, est susceptible d'échouer aux deux tests. La fiabilité diagnostique de la CRS-R requiert au moins 5 passations en 15 jours par différents examinateurs entraînés (Wannez et al., 2017). Cette fiabilité reste insuffisante, comme l'illustre le *syndrome de dissociation cognitivo-motrice (covert consciousness)*. Ce concept récent témoigne d'une discordance entre un état clinique apparent d'ENR et des explorations neuro-fonctionnelles en faveur de processus neuronaux conscients (Claassen et al., 2019; Schiff, 2015; Cruse et al., 2012).

Du fait des limites de l'évaluation comportementale standardisée, les sociétés savantes recommandent, depuis 2018, d'étayer le diagnostic clinique de la conscience par des explorations multimodales de neurophysiologie et de neuro-imagerie fonctionnelle (Kondziella et al., 2020; Giacino et al., 2018; Naccache, 2018). La figure 2.5 résume ces deux approches diagnostiques devenant complémentaires.

Dans notre étude la 1ère évaluation, clinique et par IRMf, est réalisée lorsque le patient est médicalement sortant de réanimation ce qui correspond habituellement à 1 mois après TCG.

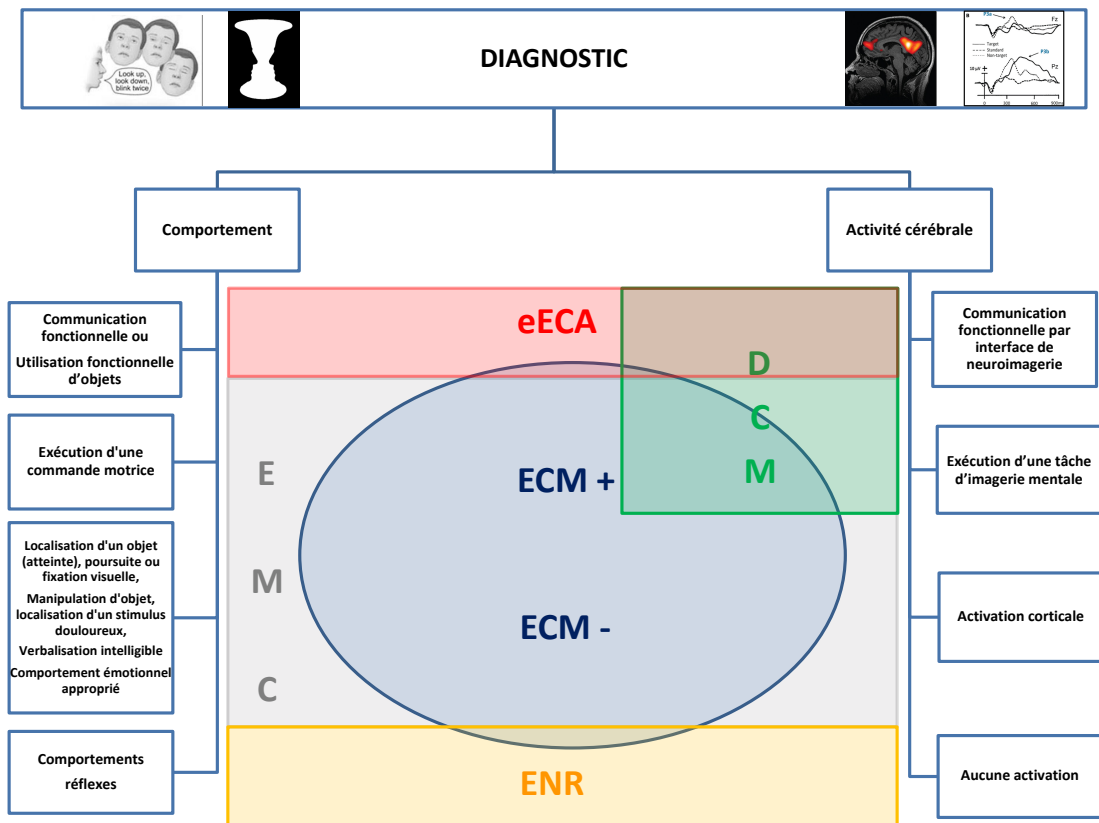


FIGURE 2.5 – Diagnostics des états de conscience altérée. eECA : émergence d'état de conscience altérée, ECM+ : état de conscience minimale plus, ECM- : état de conscience minimale moins, ENR : éveil non ré pondant, DCM : dissociation cognitivo-motrice, EMC : état médié par le cortex

2.3.3 Prise en charge médicale

Initier la neuro-rééducation en unité de soin intensif est une pratique de soin classique qui, adaptée aux capacités fonctionnelles du patient, s'avère bénéfique pour l'autonomie récupérée à la sortie de l'hôpital (Schaller et al., 2019). Concrètement il s'agit, dès la phase d'éveil de coma, de stimuler la communication et la déglutition, de mobiliser aussi activement que possible les personnes (installation au fauteuil, entretien musculaire sur cycloergomètres), puis, dès que les progrès fonctionnels le permettent, de travailler la préhension et le ré-entraînement la marche.

Les patients ECA admis en neuro-réhabilitation post réanimation nécessitent un suivi médical rapproché pour la prévention et le traitement des complications médicales fréquentes au cours des 6 premiers mois d'évolution (Estraneo et al., 2018). Ces complications surviennent en effet dans 70% des cas, sont typiquement respiratoires et/ou musculosquelettiques et ont un caractère de gravité (justifient en elles-même une hospitalisation). Dans certains cas comme l'épilepsie, leur impact négatif sur le pronostic fonctionnel est décrit.

Des recommandations nord américaines ont été éditées en 2020 pour le parcours de soin des patients en ECA (Giacino et al., 2020). Il est intéressant de noter qu'en France, dès 2001, un groupe d'experts régional rhône-alpin avait établi des recommandations très similaires, à l'échelle nationale, et avait été à l'initiative de la création du premier service de rééducation post-réanimation français, à Saint Etienne, en 2003 (Bérard et al., 2010). Les recommandations internationales préconisent d'évaluer l'état de conscience dans des conditions standardisées, de façon répétée, par une équipe pluridisciplinaire entraînée (médecin, psychologue, psychomotricien, kinésithérapeute, orthophoniste, ergothérapeute), après avoir éliminé tout facteur confondant (hydrocéphalie, épilepsie, infection, spasticité, sédation, nuisance sonore...). Du fait des complications médicales fréquentes et graves, il est recommandé d'établir le service au sein d'un centre hospitalier comportant toutes les spécialités médico-chirurgicales. Ce service doit être situé à proximité immédiate des soins intensifs. Enfin, il est recommandé d'émettre un pronostic auprès des familles de façon intelligible et en transparence quant au degré d'incertitude rencontré au cas par cas.

Aspects éthiques et législatifs

En France, le parcours de soin du TCG est codifié par décret (circulaire DHOS n° 2004-280 du 18 juin 2004 relative à la filière de prise en charge sanitaire, médico-sociale et sociale des traumatisés crâniocérébraux et des traumatisés médullaires). Cette législation garantit au patient un **accès aux soins de rééducation spécialisée** dans les structures sanitaires et médico-sociales adaptées à chaque étape de la récupération fonctionnelle (Pradat-Diehl et al., 2012). La réalité de terrain fait que dans certains cas cet accès au soin est difficile (Jourdan et al., 2013). L'extrême vulnérabilité des patients ECA à toute forme d'abus rend très sensible la question de leurs droits civiques. En particulier celle de leur droit à consentir aux soins ou à participer à un protocole de recherche médicale (Baret et al., 2012). Ainsi, on peut

s'interroger sur les répercussions psychiques, chez les proches, d'une expérimentation par neuro-imagerie fonctionnelle destinée à évaluer le degré de conscience du patient. **Un ECA chronique est une situation de handicap extrême** qui n'engage pas le pronostic vital à court ou moyen terme. Mais cette condition de vie pose la question du droit de la personne concernée à la refuser. La loi Leonetti Clayes 2016-87 du 2 février 2016 concerne les droits des patients en fin de vie. Cette loi constitue néanmoins une avancée dans la prise en charge des patients en ENR chronique. Elle stipule que si la personne est inconsciente la **décision d'arrêt thérapeutique** relève d'une procédure collégiale réglementée. L'alimentation artificielle et l'hydratation constituent des traitements qui peuvent être suspendus, auquel cas des soins palliatifs de confort sont mis en place. Cette loi affirme ainsi le principe d'autonomie du patient, qui sera respecté par la recherche et l'application d'éventuelles directives anticipées, ou à défaut par la recherche, auprès de la personne de confiance ou des proches, d'un témoignage de la **volonté du patient**. Dans ces situations où il est légitime de s'interroger sur le sens du maintien de la vie, une charge émotionnelle pèse sur les familles et les soignants. L'arrêt thérapeutique lui-même expose ceux qui accompagnent une fin de vie à un stress émotionnel (Kitzinger and Kitzinger, 2018).

2.3.4 Devenir fonctionnel

Au-delà de l'étiologie lésionnelle, de l'âge et du score de Glasgow initial, la persistance d'un état de conscience altérée durant plus d'un mois après coma est un facteur pronostique péjoratif pour le devenir fonctionnel à long terme (on PVS, 1994). Cette donnée clinique connue depuis 25 ans reste vraie aujourd'hui : la survie comme la restauration de la conscience à 6 mois dépendent du diagnostic d'état de conscience à 3 mois (Estraneo et al., 2020). Ce pronostic est meilleur en cas d'ECM (vs ENR) objectivé au cours des premières semaines d'évaluation comportementale après TC (Faugeras et al., 2018). La vitesse de la récupération neurologique est également un marqueur pronostique important : les patients TCG ayant amorcé un éveil relationnel avant 7 semaines post-TC ont un meilleur devenir fonctionnel que les autres (Klein et al., 2013). **La transition d'un ENR vers un ECM avant le 6e mois post-traumatique semble critique pour espérer atteindre une autonomie compatible avec un retour à domicile à 2 ans d'évolution** (Nakase-Richardson et al., 2012). L'évolution fonctionnelle péjorative (ECA chronique) devient la règle au delà d'un an (Estraneo et al., 2010). Cela dit, il persiste une possibilité faible mais réelle d'accès tardif à la conscience (au delà d'un an) en cas d'ECM, mais généralement au prix d'un handicap sévère persistant (Luaute et al., 2010). Ainsi le temps passé en ECA et la gravité de l'altération de la conscience constituent des indicateurs sans doute plus forts que l'étiologie. Le TCG est toutefois de meilleur pronostic fonctionnel que l'anoxie cérébrale (on PVS, 1994). L'incidence des ECA chroniques est estimée à 2.6/100 000 habitants/an dans les pays industrialisés (Wade, 2018). La prévalence est estimée entre 2 et 5/100 000 habitants (Wade, 2018) dont 0.2 à 3 voire 6 cas ENR /100 000 habitants (Van Erp et al., 2014; Pisa et al., 2014). Les ECA post-traumatiques constitueraient 22 à 54 % des ECA chroniques (Pisa et al., 2014). D'après une méta-analyse publiée en 2017, la **prévalence des ENR per-**

sistant à 6 mois d'un traumatisme crânien grave serait de 3% des TCG ayant survécu à la phase aiguë et ce chiffre serait stable depuis 40 ans, tous pays confondus (Tang et al., 2017)

Après le TCG, le handicap, ou devenir fonctionnel, peut être évalué par une échelle spécifique comme la DRS *Disability rating scale* (Rappaport et al., 1982). Cette cotation permet de classer le handicap (de extrême à léger ou absent) à partir du niveau de conscience, du niveau d'autonomie et de la réinsertion socio-professionnelle du blessé. L'autonomie fonctionnelle se stabilise au bout d'une année après l'accident (Sigurdardottir et al., 2020). Suite à la restauration de la conscience, ce qui heureusement constitue la très grande majorité des cas, les déficiences les plus fréquemment observées à 1 an du TCG sont les **séquelles cognitivo-comportementales**. Il s'agit surtout de ralentissement de la vitesse de traitement de l'information, de difficultés de concentration, de troubles mnésiques antérogrades, de dépression, de fatigue et d'impulsivité (Rabinowitz and Levin, 2014). Ces déficiences sont la principale source du handicap, dit invisible, du traumatisé crânien, bien que les déficiences motrices et sensorielles soient courantes. A l'échelle d'une décennie d'observation, le handicap invisible complique ou rend impossible le retour à l'emploi dans plus d'un cas sur deux (Ruet et al., 2019). A long terme, l'encéphalopathie traumatique chronique, décrite chez les sujets exposés à de multiples TC (par exemple les boxers professionnels), pourrait aussi compliquer l'évolution d'un TCG unique sous la forme d'une dégradation cognitive secondairement progressive (Aldag et al., 2017)(Iverson et al., 2019).

2.3.5 Thérapies expérimentales

Nous rapportons ici uniquement les thérapies expérimentales qui nous apparaissent les plus probantes dans la littérature.

Agents pharmacologiques

A ce jour, la seule molécule ayant démontré un bénéfice fonctionnel pour la restauration de la conscience des ECA récents post-traumatiques admis en réhabilitation est **l'amantadine** (Giacino et al., 2012). Dans cet essai contrôlé randomisé versus placebo incluant 184 patients en ECA post-traumatique, l'amantadine accélérerait la récupération de la conscience au cours des 4 semaines de traitement. La proportion de patients améliorant significativement leur état de conscience (passage d'ENR à ECM ou d'ECM à conscient) était de 51 % dans le groupe amantadine et 33 % dans le groupe placebo à la 4e semaine de traitement. Le traitement par amantadine était très bien toléré. Schnakers et al. ont rapporté le cas d'un patient resté en ECM 2 ans après anoxie cérébrale (Schnakers et al., 2008a). L'étude était menée selon la méthode expérimentale de cas unique avec un schéma expérimental A-B-A-B permettant de mesurer le niveau de conscience du patient et son métabolisme cérébral avec et sans amantadine. Le score CRS-R total augmentait après 3 semaines de traitement à 200 mg/j de 9 à 12,5 en moyenne, soit un gain de 39 %. Cette

amélioration clinique était corrélée à une augmentation du métabolisme cérébral fronto-pariétal externe mesuré en tomographie par émission de positon marquée au 18 fluoro-deoxyglucose (18-FDG-PETscan). Une régression comportementale et une réduction du métabolisme cérébral des aires sensorimotrices et hétéromodales étaient objectivées après arrêt du traitement. La **L dopa** serait une alternative efficace à l'amantadine lorsque le déficit pré-synaptique dopaminergique striatal rend insuffisante la stimulation post-synaptique directe dans l'ECA post-traumatique (Fridman et al., 2019).

Ce sont possiblement les patients ECM avec une composante de mutisme akinétique qui répondent paradoxalement au **zolpidem** (Arnts et al., 2020). Cet hypnotique (agoniste gabaergique) a montré un effet paradoxal dans des cas d'ECA de cause anoxo-ischémique. L'hypothèse est que le zolpidem inhiberait l'activité du globus pallidus interne, en conséquence cela lèverait l'inhibition exercée par le globus pallidus sur le noyau central du thalamus (Brefel-Courbon et al., 2007; Whyte and Myers, 2009; Bomalaski et al., 2017).

Électrostimulation

La **stimulation transcrânienne par courant direct** (tDCS : transcranial direct stimulation) est une technique de neurostimulation cérébrale non invasive et sûre étudiée dans diverses pathologies dont le traumatisme crânien. Elle requiert l'application d'un courant électrique de faible intensité (habituellement 1 à 2 mA) permettant de moduler l'activité corticale le plus souvent par le biais de deux électrodes placées sur le scalp. La tDCS modifie les potentiels de repos membranaires neuronaux, soit en induisant une hausse de l'excitabilité corticale (dépolariation membranaire), soit en induisant une diminution de l'excitabilité corticale (hyperpolarisation membranaire). Les tDCS anodale ou cathodale sont utilisées respectivement pour augmenter ou diminuer l'excitabilité corticale. Selon le montage et les paramètres de stimulation, la tDCS peut cibler différents réseaux cérébraux, cognitifs ou sensori-moteurs. Le cortex préfrontal dorsolatéral gauche est le site de stimulation excitatrice privilégié et de nombreuses études versus placebo ont mis en évidence son efficacité au plan comportemental et électrophysiologique (Cavinato et al., 2019) (Wu et al., 2019) (Estraneo et al., 2017). Toutefois seule l'étude récente de Hermann et al. a permis de documenter, en EEG haute densité, l'effet comportemental immédiat et intensité de stimulation-dépendant d'une stimulation unique préfrontale gauche sur la connectivité fonctionnelle cortico-corticale à longue distance de patients ECA (Hermann et al., 2020a).

La **stimulation électrique du nerf vague** a été appliquée à un cas ENR chronique (15 ans après TCG). Un faible courant de stimulation (1,5 mA) induisait une progression comportementale (transition en ECM). Cette amélioration clinique était corrélée à une modification du métabolisme frontopariétal et thalamique (18FDG PETscan) ainsi que de la connectivité fonctionnelle pariétale (EEG) (Corazzol et al., 2017).

Les premières expériences de **stimulation cérébrale profonde** menées dans le but de favoriser l'éveil relationnel ont été réalisées au début des années 1990 de façon simultanée en France et au Japon (Cohadon and Richer, 1993; Tsubokawa et al., 1990). Il s'agissait de stimulation du tronc cérébral visant la formation réticulée. Sans surprise pour un lecteur d'aujourd'hui, seul l'éveil cortical (vigilance) se trouvait amélioré par la stimulation. L'étude de Schiff et al. parue dans Nature en 2007 a permis d'établir la faisabilité et l'efficacité clinique d'une stimulation électrique bithalamique continue à haute fréquence, dans un cas ECM chronique post-traumatique. Le protocole mené en cross over et en double aveugle a montré une différence significative sur les scores CRS-R avec ou sans stimulation, permettant d'observer une émergence d'ECM sous stimulation, réversible à l'arrêt (Schiff et al., 2007). L'équipe de Jean-Jacques Lemaire a exploré l'effet d'une stimulation bi-thalamo-pallidale à basse fréquence, selon un design proche de Schiff et col., auprès de 5 sujets ECA chroniques. Deux patients ont été répondeurs (un ENR et un ECM post-traumatiques) sans toutefois émerger de l'ECA. L'activité métabolique intra DMN augmentait sous stimulation (Lemaire et al., 2018). D'autres travaux non rapportés ici confirment la faisabilité de la stimulation cérébrale profonde dans l'ECA, néanmoins il n'y a pas assez d'étude randomisée contrôlée pour en préciser les modalités en terme de site d'implantation et de type de stimulation (Rezaei Haddad et al., 2019).

2.4 ECA : données neurophysiologiques expérimentales

2.4.1 Électrophysiologie

2.4.1.1 Potentiels évoqués cognitifs

Le **paradigme auditif de tâche passive "odd ball"** que l'on peut traduire par "insolite" fait référence. Le sujet écoute des sons émis de façon répétitive (en tonalité ou en fréquence), ce qui produit une réponse évoquée cérébrale monotone, recueillie en EEG. Dans cette série de sons réguliers, d'autres sons sont interposés de façon aléatoire, ils opèrent comme des stimuli déviants car ils sont rares et présentent une fréquence et/ou une tonalité différente. La négativité de discordance (miss-match negativity (MMN)) est la réponse cérébrale enregistrée 150 ms en moyenne après le stimulus déviant. La MMN est recueillie lorsque les processus attentionnels de 'bas en haut', c'est à dire automatiques, émergent. La MMN ne signe donc pas une perception consciente du stimulus (Chennu and Bekinschtein, 2012). *Toutefois la présence d'une réponse MMN dans l'ENR prédirait une transition vers l'ECM* (Wijnen et al., 2007). L'onde P300 survient 250 ms après le stimulus déviant et témoigne, dans sa composante tardive (dite P3b), d'un processus attentionnel de 'haut en bas' orienté vers la tâche, processus attentionnel nécessaire à la perception consciente du stimulus (Chennu and Bekinschtein, 2012). L'onde P300 (composante P3b) est renforcée dans un **paradigme auditif de tâche active** où le sujet a pour

consigne de décompter le nombre d'occurrence du stimulus déviant et ce d'autant plus si ce stimulus déviant est son propre prénom énoncé par la voix d'un proche au milieu d'autres prénoms (stimulus émotionnel saillant) (Del Giudice et al., 2014). Cependant la composante P3b peut être obtenue dans l'ENR voire dans le coma et ne doit donc pas être considérée d'emblée comme un processus conscient (Perrin et al., 2006; Signorino et al., 1995). A l'opposé la P3b peut être absente chez un sujet affecté d'un locked in syndrome, c'est à dire un sujet cérébrolése tout à fait conscient et dont les lésions touchent exclusivement les voies motrices (Lugo et al., 2016). *L'onde P300 au propre prénom, lorsque présente chez les sujets ECA récents, aurait une valeur prédictive pour la restauration de la conscience* (Zhang et al., 2017c). L'onde N400, une réponse cérébrale évoquée par un stimulus verbal (traitement sémantique automatique d'un mot incongru dans une phrase), prédirait l'émergence d'ECA, possiblement avec une spécificité supérieure à la P300 élicitée par des sons (une P300 sans doute moins sensible que celle élicitée par le propre prénom) (Steppacher et al., 2013). Les potentiels évoqués cognitifs (MMN, P300) seraient spécifiquement altérés dans leur versant de connectivité effective de 'haut en bas' chez les sujets ENR, un versant qui serait épargné chez les sujets ECM. Les processus de connectivité 'de bas en haut' seraient préservées dans tous les cas (ENR, ECM, sujets sains) (Boly et al., 2011).

2.4.1.2 Électroencéphalographie quantitative

Récemment, Claassen et al. ont montré qu'un nombre non négligeable de patients diagnostiqués ENR dans les 4 jours suivants leur admission en réanimation présentaient des activités sensorimotrices corticales spécifiques à la tâche (équivalent EEG à une réponse motrice aux ordres simples en clinique). La reproductibilité de cette réponse corticale était établie par une analyse automatisée du signal (machine learning)(Claassen et al., 2019). De plus, la présence d'une telle *réactivité EEG* avant J5 prédisait un bon devenir fonctionnel à 1 an du coma.

L'EEG de haute densité permettrait de discriminer, sur des critères quantitatifs et qualitatifs, les ENR vs ECM chroniques. Le *paradigme "odd-ball"* est complexifié avec des stimuli auditifs insolites survenant sur deux niveaux hiérarchiques différents : local et global. Le recueil du signal EEG est effectué durant 30 minutes sur 256 électrodes disposées sur le scalp. Les événements neurophysiologiques caractéristiques de la perception consciente des stimuli auditifs sont enregistrés dans les régions pariétales. L'amplitude de ces activités électriques cérébrales augmente avec le niveau de conscience des participants (analyse de groupe, ENR vs ECM vs cérébrolése conscient vs sujets sains conscients). Les auteurs décrivent ainsi une plus grande synchronie cortico-corticale dans les bandes de fréquence beta-gamma, une augmentation de puissance du signal EEG dans les basses fréquences, une augmentation de l'échange d'information inter-régionale et enfin une plus grande complexité du signal dans l'ECM comparativement à l'ENR (Sitt et al., 2014).

La quantification de la réponse électrique corticale à une stimulation magnétique transcrânienne, recueillie en EEG haute densité, est résumée en un index de perturbation de la complexité. Cet index est extrait d'une analyse statistique de la propagation spatiale et temporelle du signal EEG à partir de la

zone corticale stimulée. Il a été validé auprès d'une population saine dans différents états de conscience puis mesuré dans l'ECA lésionnel. L'index de perturbation de la complexité pourrait améliorer la précision diagnostique des ECA (identification de patients ECM classés à tort ENR) (Casarotto et al., 2016). Cette quantification de la **perte de complexité du signal EEG dans l'ENR** a permis, dans un paradigme de stimulation répétée, d'objectiver une **instabilité de l'excitabilité corticale**. L'état de veille du patient ENR, pourtant caractérisé par le maintien d'une ouverture spontanée des yeux, serait émaillé de brusques hyperpolarisations corticales (proche du sommeil physiologique à onde lente). Ces hyperpolarisations seraient donc sources de perte de complexité du signal EEG évoqué par la stimulation magnétique répétée. Cette observation donne une clé pour expliquer, et potentiellement inverser par la thérapie, un état cortical d'inexcitabilité rendant inopérant l'intégration de l'information nécessaire à la perception consciente (Rosanova et al., 2018).

2.4.2 Métabolisme cérébral

L'étude du débit sanguin cérébral régional au PET scan à l'aide d'un radiotracteur de molécules d'eau, l'oxygène 15, a été réalisée dans l'ENR (Silva et al., 2010). Un hypermétabolisme de la partie postéro-supérieure du tronc cérébral est décrit, c'est à dire dans une zone anatomique correspondant au système réticulé activateur ascendant (SRAA). Dans cette étude, en condition de veille de repos le SRAA est fonctionnellement déconnecté du **precuneus, hypométabolique**. Lors d'une stimulation sensorielle proprioceptive, les auteurs observent une déconnexion entre SRAA, precuneus, gyri pré et post-centraux et gyrus supramarginal. Ces résultats suggèrent une perte de connectivité cortico-corticale et cortico-sous-corticale, entre réseaux du mode par défaut, réseau sensori-moteur et réseau de la vigilance dans l'ENR.

L'étude du métabolisme glucidique cérébral des ECA est effectuée en condition de veille de repos avec le radiotracteur fluor 18 fixé au glucose. La quantification de l'activité métabolique cérébrale relativement à un cerveau sain a permis d'identifier un **seuil métabolique cortical global de 42 %** en deçà duquel l'expression clinique de la conscience semble improbable et l'ENR la règle (Stender et al., 2016). L'ENR présente une hypoactivité métabolique dans les régions frontopariétales externes et médianes ainsi que dans les thalami (Thibaut et al., 2012). L'atteinte frontopariétale médiane (réseau du mode par défaut) et thalamique prédomine en cas d'ECM (Thibaut et al., 2012). Ainsi l'étude du métabolisme cérébral local permettrait d'identifier avec une bonne sensibilité diagnostique les patients ENR vs ECM d'après l'atteinte du **cortex frontopariétal hétéromodal bilatéral externe** (réseau de la tâche active) (Stender et al., 2015) (Stender et al., 2014). L'hypoactivité métabolique dans le *thalamus central* décrite dans l'ECA pourrait être liée à une inhibition pathologique du globus pallidus sur le thalamus central selon l'hypothèse du mésocircuit (Fridman et al., 2014; Schiff, 2016). A noter que les patients émergents d'ECA n'ont pas de différence notable d'activité métabolique corticale comparativement aux patients ECM (Stender et al., 2015).

2.4.3 Connectivité structurelle

L'étude de la connectivité structurelle est possible en IRM en tenseur de diffusion (DTI). Le DTI est une reconstruction probabiliste des tractus de substance blanche. Chez le sujet sain, la connectivité fonctionnelle intra DMN de repos mesurée par IRMf est assez superposable à la connectivité structurelle mesurée par DTI. Chez le sujet cérébrolésé traumatique, **l'altération de la connectivité structurelle intra DMN est corrélée à une hyper connectivité fonctionnelle intra DMN**. Cette hyperconnectivité est inversement corrélée à la performance cognitive (Greicius et al., 2009; Sharp et al., 2011). Au delà du DMN, le traumatisme crânien interrompt la connectivité intrinsèque de plusieurs réseaux neuronaux via les lésions axonales diffuses (Sharp et al., 2014). Parmi toutes les régions de substance blanche, l'atteinte structurelle du corps calleux (corps et splenium) serait la plus corrélée au niveau de conscience après traumatisme crânien modéré à sévère (Zhang et al., 2017b). L'atteinte de la substance blanche thalamocorticale permettrait également de différencier les ENR des ECM (Fernandez-Espejo et al., 2011). Enfin, chez le TCG conscient en phase récente, l'altération de la substance blanche au niveau du corps calleux et des pédoncules cérébraux prédirait le devenir fonctionnel à 1 an. Ces altérations seraient réversibles parallèlement à la récupération neurologique (Sidaros et al., 2008).

2.4.4 Connectivité fonctionnelle d'activation

La non rapportabilité de l'expérience subjective de la conscience par le patient ne permet pas d'inférer sur la présence ou non d'une conscience. Ceci a été documenté pour la 1ère fois en 2006 par Owen et al. auprès d'une patiente ENR (Owen et al., 2006). La patiente était capable de réaliser deux tâches d'imagerie mentale distinctement enregistrées en IRMf. En 2010, Monti et al. ont reproduit ces résultats auprès de 5 patients parmi 54 en ECA, obtenant même dans un cas un code de communication à partir des tâches d'imagerie mentale (Monti et al., 2010). En 2009, une étude de Coleman et al. illustre aussi la sous-évaluation clinique des ECA : 2 patients en états d'éveil non répondant montraient une activation des aires associatives du langage, ce qui suggérait qu'ils comprenaient les consignes verbales (Coleman et al., 2009). Les auteurs mettaient en évidence une corrélation forte entre le niveau d'activation des aires de traitement du langage (du cortex auditif primaire au cortex hétéromodal de Wernicke) des patients en ECA et l'évolution de leur état de conscience 6 mois plus tard, faisant de l'IRMf un possible outil pronostique. Ainsi, dans une méta-analyse il ressort que lors d'un paradigme d'IRMf en tâche active **15% des patients diagnostiqués cliniquement ENR seraient capables de réaliser une tâche d'imagerie mentale sur demande** (Kondziella et al., 2016b). Cette discordance entre données clinique et de neuro-imagerie fonctionnelle pourrait s'expliquer par l'interruption de voies thalamo-corticales spécifiques du contrôle moteur. C'est une hypothèse physiopathologique avancée pour expliquer ce *syndrome de dissociation cognitivo-motrice* (Fernandez-Espejo et al., 2015). Quoi qu'il en soit, la validité clinique de la technique d'imagerie mentale par IRMf n'est pas établie. En effet, *des études ont montré que certains patients ECM sont incapables d'activer les réseaux neuronaux appropriés à la tâche cognitive* (Bardin et al., 2011). Il y a de

nombreuses raisons possibles incluant l'état neurologique du patient (fluctuation de l'éveil et de la conscience, déficience du langage et/ou des praxies visuo-spatiales) et les limites de la technique (variabilité intra-sujet du signal BOLD)(Wang et al., 2015).

2.4.5 Connectivité fonctionnelle de repos

L'IRMf de veille de repos n'implique pas de participation active du patient. Toutefois il est préférable de mesurer le niveau de vigilance du sujet au cours de l'acquisition car la connectivité fonctionnelle de repos est modifiée par le niveau d'éveil (Chang et al., 2016). Nous rapportons ici les études IRMf de veille de repos réalisées sans sédation dans les ECA (dont les cohortes sont constituées d'ECA de causes traumatiques et non traumatiques, récents et chroniques) puis celles réalisées chez le sujet traumatisé crânien modéré ou sévère conscient.

Les méthodes d'analyse statistique des corrélations inter-régionales des fluctuations spontanées du signal BOLD sont basées soit sur des hypothèses (hypothesis driven) soit sur des données (data-driven), confère figure 2.6. L'approche basée sur une hypothèse anatomique ou fonctionnelle étudie la carte de corrélation du réseau cérébral à partir d'une région source (seed-based). L'approche basée sur les données établit soit une matrice de corrélation par paire de régions pour tout le réseau cérébral (ce qui correspond à notre méthode avant calcul des graphes de connectivité, confère chapitre matériels et méthodes) soit détecte les réseaux neuronaux fonctionnels par extraction de cartes de co-activations (analyse en composantes indépendantes)(Li et al., 2009).

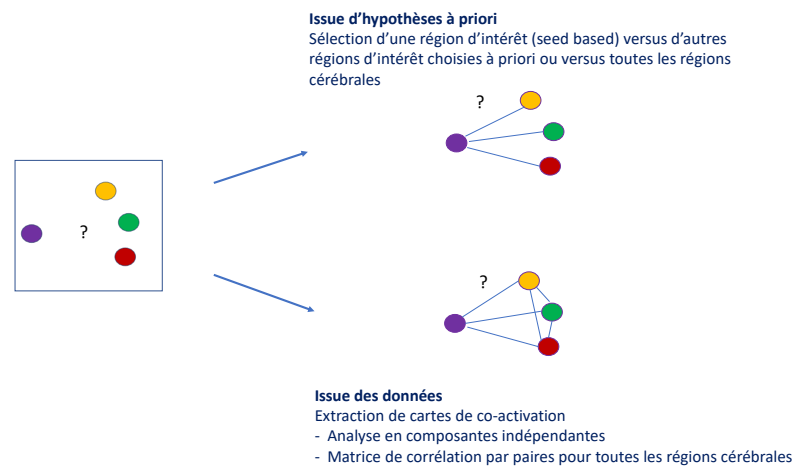


FIGURE 2.6 – Réduction des données en IRMf de repos : approches statistiques. Chaque disque coloré représente une région cérébrale et chaque trait plein la connectivité fonctionnelle mesurée entre deux régions

2.4.5.1 ECA : études transversales

A ce jour, les études de connectivité fonctionnelle de veille de repos de patients ECA sont en nombre et en homogénéité méthodologique insuffisantes pour mener une méta-analyse et déterminer s'il s'agit d'un biomarqueur de la conscience (Kondziella et al., 2016b; Kotchoubey and Pavlov, 2018).

Analyse seed based ou en composantes indépendantes

La connectivité intrinsèque du DMN est corrélée au niveau de conscience des patients en ECA (Vanhaudenhuyse et al., 2010). Depuis cette étude princeps, la réduction de la connectivité intrinsèque du DMN a été régulièrement décrite chez les patients ECA tant en IRMf de repos qu'en 18 FDG PET scan (Bodien et al., 2017). L'altération de la connectivité intrinsèque du DMN concerne les noyaux thalamiques dorsomédiaux bilatéraux, le gyrus cingulaire gauche, le gyrus cingulaire postérieur, le precuneus, les gyrus frontaux moyens et temporaux médiaux (Hannawi et al., 2015). La force de la connectivité fonctionnelle intrinsèque dans la partie postérieure du DMN, à savoir le **cortex postéromédial** (associant précuneus et gyrus cingulaire postérieur), mesurée 1 et 4 mois après une agression cérébrale aiguë, est corrélée à la mesure contemporaine de l'état de conscience et prédit le devenir fonctionnel 3 mois après l'acquisition (Wu et al., 2015). Il est intéressant de noter que la **connectivité fonctionnelle inter-hémisphérique** intra DMN, entre cortex cingulaire postérieur et jonction temporo-pariétale, est corrélée au niveau de conscience du patient cérébrolésé tandis que la connectivité ipsilatérale entre ces deux régions ne l'est pas (Zhang et al., 2017a).

L'interruption des interactions entre réseau de la vigilance et réseaux DMN et TPN est décrite chez les patients ECA. Il s'agit d'une perte de connectivité fonctionnelle (perte des corrélations positives) entre la zone formée par l'aire tegmentale pontique et la partie caudale du mésencéphale (soit une zone superposable à la formation réticulée mésencéphalopontique) d'une part et les réseaux DMN et TPN d'autre part. Chez le patient ECM, cette connectivité positive disparaît (sauf entre réseau de la vigilance et aires limbiques), chez le patient ENR elle devient négative. Il y a donc un gradient selon l'état de conscience, du moins à l'échelle de groupe (Chen et al., 2018). Des résultats à mettre en lien avec la description d'une hypoconnectivité intra-DMN associée à une **hyperconnectivité des structures limbiques** (cortex orbitofrontal, insula, hypothalamus et aire tegmentale ventrale) dans l'ECA (Di Perri et al., 2013). Par ailleurs, la force de la connectivité fonctionnelle intrinsèque des **réseaux de la saillance (SN)**, du mode par défaut (DMN) et de la tâche active (TPN) a été mesurée dans une cohorte de près de 100 cas ECA ou émergents (eECA). Les patients étaient en phase chronique, les étiologies mixtes. Au sein du SN, la **diminution de la connectivité entre gyrus cingulaire antérieur et insula antérieure gauche** discriminait les ENR d'une part et les ECM et eECA d'autre part. La connectivité intra-DMN, entre gyrus cingulaire postérieur et cortex pariétal latéral, prédisait la transition de l'ENR vers l'ECM ou l'eECA à

3 mois de suivi (Qin et al., 2015).

Une hypo connectivité intra-DMN mais également entre DMN et TPN est décrite dans une cohorte de 58 patients ECA récents et chroniques. Autrement dit il y a une **perte d'anti-corrélation entre DMN et TPN dans les ECA**. A l'opposé, dans cette même étude transversale, les cas émergents d'ECA présentaient une connectivité négative (ou anti-corrélation) entre DMN et TPN, superposable à celle observée chez les sujets sains (Di Perri et al., 2016).

Les ECA post-traumatiques affectés de lésions axonales diffuses thalamo-corticales ont une augmentation de l'amplitude des fluctuations spontanées du signal BOLD dans le gyrus cingulaire antérieur, le putamen, l'hippocampe et l'amygdale et une diminution de ces fluctuations dans le précuneus, le thalamus et les gyri pré et post-centraux (Yao et al., 2015). **Tous les réseaux de veille de repos ont une activité intrinsèque corrélée aux scores comportementaux de la CRS-R**, cependant le réseau auditif et dans une moindre mesure le DMN montreraient les corrélations les plus robustes pour distinguer les sujets ECM et ENR (Demertzi et al., 2015, 2014). La réduction de la **connectivité inter-hémisphérique entre régions du TPN** serait corrélée au niveau de conscience dans les ECA (Ovadia-Caro et al., 2012).

Analyse par graphe

L'analyse par graphe consiste à étudier le réseau cérébral comme un graphe fait de noeuds (les régions cérébrales) et d'arêtes reliant les noeuds entre eux (les connexions fonctionnelles entre les régions). Cette conceptualisation mathématique permet de décrire l'efficacité du réseau cérébral dans le transfert d'information entre régions à l'aide de métriques diverses (ex : efficacité locale, efficacité globale, centralité). Cette approche a l'avantage de rendre compte de l'influence de chaque noeud dans la propagation de l'information au sein du réseau cérébral (confère chapitre matériels et méthodes pour une description détaillée).

L'analyse par graphe a été appliquée pour la première fois à des patients en ECA en 2012. Il s'agissait essentiellement d'ENR, tous de cause anoxique (Achard et al., 2012). Dans cette étude l'ECA était caractérisé par deux éléments : une **extinction des hubs du réseau cérébral** (dont le précuneus gauche) et une **hyperconnectivité de régions normalement peu connectées au réseau**, en faisant des néo-hubs pathologiques et, au vue de l'état clinique, inefficaces pour le maintien de la conscience.

L'altération du graphe de connectivité intéresserait spécifiquement le rich club, c'est à dire les hubs connecteurs inter-réseaux (confère chapitre Matériels et Méthodes), expliquant en conséquence l'hypoconnectivité globale des réseaux fonctionnels (DMN et TPN) dans l'ECA chronique (Crone et al., 2014). Là encore, les auteurs retrouvent un lien entre la connectivité locale du **precuneus gauche** et l'état de conscience des patients (ENR vs ECM).

L'hypoconnectivité intra-DMN étant décrite dans l'ECA, les auteurs de l'étude ci-après se sont interrogés sur le caractère homogène ou non de cette altération

dans différents hubs du DMN. L'étude s'est restreinte à l'analyse de 10 régions du DMN. Les auteurs décrivent une diminution de connectivité fonctionnelle du cortex postéromédial mais aussi une **augmentation de la connectivité fonctionnelle du cortex médial préfrontal (mPFC)**. Plus précisément cette hyperconnectivité du mPFC est observée uniquement **dans l'ECM** (et pas dans l'ENR). Dans cette cohorte d'une 30e de patients en phase récente ou chronique d'ECA, cette hyperconnectivité antérieure est positivement corrélée au devenir fonctionnel (restauration de la conscience 3 mois après l'acquisition IRMf) (Liu et al., 2017b).

2.4.5.2 ECA : études longitudinales

Analyse seed based ou en composantes indépendantes

Dans une cohorte de patients ECA (essentiellement après TCG), l'amplitude des fluctuations spontanées locales du signal BOLD du **precuneus** est diminuée 2 mois après l'agression cérébrale puis revient à une valeur normale à 4 mois de la lésion, parallèlement à l'amélioration de l'état de conscience clinique (Zou et al., 2017). Dans cette étude, la connectivité fonctionnelle du précuneus avec le reste du réseau cérébral n'est pas corrélée au niveau de conscience des patients. La connectivité fonctionnelle de l'**insula antérieure** (région du réseau de la saillance) avec les lobes pariétaux inférieurs (régions du DMN) augmente lors de la restauration de la conscience de 4 ECA tandis qu'elle reste diminuée chez 5 autres patients ne récupérant pas de conscience près d'un an après la 1ère acquisition (Zhang et al., 2018). **La restauration précoce de la conscience après TCG, c'est à dire avant la sortie de soins intensifs, est associée à une préservation partielle de la connectivité intra-DMN en phase aiguë et à une normalisation des corrélations et anti-corrélations de ce réseau à long terme (6 mois)** (Threlkeld et al., 2018). Dans cette étude, en phase aiguë, tous les patients (conscients ou non au moment de l'IRMf) ont une perte des anti-corrélations du DMN avec les régions hors DMN. A noter que la population comprend des sujets comateux, ECA et émergents. L'IRMf est réalisée en moyenne 9 jours après l'admission en soins intensifs. Dans certains cas, l'anxiolyse voire la sédation sont utilisées pour améliorer le confort du patient lors de l'acquisition IRMf.

Analyse par graphe

A notre connaissance aucune étude longitudinale utilisant la méthode des graphes n'a été réalisée dans les ECA.

2.4.5.3 Connectivité fonctionnelle de repos dans les ECA : synthèse

A l'échelle globale des réseaux, les ECA se caractériseraient par une **hypoconnectivité** de tous les réseaux cognitifs de veille de repos. L'hypoconnectivité intéresserait en premier lieu le DMN. Cette hypo-connectivité intra DMN serait proportionnelle au niveau de conscience (ENR, ECM, sujets sains). L'anti-corrélation

DMN/TPN permettrait de distinguer les patients ECA et émergents d'ECA. A l'échelle locale (*celle des hubs*), la connectivité serait modifiée de façon différentielle entre partie antérieure (cortex préfrontal médial) et postérieure du DMN (precuneus et gyrus cingulaire postérieur). **Le cortex préfrontal médial serait hyperconnecté au reste du DMN dans l'ECM et hypoconnecté dans l'ENR.** Le precuneus, en particulier gauche, serait anormalement désactivé (réduction de l'amplitude des fluctuations du signal BOLD au repos) et sa connectivité intra-DMN diminuée dans l'ECA. L'altération de la connectivité inter-hémisphérique entre gyrus cingulaire postérieur et régions pariétales latérales du DMN serait associée à l'altération de la conscience. L'insula, qui fait partie du réseau de la saillance (SN), aurait une hyperconnectivité locorégionale anormale au sein des structures limbiques et une réduction de sa connectivité physiologique avec le gyrus cingulaire antérieur (hypoconnectivité intra SN) mais aussi avec les régions pariétales latérales inférieures (hypoconnectivité entre SN et DMN). **Les réseaux de la vigilance et de la conscience seraient hypoconnectés dans l'ECM voire antagonistes (corrélations négatives) dans l'ENR.** *Au plan longitudinal*, l'évolution de la connectivité en phase récente d'ECA est très peu décrite. Les résultats suggèrent que la restauration d'une connectivité intra et inter réseaux cognitifs est nécessaire à l'émergence de la conscience après coma. *Au plan méthodologique*, l'hétérogénéité des études d'IRMf de veille de repos chez les sujets ECA est une limite. En effet ces études incluent des étiologies mixtes, traumatiques et non traumatiques, ainsi que des patients en phase récente et chronique d'ECA. De plus les techniques de pré-traitement d'IRMf et les approches statistiques ne sont pas équivalentes d'une étude à l'autre. *En conclusion*, d'autres études sont nécessaires, en particulier longitudinales, pour préciser la valeur diagnostique et pronostique de la connectivité fonctionnelle de veille de repos dans les ECA post-traumatiques récents.

2.4.5.4 Traumatisé crânien conscient

Nous rapportons ci-après les études longitudinales et transversales concernant les traumatisés crâniens (TC) conscients, modérés à sévères. Ces deux niveaux de gravité sont indifférenciés dans les cohortes publiées (confère chapitre annexe pour la définition du TC léger et modéré selon l'échelle de Glasgow). Nous ne rapportons pas les nombreuses études de connectivité fonctionnelle réalisées après TC léger (mild TBI). En effet, cette physiopathologie est très différente de celle du coma, les anomalies de connectivité liées au TC léger ne semblent à priori pas extrapolables au TCG.

Études longitudinales

L'hyperconnectivité intéresserait tout le réseau cérébral. Elle se majorerait de 3 à 6 mois puis régresserait partiellement à 1 an post-TC. L'hyperconnectivité se limiterait alors à certains hubs : les régions temporo-pariétales du réseau attentionnel et les régions frontales du DMN (Roy et al., 2017). Ce qui est particulièrement intéressant dans cette étude appliquant la *méthode des graphes*, c'est

l'analyse du rapport coût/efficacité du réseau neuronal. Ce rapport coût/efficacité peut être considéré comme le nombre et/ou la longueur des connexions recrutées pour obtenir une valeur de connectivité donnée. Il suggère que **la majoration de l'hyperconnectivité qui accompagne la récupération clinique entre 3 et 6 mois se fait par augmentation des connexions fonctionnelles à courte distance (efficacité locale) et non à longue distance comme la physiopathologie du TC (lésions axonales diffuses) pourrait le laisser penser**. Néanmoins cette relation entre récupération fonctionnelle et connectivité locale reste spéculative car l'étude inclut des TC graves et modérés, ces derniers pouvant être indemnes de lésions axonales diffuses.

La connectivité du **gyrus cingulaire postérieur (PCC)** et celle de l'**hippocampe**, deux hubs du DMN, évoluent de façon différente au cours de la récupération fonctionnelle. La connectivité est mesurée en phase récente (3 mois) puis chronique (2 ans) dans une cohorte d'une 15e de patients (Venkatesan et al., 2015). En phase récente, une hyperconnectivité positive entre le PCC et la partie dorsale du cortex préfrontal médial (mPFC) est décrite. Elle diminue en phase chronique tandis qu'augmente la connectivité positive entre le PCC et la partie ventrale du mPFC. Le PCC présente une hyperconnectivité négative croissante avec l'operculum frontopariétal et le gyrus supramarginal, c'est à dire avec des régions des réseaux attentionnel (DAN) et du contrôle exécutif (TPN), entre les phases récente et chronique. En phase récente, une hyperconnectivité négative entre hippocampes et cortex préfrontaux dorsolatéraux est décrite, elle est corrélée aux performances attentionnelles. Cette hyperconnectivité disparaît en phase chronique. Parallèlement une hyperconnectivité des hippocampes avec les régions temporales de proximité, le cortex insulaire et le tronc cérébral est décrite en phase récente et chronique. Les auteurs mettent donc en évidence une **normalisation incomplète et hétérogène, de la connectivité intra-DMN entre les hubs PCC et mPFC 2 ans après le TC**. Ils décrivent également une **perte durable de la connectivité négative entre hippocampes (DMN) et cortex préfrontaux dorsolatéraux (TPN) alors que cette connectivité négative est renforcée entre PCC (DMN) et gyrus supramarginal (TPN)**. Cette étude souligne donc l'intérêt d'analyser la dysconnectivité du TC à l'échelle des hubs plutôt que des réseaux.

Études transversales

En phase aiguë (23 jours post-TCG), une diminution de connectivité inter-hémisphérique homotopique est observée dans plusieurs réseaux fonctionnels (TPN, SN, DMN et DAN), ces anomalies seraient corrélées aux performances cognitives (Li et al., 2017). **Plus de 6 mois après TC, la perte de connectivité inter-hémisphérique dans les régions des réseaux attentionnel (DAN) et exécutif (TPN) au repos serait corrélée aux performances cognitives visuo-spatiales**. Mais à cette date, la **connectivité inter hémisphérique homotopique intra DMN** (précuneus et régions parahippocampiques) au repos serait **augmentée**, sans lien avec la tâche active visuo-spatiale analysée en clinique (Rigon et al., 2016). La cohorte étudiée est cependant très hétérogène (21 sujets TC légers à graves, délai de 6 mois à plusieurs

années). Les auteurs ont toutefois confirmé la robustesse de ces résultats en excluant les TC légers dans une seconde analyse.

Deux ans après TC, l'hyperconnectivité ne serait pas expliquée par une perte de ségrégation fonctionnelle mais plutôt par une **"hyper"ségrégation**. Autrement dit l'hyperconnectivité, analysée par *méthode des graphes*, ne résulterait pas de différenciations entre réseaux. En effet, le DMN présenterait une connectivité intrinsèque augmentée lors de l'exécution d'une tâche, c'est à dire un défaut de désactivation. De même le TPN resterait intrinsèquement connecté en condition de repos. Le paradoxe apparent est que l'absence de désactivation du DMN serait positivement corrélée à la performance cognitive (Bernier et al., 2017). Les auteurs décrivent toutefois **un patchwork de néo-connectivité positive et négative, inter et intra-réseaux, après TC**. Il faut rappeler que la conception des activation/désactivation entre DMN et TPN chez le sujet sain engagé ou non dans une tâche cognitive dirigée par un stimulus externe est en fait assez caricaturale (Spreng, 2012). Ainsi ces deux réseaux ne s'opposeraient pas selon un schéma tout ou rien mais seraient modulés en fonction des caractéristiques de la tâche active.

Une étude portant sur 20 sujets examinés à **4 ans** d'un TC grave décrit une augmentation de l'amplitude des fluctuations spontanées du signal BOLD dans les régions frontales du DMN. Cette **augmentation d'activité neuronale frontale** est corrélée positivement à la performance cognitive. De plus une hyperconnectivité fonctionnelle de voisinage est observée dans les régions frontales et pariétales gauches proches du DMN et corrélée à une réduction de la connectivité structurelle du tractus cingulaire. Ces résultats suggèrent qu'**une altération de la connectivité structurelle antéro-postérieure du DMN est compensée par une hyper-connectivité fonctionnelle frontale locale. Cette plasticité fonctionnelle post-lésionnelle serait adaptative puisqu'associée à de meilleures performances cognitives post TC** (Palacios et al., 2013). Dans cette étude les sujets sont porteurs de lésions axonales diffuses et indemnes de contusions cérébrales significatives, ce qui autorise une analyse de la connectivité fonctionnelle et structurelle, mais aussi de l'amplitude du signal BOLD par région, sans facteur 'confondant' (sans perte de signal) lié aux atteintes directes de la substance grise.

Le **cortex pariétal postérieur latéral** (PPC) comprend le gyrus supramarginal, le gyrus angulaire et le lobule pariétal supérieur. Il s'agit donc d'une région hétéromodale comprenant plusieurs hubs et qui participe des réseaux TPN (g. supramarginal), DAN (lobule pariétal supérieur) et DMN (g. angulaire). Dans une *analyse par graphe*, la modularité de cette région n'est pas modifiée **5 ans** après TC modéré à sévère. Autrement dit les différentes régions du PPC restent préférentiellement interconnectées entre elles, formant une communauté fonctionnelle stable (confère chapitre Matériels et Méthodes). En revanche, une hyperconnectivité du PPC droit est observée avec d'autres régions des DMN et TPN. Mais qualitativement cette hyperconnectivité du PPC droit perd de sa centralité, c'est à dire son caractère de hub connecteur (ie connectant différents modules). En somme, le TC induit des **modifications durables de la connectivité globale d'un hub du 'rich club'** et cela est corrélé à la performance cognitive (Venkatesan and Hillary, 2019).

Enfin, 5 ans après TC, chez des sujets ayant récupéré des performances cogni-

tives normales, il persiste une **hyperconnectivité extrinsèque du DMN avec les réseaux de la saillance et de l'attention**. Elle est corrélée positivement à la **méta-cognition** (l'aptitude réflexive à évaluer sa propre performance cognitive). Chez le sujet sain, cette relation entre connectivité inter-réseau et métacognition est inversée (plus la connectivité inter-réseau est faible et meilleure est la métacognition) (Grossner et al., 2019). Ces patients présentent une connectivité normale entre TPN et DMN.

Connectivité fonctionnelle du TC conscient : synthèse

L'hyperconnectivité est constante à la phase aiguë, se majore en phase récente et se réduit au delà de 6 mois. Les études longitudinales montrent que cette hyperconnectivité persiste durant plusieurs années. En fait seul le DMN maintient une hyperconnectivité intrinsèque tandis que les réseaux exécutif (TPN) et attentionnel (DAN) perdent de leur connectivité inter hémisphérique. L'hyperconnectivité intra DMN globale est hétérogène et évolutive selon les régions. **L'hyperconnectivité frontale du DMN est corrélée à la récupération cognitive.** La prédominance droite de l'hyperconnectivité maladaptative, c'est à dire associées à une déficience cognitive, évoque une perte d'inhibition des aires homotopiques de l'hémisphère dominant sur l'hémisphère mineur (généralement le droit), telle que décrites après accident vasculaire cérébral (Xerri et al., 2014). De même les anticorrélations du DMN avec les réseaux attentionnels (DAN, SN) et exécutifs (TPN), réduites ou renforcées selon les régions, sont associées à des déficiences cognitives spécifiques. Cela suggère que **l'hyperconnectivité (positive ou négative) peut être adaptative ou maladaptative selon des paramètres qualitatifs qu'une description topologique des hubs du réseau cérébral appréhenderait mieux**, comme dans l'exemple de perte de centralité d'un hub pourtant hyperconnecté après TC (Venkatesan and Hillary, 2019).

Les résultats parfois divergents décrits d'une étude à l'autre peuvent s'expliquer par des aspects méthodologiques (nombre de régions et seuil de significativité des corrélations choisis) et par l'hétérogénéité des populations de patients étudiées (délai, gravité, typologie lésionnelle). La plupart des études revues ont une hypothèse a priori et se focalisent ainsi sur certaines régions ou certains réseaux fonctionnels. **L'étude exploratoire de la connectivité fonctionnelle à l'échelle des hubs nous semble pertinente pour rendre compte des hypo et hyperconnectivités intra et inter-réseaux observées après TC.**

2.4.5.5 Connectivité fonctionnelle de repos chez le patient TCG en ECA et le patient TCG conscient : conclusion

L'altération de la connectivité fonctionnelle de veille de repos après TCG est un processus dynamique au cours du temps, qui opère de façon spécifique dans différentes régions du réseau cérébral (confère figure 2.7).

La signification clinique de ces modifications de connectivité n'est pas complètement élucidée et reste très peu décrite lors de l'émergence d'ECA :

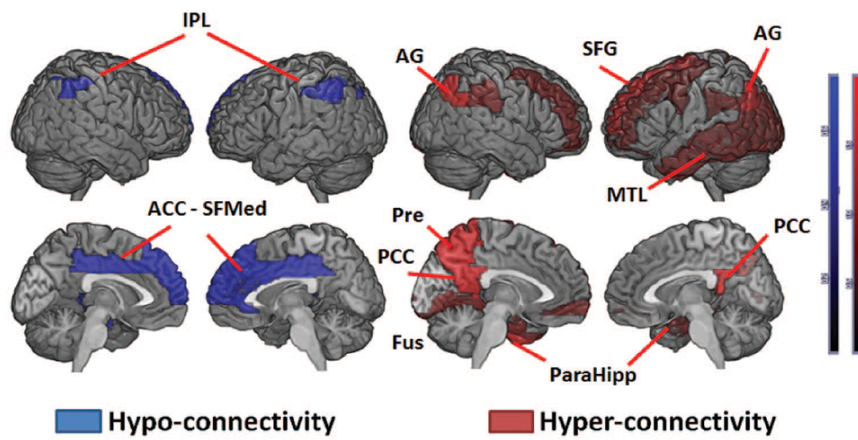


FIGURE 2.7 – Hyper et hypoconnectivité post traumatiques selon une revue de 4 études (90 patients TC modérés à sévères) par F. Hillary et al, (Hillary et al., 2015). Abréviations : IPL lobule pariétal inférieur, AG : gyrus angulaire, SFG : gyrus frontal supérieur, ACC : cortex cingulaire antérieur, SFMed : gyrus frontal supérieur médial, PRe : precuneus, PCC : cortex cingulaire postérieur, Fus : gyrus fusiforme, ParaHipp : gyrus parahippocampique

s’agit-il d’une plasticité post-lésionnelle neutre, adaptative ou maladaptative ?

Une quantification objective et spécifique de la connectivité fonctionnelle des hubs dans les états de conscience altérée pourrait apporter des éléments de réponse sur le lien entre plasticité post-lésionnelle et récupération fonctionnelle.

2.5 Hypothèse de travail

Le réseau cérébral de veille de repos a une structure 'petit monde' chez l'homme (Achard et al., 2006) : une combinaison de nombreuses régions peu connectées au réseau et de quelques hubs, c'est à dire des régions localement densément connectées mais également reliées par des connexions à longue distance à d'autres hubs. Cette organisation petit-monde optimise le coût du transfert d'information dans le réseau cérébral (Achard and Bullmore, 2007). **Cette configuration optimale est altérée après traumatisme crânien grave : il existe une hypoconnectivité dans l'ECA et une hyperconnectivité chez le TCG conscient** (Pandit et al., 2013; Caeyenberghs et al., 2016). L'analyse par graphe a été appliquée aux ECA non traumatiques. Les auteurs ont montré que les moyennes de métriques de graphe n'étaient pas sensibles au niveau de conscience alors qu'un **index résumant la redistribution topologique des hubs dans le réseau cérébral**, le Hub Disruption Index (HDI), s'avérait pertinent pour rendre compte de l'altération clinique de la conscience (Achard et al., 2012). Notre revue de la littérature a mis en évidence le manque de données expérimentales concernant l'évolution de la connectivité fonctionnelle lors de la restauration de la conscience dans l'ECA post-traumatique.

Notre hypothèse est que le HDI est corrélé à l'état de conscience et pourrait être un marqueur de récupération fonctionnelle à l'échelle individuelle. Notre objectif est de décrire la cartographie fonctionnelle des ECA et son évolution lors de la restauration de la conscience après coma traumatique. Nous utiliserons le graphe, c'est à dire la modélisation mathématique d'un réseau, pour décrire la connectivité fonctionnelle cérébrale.

Chapitre 3

Matériels et Méthodes

Cette étude a été réalisée au Centre Hospitalier Universitaire de Grenoble entre février 2015 et juin 2018 et approuvée par le comité de protection des personnes de la région Sud Est V le 13 février 2015. Le protocole expérimental a été enregistré sur le site ClinicalTrials.gov (Identifiant : NCT02647996). Le financement provenait de la Fondation des Gueules Cassées, pour un montant de 30226 euros.

3.1 Plan expérimental

Il s'agit d'une étude clinique physiopathologique. Cette étude pilote est contrôlée, monocentrique prospective. L'essai clinique comporte deux volets : transversal et longitudinal. Le plan expérimental est détaillé à la figure 3.1. La visite d'inclusion a lieu durant le séjour du patient en réanimation et consiste à vérifier les critères d'éligibilité, à informer les proches et à recueillir leur consentement éventuel après un délai de réflexion de quelques jours.

3.1.1 Étude transversale comparative : patients ECA versus conscients

Constitution de deux groupes non appariés :

- un groupe de patients conscients à la sortie de réanimation
- un groupe de patients en ECA à la sortie de réanimation

Le patient est alloué au groupe "conscient" ou "ECA" selon l'évaluation clinique comportementale (CRS-R) à J30.

L'évaluation à J30

Elle est réalisée lorsque le patient est médicalement sortant de réanimation ce qui correspond approximativement à 1 mois post TCG (confère 3.6). Cette évaluation comprend *le même jour* :

- Diagnostic de l'état de conscience d'après l'évaluation comportementale CRS-R

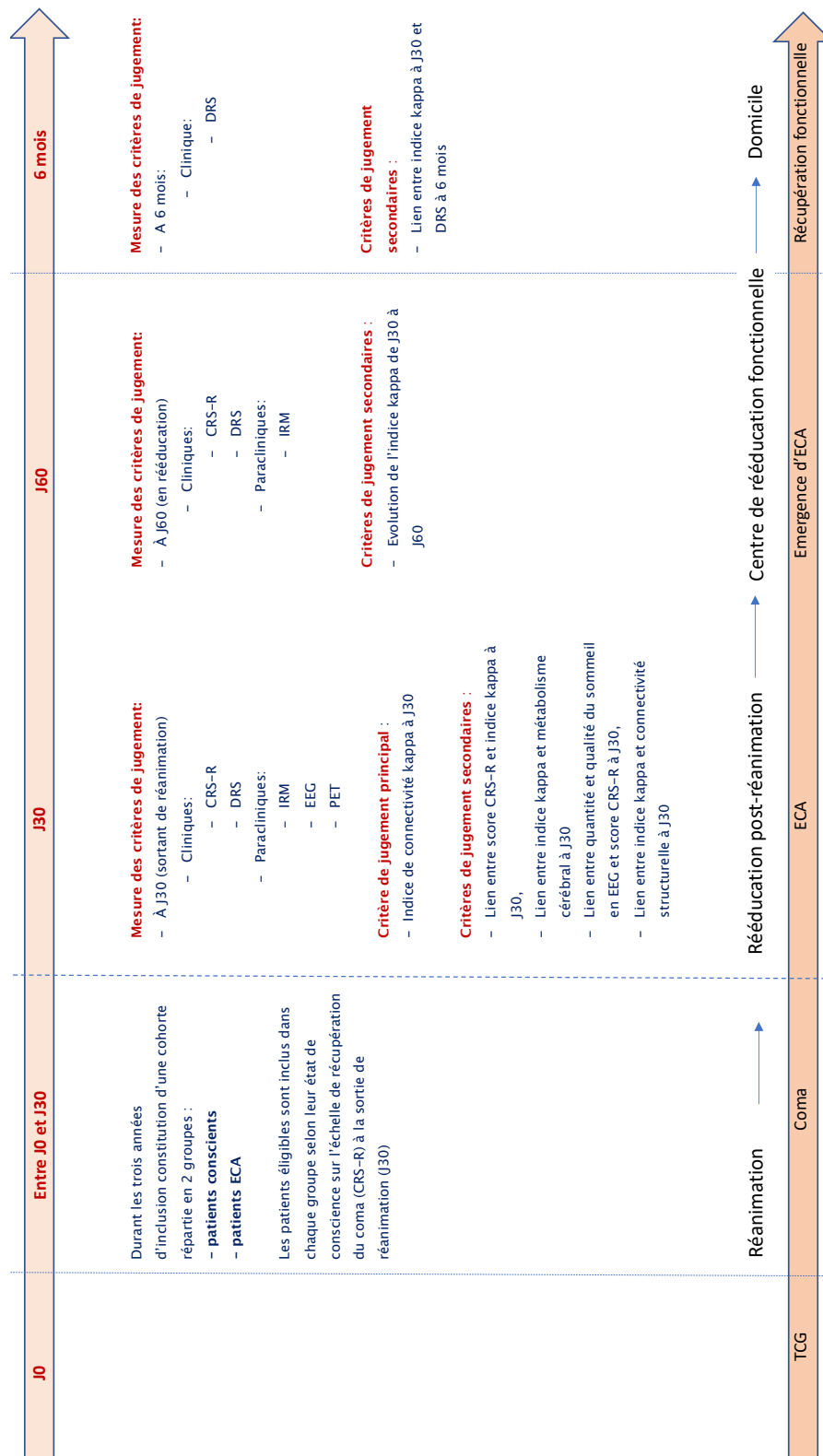


FIGURE 3.1 – Plan expérimental : TCG : traumatisme crânien grave, CRS-R : Coma Recovery Scale revised, IRMf : imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, PET : tomographie par émission de positon avec injection de glucose marqué au fluor 18, DRS : disability rating scale, ECA : état de conscience altérée, ENR : état d'éveil non répondant, ECM : état de conscience minimale C : conscient, Domicile : selon le degré de récupération fonctionnelle atteint à 6 mois et attendu au-delà, les patients étaient soit toujours hospitalisés en centre de rééducation, soit retournés à domicile (avec ou sans soins de rééducation externe) soit transférés en unité de soin de longue durée

- Diagnostic du handicap neurologique d’après le score DRS
- Mesure de la connectivité fonctionnelle en séquence IRMf (index de perturbation du réseau cérébral (HDI))

Cette évaluation est complétée, pour les patients présentant un ECA plus de 7 jours après arrêt des sédations et dans un délai cible de 15 jours maximum avant ou après IRMf, par :

- une analyse qualitative et quantitative du cycle veille sommeil par EEG de longue durée (EEG 24h) pour évaluer le lien entre état de conscience et sommeil
- une analyse du métabolisme cérébral par 18 FDG PET scan cérébral (PET scan) pour identifier les régions qui présentent un métabolisme altéré

3.1.2 Étude longitudinale : évolution de la connectivité fonctionnelle

L’évaluation à J60

Elle est réalisée 1 mois environ après J30 ce qui correspond généralement à la période de sortie du SRPR pour un centre de rééducation fonctionnelle. Cette évaluation comprend *le même jour*

- Diagnostic de l’état de conscience d’après l’évaluation comportementale CRS-R
- Diagnostic du handicap neurologique d’après le score DRS
- Mesure de la connectivité cérébrale en séquence IRMf (index de perturbation du réseau cérébral (HDI))

L’évaluation à 6 mois

Elle est réalisée 5 à 7 mois après le TCG et consiste à recueillir le score DRS du patient. Selon les cas, ce recueil est réalisé par téléphone auprès des professionnels du service de soin où se trouve le patient, sur la base de compte rendus médicaux à jour, par téléphone auprès des proches vivant à domicile avec le patient ou encore directement auprès du patient en consultation post-SRPR au CHU de Grenoble.

3.2 Population étudiée

La population étudiée est recrutée parmi les patients hospitalisés en unité de soins intensifs pour traumatisme crânien aigu grave, avec les critères d’inclusion et de non-inclusion suivants :

3.2.1 Critères d’inclusion

- Adultes de plus de 18 ans
- Score de Glasgow inférieur à 9 à la prise en charge médicale initiale
- Étant à plus de 7 jours de toute anesthésie générale

- Étant à plus de 3 jours d'arrêt de tout sédatif (ex : hypnotique, benzodiazépine, neuroleptique)
- Médicalement sortant de réanimation (ouverture des yeux spontanée ou à la stimulation, pas de support hémodynamique ni ventilation assistée)
- Consentement écrit des proches

3.2.2 Critères de non-inclusion

- Contre-indication médicale à l'IRM
- Pathologie neurologique antérieure au traumatisme crânien
- Personnes visées aux articles L1121-5 à L1121-8 du CSP : femme enceinte, parturiente, mère qui allaite, personne privée de liberté par décision judiciaire ou administrative, personne faisant l'objet d'une mesure de protection légale

3.2.3 Organigramme (flow chart)

L'organigramme de l'étude est détaillé dans la figure 3.2.

A noter que 10 patients n'ont pas été inclus suite au refus de consentement des familles ou du fait du décès du patient en réanimation. Après contrôle des données recueillies au cours de l'étude, il s'avérait que deux patients étaient hors critère d'inclusion (score de Glasgow initial supérieur à 8).

3.2.4 Caractéristiques démographiques et cliniques des patients inclus

Description clinique des 34 patients inclus dans l'étude

Les principales caractéristiques démographiques et cliniques des patients sont les suivantes (les variables sont exprimées en moyenne (+/- écart-type)) :

- Dix femmes et 24 hommes
- Âge entre 19 et 67 ans, moyenne 38 ans (+/-16)
- Score de Glasgow initial 5 (+/-2) dont score moteur 3 (+/-2)
- Réactivité pupillaire : normale (n=19), altérée unilatérale (n=10), altérée bilatérale (n=5)

Cette cohorte est représentative d'une population de traumatisés crâniens graves ([Iaccarino et al., 2018](#)), ([Maas et al., 2017](#)). A savoir une prédominance d'hommes et deux sous-groupes d'âges : des sujets jeunes (20-30 ans) et des sujets moins jeunes (50-60 ans), confère figure 3.3.

Le diagnostic des lésions cérébrales visibles en IRM (séquences T1 et T2*) a été effectué par le Dr Arnaud Attyé, neuroradiologue au CHU de Grenoble, confère figure 3.4. Les séquences effectuées pour cette étude (T1 et T2*) étaient suboptimales pour la détection des lésions axonales diffuses (en particulier en l'absence de séquence de diffusion). Nous avons donc considéré que, dans la mesure où tous les patients inclus ont présenté un coma traumatique (score de Glasgow < 9) et aucun une lésion directe

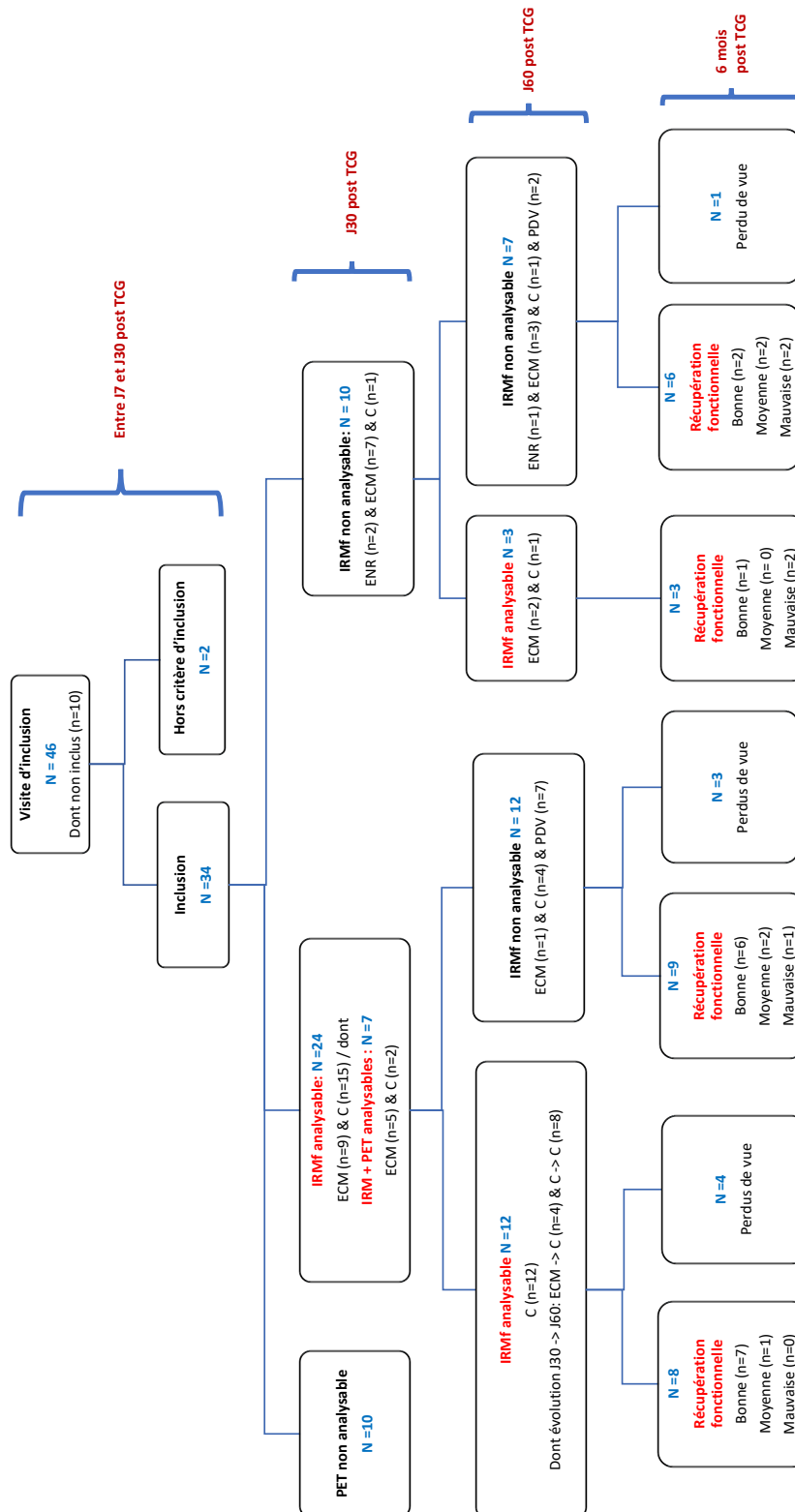


FIGURE 3.2 – Organigramme (flow chart) : TCG : traumatisme crânien grave, CRS-R : Coma Recovery Scale revised, IRMf : imagerie par résonance magnétique fonctionnelle, PET : tomographie par émission de positon avec injection de glucose marqué au fluor 18, DRS : disability rating scale, ECA : état de conscience altérée, ENR : état d'éveil non répondant, ECM : état de conscience minimale, C : conscient, PDV : perdu de vue

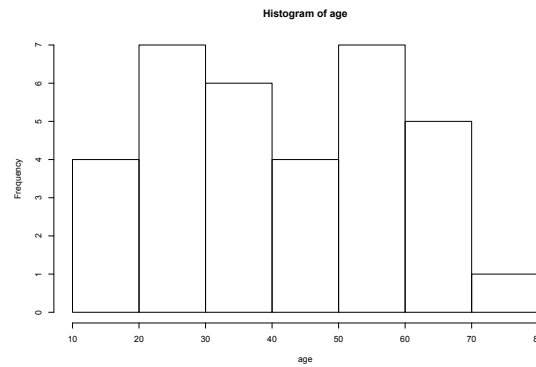


FIGURE 3.3 – Histogramme des âges des patients

du tronc cérébral ou du diencephale susceptible de l'expliquer, tous étaient porteurs de lésions axonales diffuses.

Les données d'IRMf d'une population témoin de 20 sujets sains ont été analysées (voir ci-après paragraphe 3.4.3.5 "calcul des index de perturbation du réseau cérébral"). Ces sujets sains sont comparables à notre population de patients pour l'âge mais différent pour la répartition homme/femme (confère figure 3.5). Les données IRM de cette population ont été acquises à la même période que celles des patients de l'étude, sur le même appareil IRM et avec les mêmes séquences, justifiant la comparaison avec les patients (Job et al., 2020).

3.3 Évaluations neurologiques cliniques

Les évaluations neurologiques cliniques comportent les échelles CRS-R et DRS (voir en Annexes pour la description complète). L'état de conscience (ENR, ECM, conscient) est déterminé à partir d'une lecture qualitative de l'échelle CRS-R (présence ou non d'items comportementaux clés). Le niveau de conscience fait référence au score total CRS-R dont le suivi au cours du temps permet de quantifier la récupération comportementale du patient même en l'absence de saut qualitatif d'un état de conscience à un autre (ENR -> ECM -> conscient). A partir du score DRS total, nous avons catégorisé la récupération fonctionnelle comme bonne (0-6), moyenne (7-16) ou mauvaise (17-29).

3.3.1 Diagnostic du niveau de conscience : scores CRS-R

Les diagnostics d'état de conscience de chaque patient (à J30, J60 et 6 mois) sont détaillés dans le tableau ci-après (3.6). Les analyses de groupes sont exposées aux chapitres 4 (J30) et 5 (J60).

3.3.2 Évaluation du handicap neurologique : scores DRS

L'évaluation du handicap neurologique de chaque patient (à J30, J60 et 6 mois) est détaillée dans le tableau ci-après (3.7). Les analyses de groupes sont exposées aux chapitres 4 (J30) et 5 (J60, 6 mois).

N° patient	Sexe	Age	Etiologie	Score de Glasgow	Lésions en IRM T1 et T2*
1	H	35	Accident de la voie publique	3	LAD (corona radiata et splenium)
2	H	23	Accident de la voie publique	4	LAD
3	H	27	Accident de ski	3	LAD (hémisphérique droite)
4	F	54	Accident de la voie publique	4	Contusion capsule interne droite, LAD
5	H	55	Chute de plusieurs mètres	4	Dilatation ventriculaire, contusion mesiofrontobasale bilatérale, contusions bilatérale des precuneus
6	H	44	Chute de plusieurs mètres	3	Dilatation ventriculaire, contusion frontolatérale droite
7	H	29	Accident de la voie publique	8	LAD fronto-orbitale bilatérales
8	H	23	Accident de la voie publique	7	Contusions fronto-orbito-basale et temporale gauches, LAD (occipitales)
9	H	64	Chute	6	Contusions temporo-frontales droites + Hémorragie sous arachnoïdienne diffuse
10	F	22	Accident de ski	7	LAD (corps calleux)
11	H	31	Accident de ski	6	Contusion frontale supérieure droite
12	F	20	Accident de la voie publique	6	Syndrome des trépanés droit, contusions frontales droites
13	H	40	Accident de ski	5	LAD
14	F	54	Chute	6	Dilatation ventriculaire majeure, contusions frontales gauches, pariétooccipitales droites
15	H	27	Accident de la voie publique	7	Contusions frontotemporales droites, pariéto-occipitales gauches
16	F	66	Chute	8	Contusion temporale gauche, frontobasale interne droite, bicingulaire, HSA faux cerveau, LAD (portion antérieure du corps calleux)
17	H	19	Accident de la voie publique	3	Contusion du carrefour pariéto-occipito-temporal droit, LAD (bilatérales au vertex)
18	H	43	Accident de la voie publique	5	Craniectomie gauche, infarctus hémisphérique gauche
19	H	45	Accident de la voie publique	3	Craniectomie gauche, hématoème sous-dural gauche, contusion hémorragique cérébelleuse droite, hémorragie de Duret
20	NA				
21	F	54	Accident de la voie publique	8	Craniectomie gauche, contusion frontotemporo-pariétale gauche
22	H	67	Chute	8	Contusions temporo-frontales droites et temporales gauches, HSA occipitale
23	H	20	Accident de la voie publique	5	Craniectomie droite, hématomes sous-duraux bifrontopariétaux, HSA occipitale, Contusion temporale droite, LAD
24	H	38	Accident de la voie publique	6	Hématoème sous-dural frontal gauche, LAD (bifrontales)
25	F	33	Accident de la voie publique	8	Hématoème sous-dural frontolatéral gauche, contusion pariétale droite, LAD (corps du corps calleux)
26	F	19	Accident de ski	5	LAD (frontal mérial et corps calleux portion antérieure)
27	NA				
28	H	24	Accident de la voie publique	6	LAD (vertex)
29	H	47	Projectile intracrânien en bois	8	Contusion frontale gauche
30	H	32	Accident de la voie publique	3	Contusion du gyrus précentral gauche, LAD bifrontales
31	F	51	Accident de la voie publique	3	Contusion capsule externe gauche, hématoème sous-dural bifrontal, LAD
32	H	65	Accident deltaplane	3	Hématoème sous-dural bifrontal
33	H	51	Accident parapente	4	Hématoème sous-dural frontal gauche, contusion frontale droite, LAD (frontales droites)
34	F	54	Accident de la voie publique	7	NA
35	H	20	Accident de la voie publique	7	Contusion capsule externe gauche, LAD (frontales droites)
36	H	23	Accident de la voie publique	8	Contusions frontales bilatérales

FIGURE 3.4 – Causes du traumatisme crânien, caractéristiques démographiques et bilan lésionnel initial de la cohorte

Patients inclus	sexe	âge	Témoins	sexe	âge
1	M	35	Avib09	M	34
2	M	23	Avib19	M	25
3	M	27	Avib02	M	26
4	F	54			
5	M	55	Avib28	M	54
6	M	44	Avib37	M	42
7	M	29	MAP VS 223	M	28
8	M	23	Avib17	M	24
9	M	64	Avib27	M	64
10	F	22			
11	M	31			
12	F	20			
13	M	40	Avib26	M	41
14	F	54			
15	M	27			
16	F	66			
17	M	19			
18	M	43	Avib38	M	42
19	M	45	Avib35	M	44
21	F	54			
22	M	67			
23	M	20			
24	M	38	Avib04	M	37
25	F	33			
26	F	19			
28	M	24			
29	M	47	Avib25	M	48
30	H	32	Avib18	M	34
31	F	51			
32	H	65	Avib31	M	62
33	H	51	Avib32	M	51
34	F	54			
35	H	20			
36	H	23			
			Avib40	M	42
			Avib42	M	42
			Avib14	M	39
			Avib30	M	50

Groupe patients	Groupe témoins	Différence intergroupe
N=34	N=20	
10F/24H	0F/20H	p=0,009 (Test exact de Fisher)
Age moyen 39 ans (ET +/-16)	Age moyen 41 ans (ET +/-11)	p=0,48 (Test t de Student)

FIGURE 3.5 – Démographie comparée entre patients et témoins. Sur le tableau de gauche : à gauche les patients, leur genre et âge, à droite les témoins désignés par des acronymes numérotés, leur genre et âge. Le témoin figure sur la même ligne que le patient lorsque apparié en genre et en âge à une décennie. Sur le tableau de droite la comparaison des groupes patients/témoins.

3.4 Explorations neurophysiologiques

Ces explorations comportent 3 types d'examen : une IRM pour l'étude des réseaux cérébraux, un PET-scan au glucose marqué au Fluor 18 pour la cartographie du métabolisme cérébral et une acquisition EEG de 24 heures pour l'étude du cycle nyctéméral veille-sommeil. La description des principes biophysiques d'acquisition et d'analyse du signal en IRM fonctionnelle de repos sont décrits en annexe.

3.4.1 Acquisitions IRM

La passation de l'examen IRM a été réalisée sur une machine **3T** Philips Achieva-TX (Best, The Netherlands) située sur la plateforme de recherche IRMaGe attenante au département de neuroradiologie du CHU de Grenoble. La machine est équipée d'une antenne à 32 canaux. Le protocole de passation de l'IRM fonctionnelle de veille de repos inclut une séquence longue pondérée en T2* sensible au signal BOLD et une séquence structurale pondérée en T1 en haute résolution. Les deux séquences sont enregistrées chez les sujets **sans sédation**.

La séquence de repos est une séquence en écho de gradient rapide (acquisition EPI *echoplanar imaging*) dont les principaux paramètres sont :

- 32 coupes, épaisseur 3,5 mm, acquisition multibande d'un facteur 2, taille de voxel dans un plan : 3x3 mm²
- Temps de répétition (TR) 2000 ms, temps d'écho (TE) 32 ms, angle de bascule

N° patient	Sexe	Age	Déjà TCG / 1ere RMZ (jour)	Etat de conscience à IRM1	CRS-R score total à IRM1	s/s auditif	visuel	motrice	oromoteur/verbal	communication	éveil	Déjà TCG / IRM2 (jour)	Etat de conscience à IRM2	CRS-R score total à IRM2	auditif	visuel	motrice	oromoteur/verbal	communication	éveil	
1	H	35	90	ENR	5	1	1	1	1	0	1	193	ENR	8	2	2	1	1	0	2	
2	H	23	30	EDM	13	2	3	5	1	0	2	62	C	22	4	4	6	3	2	3	
3	H	27	27	EDM	10	3	4	1	1	0	1	105	C	22	4	5	6	2	2	3	
4	F	54	24	C	20	3	4	6	3	1	3	73	C	23	4	5	6	3	2	3	
5	H	55	71	EDM	12	2	2	5	1	0	2	151	EDM	20	4	4	5	3	1	3	
6	H	44	47	C	23	4	5	6	3	2	3	89	C	23	4	5	6	3	2	3	
7	H	29	26	C	23	4	5	6	3	2	3	89	C	23	4	5	6	3	2	3	
8	H	23	20	C	23	4	5	6	3	2	3	83	C	23	4	5	6	3	2	3	
9	H	64	37	EDM	15	3	3	3	2	1	3	75	C	23	4	5	6	3	2	3	
10	F	22	27	EDM	17	4	4	5	2	0	2	34	EDM	17	4	4	5	2	0	2	
11	H	31	13	C	23	4	5	6	3	2	3										
12	F	20	58	EDM	9	3	3	1	0	0	2	85	EDM	12	2	2	3	2	0	3	
13	H	40	19	C	21	4	4	5	3	2	3										
14	F	54	51	EDM	9	2	2	3	1	0	1	104	EDM	12	3	3	3	1	0	2	
15	H	27	44	C	23	4	5	6	3	2	3	66	C	23	4	5	6	3	2	3	
16	F	66	32	EDM	9	2	2	3	1	0	1	46	C	20	4	5	6	3	1	1	
17	H	19	38	C	17	3	3	5	3	2	1	87	C	23	4	5	6	3	2	3	
18	H	43	69	EDM	13	3	3	5	1	0	1	113	C	19	3	4	6	2	1	3	
19	H	45	48	C	23	4	5	6	3	2	3	67	C	23	4	5	6	3	2	3	
20	N/A																				
21	F	54	43	C	23	4	5	6	3	2	3										
22	H	67	23	EDM	15	3	3	5	2	1	1	34	C	16	3	3	6	2	1	1	
23	H	20	61	EDM	8	1	1	3	1	0	2	117	EDM	18	3	4	5	2	1	3	
24	H	38	33	EDM	14	3	3	5	1	1	1	54	C	23	4	5	6	3	2	3	
25	F	33	32	C	23	4	5	6	3	2	3	54	C	23	4	5	6	3	2	3	
26	F	19	28	C	23	4	5	6	3	2	3										
27	N/A																				
28	H	24	32	C	17	4	3	5	1	2	2	54	C	23	4	5	6	3	2	3	
29	H	47	21	C	23	4	5	6	3	2	3	70	C	23	4	5	6	3	2	3	
30	H	32	25	EDM	12	3	2	5	1	0	1										
31	F	51	31	EDM	11	3	2	3	1	0	2	58	EDM	13	3	3	3	1	0	3	
32	H	65	37	ENR	4	0	2	1	1	0	0										
33	H	51	47	EDM	11	3	2	3	2	0	1	160	C	23	4	5	6	3	2	3	
34	F	54	33	EDM	15	3	3	5	2	0	2										
35	H	20	42	C	23	4	5	6	3	2	3										
36	H	23	21	C	23	4	5	6	3	2	3										

FIGURE 3.6 – Scores CRS-R : résultats individuels à J30 et J60

Numéro patient	Sexe	Age	Score de Glasgow	Délai TCG /1ere IRM (jour)	Etat de conscience IRM1	DRS score IRM1	Délai TCG/ 2e IRM (jour)	Etat de conscience IRM2	DRS score IRM2	DRS score / 6 mois post-TCG	Récupération fonctionnelle à 6 mois
1	H	35	3	90	ENR	26	193	ENR	25	26	Mauvaise
2	H	23	4	30	ECM	22	62	C	14	5	Bonne
3	H	27	3	27	ECM	22	105	C	13		
4	F	54	4	24	C	16	73	C	10		
5	H	55	4	71	ECM	22	151	ECM	14	13	Moyenne
6	H	44	3	47	C	9	89	C	8	5	Bonne
7	H	29	8	26	C	4	89	C	1	0	Bonne
8	H	23	7	20	C	10	83	C	1	0	Bonne
9	H	64	6	37	ECM	21	75	C	9	4	Bonne
10	F	22	7	27	ECM	21	34	ECM	21	4	Bonne
11	H	31	6	13	C	6				0	Bonne
12	F	20	6	58	ECM	21	85	ECM	21	14	Moyenne
13	H	40	5	19	C	15					
14	F	54	6	51	ECM	25	104	ECM	22	26	Mauvaise
15	H	27	7	44	C	3	66	C	2	0	Bonne
16	F	66	8	32	ECM	23	46	C	19	8	Moyenne
17	H	19	3	38	C	18	87	C	7	4	Bonne
18	H	43	5	69	ECM	22	113	C	19	19	Mauvaise
19	H	45	3	48	C	13	67	C	13	5	Bonne
20											
21	F	54	8	43	C	13				2	Bonne
22	H	67	8	23	ECM	22	34	C	22	8	Moyenne
23	H	20	5	61	ECM	22	117	ECM	19	6	Bonne
24	H	38	6	33	ECM	22	54	C	14	3	Bonne
25	F	33	8	32	C	16	54	C	6	1	Bonne
26	F	19	5	28	C	9				0	Bonne
27											
28	H	24	6	32	C	18	54	C	9	4	Bonne
29	H	47	8	21	C	9	70	C	2		
30	H	32	3	25	ECM	22				11	Moyenne
31	F	51	3	31	ECM	22	58	ECM	21	21	Mauvaise
32	H	65	3	37	ENR	28				29	Mauvaise
33	H	51	4	47	ECM	22	160	C	13		
34	F	54	7	33	ECM	20					
35	H	20	7	42	C	6					
36	H	23	8	21	C	9					

FIGURE 3.7 – Scores DRS : résultats individuels à J30, J60 et 6 mois

75 degrés

- Facteur d'accélération en imagerie parallèle (SENSE) = 3, avec 5 volumes initiaux non enregistrés pour atteindre un régime stationnaire et acquisition de 400 volumes

A noter que nous abaissons la pente des gradients de commutation afin de réduire la nuisance sonore de l'acquisition EPI (ie obtenir un bruit jugé modéré) et donc l'inconfort pour le patient. Cette durée d'acquisition longue (**13 min et 20 sec**) a été choisie car elle est directement liée à la fiabilité de l'estimation de la connectivité fonctionnelle de veille de repos en IRM fonctionnelle (Birn et al., 2013; Termenon et al., 2016b). Le choix d'un temps de répétition de 2 secondes permet d'éviter la contamination des signaux par la respiration du sujet mais pas celle induite par le rythme cardiaque.

Finalement une séquence structurale pondérée en T1 est acquise pour chaque participant (3D MPRAGE, 0.9x0.9x1.2 mm³, temps d'inversion = 800 ms, TR = 3000 ms, TE = 28 ms, angle de bascule = 15°, facteur SENSE = 4.4).

3.4.2 Pré-traitement des images IRM

Les images fonctionnelles sont réalignées (ré-alignement spatial des 400 volumes entre eux) et resynchronisées (rephasées du fait du décalage de temps d'acquisition entre la 1ère et la dernière coupe d'un même volume) et leur image moyenne est calculée. Pour détecter les images artefactées par des mouvements de grande amplitude, nous utilisons le logiciel ART¹ avec les **seuils retenus : Z score à 3 déviations standards et mouvements composites inter-images de plus de 5 mm d'amplitude (3 mm en translation, 0,035 rad en rotation)**. Ces seuils ont été choisis en référence à la littérature (Di Perri et al., 2016; Crone et al., 2014). En deçà d'un de ces seuils, l'image est considérée comme artefactée et un régresseur spécifique est généré pour l'éliminer de l'analyse ultérieure (régresseur supplémentaire). Les séries d'images fonctionnelles comprenant plus de 10% de données artefactées sont supprimées de l'analyse.

Dans la figure 3.8 l'exemple d'un cas (patient 1, IRMf J30) exclu du fait des mouvements de tête.

Pour chaque sujet, l'image structurale est d'abord recalée avec l'image fonctionnelle moyenne EPI puis segmentée pour obtenir la carte de probabilité de la substance grise (SG). On calcule alors la transformation élastique qui permet un recalage le plus précisément possible de cette carte de SG sur le modèle de cerveau humain ICBM 152 (via l'algorithme DARTEL (Ashburner, 2007) disponible dans SPM12)². A noter que nous avons utilisé un modèle modifié afin de pouvoir segmenter le thalamus sur tous les patients. Ce modèle, transmis par Anna Sontheimer, inclut une probabilité de SG a priori de 1 dans le thalamus. La transformation élastique ainsi obtenue correspond à un champ de déformation.

Le champ de déformation résultant est ensuite inversé et appliqué à l'atlas anatomique AAL (Tzourio-Mazoyer et al., 2002) afin de produire un atlas adapté au

1. https://www.nitrc.org/projects/artifact_detect/

2. <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12>

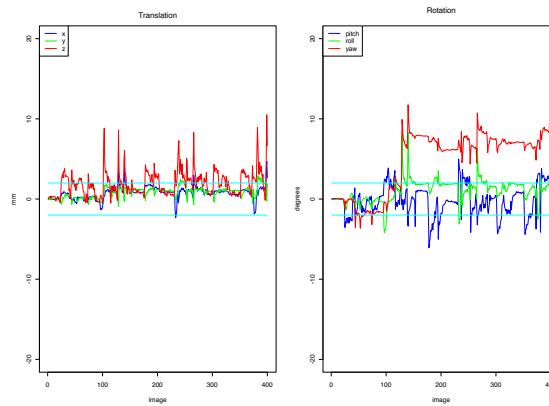


FIGURE 3.8 – Mouvements de tête du patient 1, examen à J30. Exemple d’une acquisition exclue de l’analyse pour mouvements trop importants.

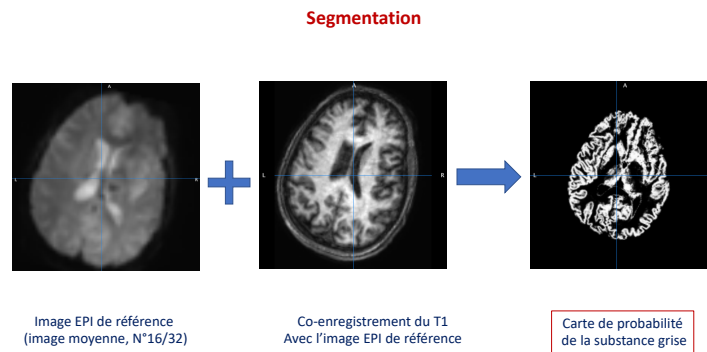


FIGURE 3.9 – Recalage des images fonctionnelles et anatomiques et segmentation de la substance grise du patient

cerveau de chaque sujet. Les analyses sont ensuite réalisées dans le référentiel anatomique du sujet. Cet atlas anatomique sur mesure est alors appliqué aux séries temporelles de la séquence EPI pour extraire les séries temporelles de la SG de chaque région d’intérêt, nécessaires au calcul des graphes. Nous n’effectuons pas de lissage spatial des images fonctionnelles afin de ne pas créer artificiellement de corrélations entre régions distinctes.

Ces différentes étapes sont illustrées dans les 4 figures ci-après (3.9, 3.10, 3.11, 3.12), extraites des données du patient 2 (IRMf J30).

Étude de la fonction de réponse hémodynamique après lésions axonales diffuses post-traumatiques

La fonction de réponse hémodynamique (HRF), reflet du couplage neurovasculaire au sein de la substance grise, peut aussi être étudiée dans la substance blanche où elle apparaît sensible à l’altération des petits vaisseaux (Makedonov et al., 2013). Cette analyse a été réalisée par Chloé Jaroszynski. Les paramètres de la fonction

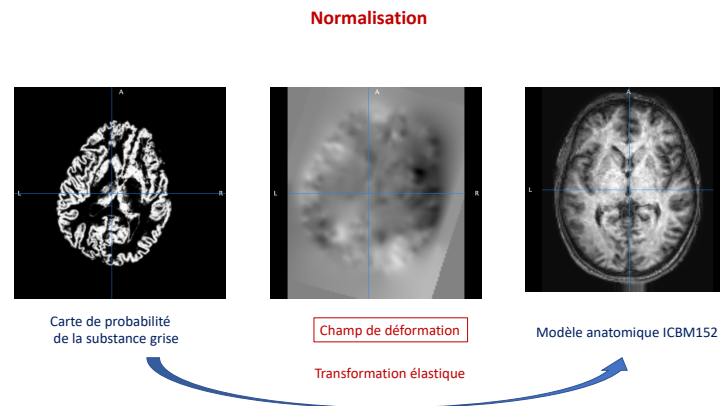


FIGURE 3.10 – Normalisation élastique par DARTEL et production du champ de déformation

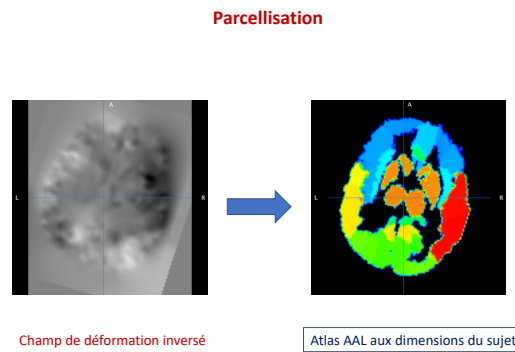


FIGURE 3.11 – L'application du champ de déformation inversé à l'atlas AAL permet de produire un atlas parcellisé adapté à chaque sujet

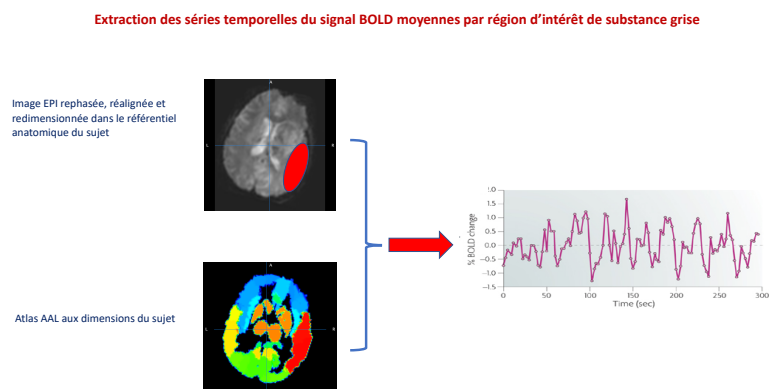


FIGURE 3.12 – Dans chaque parcelle de l'atlas du sujet, une série temporelle est extraite

de réponse hémodynamique (confère chapitre annexe pour une description détaillée) ont été évalués à l'échelle du voxel en utilisant la méthode de (Wu et al., 2013). Les paramètres de l'HRF locale que constituent le temps au pic et l'amplitude et largeur de la réponse à la moitié du maximum ont été calculés pour analyse statistique. Un t test pour 2 échantillons a été réalisé entre le groupe de patients avec lésions axonales diffuses et le groupe de sujets sains pour estimer une éventuelle modification des paramètres de la réponse hémodynamique. Le seuil de significativité statistique retenu est $p < 0.0001$ et une étendue $k > 50$ voxels adjacents.

3.4.3 Calcul des graphes de connectivité fonctionnelle

3.4.3.1 Méthode des graphes

Un graphe est un outil mathématique permettant de caractériser un réseau par ses noeuds et ses arêtes. Ici nous considérons le cerveau comme un graphe où chaque *noeud* est une région cérébrale et chaque *arête* une connexion fonctionnelle entre deux noeuds.

Le réseau cérébral normal est un réseau complexe **invariant d'échelle**, autrement dit non réductible à une dimension (Barabási and Albert, 1999). En effet la distribution de ses degrés (= nombre d'arêtes par noeud) suit une loi de puissance et non une loi normale, ou plus exactement cette distribution suit une loi de puissance exponentielle tronquée (Achard et al., 2006), confère figure (3.13). En effet pour des raisons physiques, les systèmes complexes réels, et en particulier les systèmes biologiques, ont un nombre fini de degrés possibles par noeud. Ainsi la loi de puissance exponentielle tronquée prédit que les noeuds les plus densément connectés du réseau (les hubs) sont des éléments rares situés dans la queue de la distribution. A l'inverse un graphe régulier a une distribution normale (qui suit une loi gaussienne).

Le réseau cérébral normal a une caractéristique '**petit monde**', figure 3.14, c'est à dire un état intermédiaire entre un réseau régulier (où chaque noeud est uniquement relié à ses plus proches voisins) et un réseau aléatoire (où chaque noeud est relié à d'autres noeuds du réseau, voisins ou distants, de façon aléatoire). Cet état permet au réseau une efficacité globale et locale élevée dans le transfert parallèle d'information (à différentes échelles), une condition nécessaire à la synchronisation d'activités neuronales à la fois distantes et de spécificité différente (Achard and Bullmore, 2007).

Nous avons donc choisi la **méthode des graphes**, c'est à dire une méthode de modélisation mathématique du réseau cérébral, qui permet une analyse exhaustive de l'ensemble du réseau sans a priori. **Cette approche semble particulièrement pertinente pour étudier une fonction cérébrale globale telle que la conscience.** En effet, la méthode des graphes permet d'analyser les propriétés topologiques du réseau cérébral pour caractériser son efficacité en terme de ségrégation et d'intégration de l'information (Fig. 3.15) : fonctionnement par modules, connexions longues distances, rôle des hubs (cf paragraphes ci-dessous : propriétés du graphe, métriques de graphe).

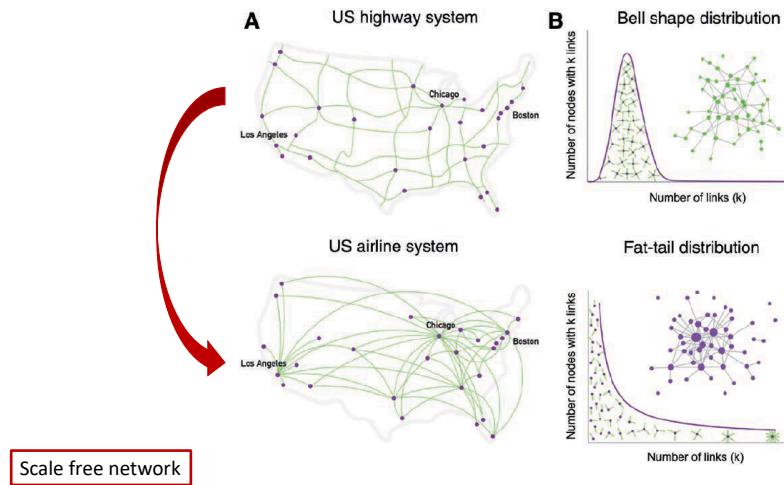


FIGURE 3.13 – Théorie des graphes. Exemple des réseaux aérien et routier nord américains (A) ayant des propriétés topologiques différentes (B) : la distribution du nombre de connexion par noeud suit une loi gaussienne dans le système routier, une loi de puissance dans le système aérien (Lee and Mashour, 2018)

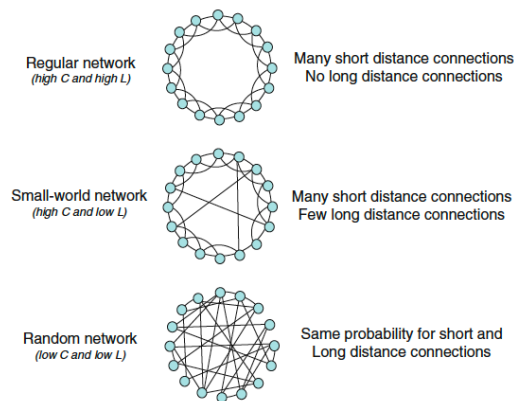


FIGURE 3.14 – Réseau petit-monde défini mathématiquement par un coefficient de regroupement (C) élevé et une longueur caractéristique du chemin (L) faible. Coefficient de regroupement ou clustering (C) = probabilité de connexion préférentielle à courte distance (dans le voisinage), Longueur caractéristique du chemin (L) = nombre minimum de connexion nécessaire pour relier deux noeuds situés n'importe où dans le graphe (Guye et al., 2010)

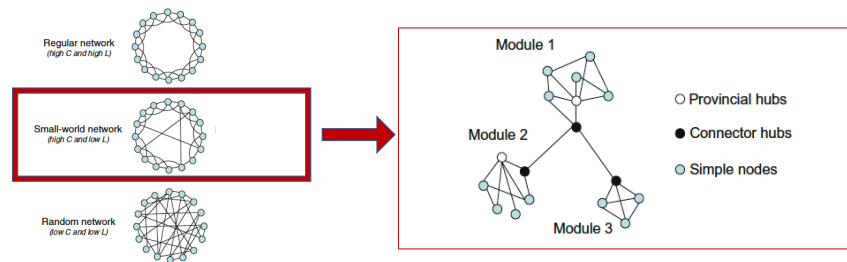


FIGURE 3.15 – Parmi trois réseaux ayant des propriétés de **ségrégation et d'intégration de l'information** différentes, le réseau petit monde comprend des hubs, une caractéristique du cerveau humain. L'organisation modulaire est également une caractéristique du cerveau humain (Guye et al., 2010)

3.4.3.2 Calcul des graphes cérébraux de connectivité fonctionnelle

Extraction des séries temporelles

L'atlas choisi pour la parcellisation est le classique Anatomic Automatic Labeling (AAL) (Tzourio-Mazoyer et al., 2002) composé de 90 régions corticales et sous-corticales (noyaux gris centraux), (voir chapitre annexes). Le cervelet et le tronc cérébral, dont le signal BOLD n'a pas été enregistré, ne sont pas pris en compte dans ce travail. A chaque parcelle correspond une série temporelle régionale. Cette série temporelle moyenne les valeurs des voxels (de la parcelle) recueillis en séquence BOLD. Puis ces valeurs sont pondérées par la carte de probabilité de substance grise. Cette pondération limite la contamination des séries temporelles par les signaux de la substance blanche et du liquide céphalo-rachidien. Les mouvements de tête résiduels sont supprimés si nécessaires en régressant les paramètres de mouvements et les régresseurs correspondant aux artefacts antérieurement détectés. On obtient ainsi 90 séries temporelles constituées de 400 points.

Décomposition en ondelettes

Les séries temporelles résultantes sont décomposées en 4 bandes (chacune correspondant à une bande de fréquences différente) en utilisant une transformation discrète en ondelettes dyadiques. La transformation en ondelettes produit une décomposition temporelle qui partitionne l'énergie totale du signal dans un ensemble de fonctions basiques supportées de façon compacte, chacune correspondant à une bande de fréquence et à une localisation temporelle (Achard et al., 2006). Nous appliquons la transformée discrète en ondelettes à chaque série temporelle régionale puis nous calculons les corrélations entre paires de régions pour chacune des 4 échelles d'ondelette. L'information pertinente pour les données d'IRMf de repos est

alors majoritairement contenue à l'échelle **3** qui représente l'intervalle de fréquence 0.032 – 0.065 Hz.

Calcul des graphes

La corrélation entre toutes les paires de séries temporelles à l'échelle d'ondelette 3 est représentée sous forme de matrice de corrélation. Cette **matrice de corrélation** est constituée des paires de corrélations mesurées entre toutes les régions cérébrales du réseau (voir figure 3.16). En abscisse et en ordonnées, on trouve les 90 régions d'intérêt du réseau cérébral de l'atlas AAL. Pour chaque paire de corrélation inter-région (4005 au total), le coefficient de corrélation est figuré par un code couleur : du bleu (corrélation négative) au rouge (corrélation positive) en passant par le vert (absence de corrélation).

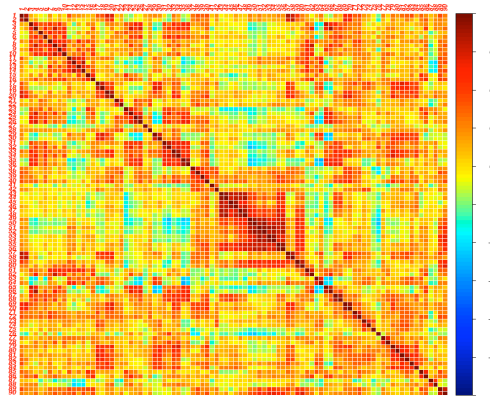


FIGURE 3.16 – Matrice de corrélation servant à construire un graphe de connexions cérébrales : chaque ligne et chaque colonne correspond à une région cérébrale. L'intersection de chaque ligne avec une colonne correspond à la connectivité entre 2 régions.

A cette matrice de corrélation est appliqué un seuil de 10% afin de ne retenir que les corrélations les plus significatives en valeur absolue dans la bande de fréquence spécifique des signaux du repos (échelle 3). On aboutit ainsi à une matrice d'adjacence binaire comprenant 400 paires de corrélations qui vont constituer le graphe de connectivité fonctionnelle du sujet. Ce graphe binaire (non pondéré) et non directionnel reconstitue les connexions fonctionnelles inter-régionales du cerveau en référence à un atlas anatomique. Pour le calcul du graphe, nous avons appliqué une technique qui impose que le graphe soit complètement connecté (le minimum spanning tree) (Alexander-Bloch et al., 2012). Les graphes présentant moins de 10% de corrélations significatives sont alors exclus des analyses (pour des informations détaillées voir (Achard et al., 2012)).

3.4.3.3 Propriétés du graphe

Les noeuds du graphe sont caractérisés par leurs propriétés de connexion, la plus élémentaire étant leur nombre ou *degré* (Bullmore and Sporns, 2009; Sporns, 2011).

L'*efficacité globale* est sensible à la connectivité à longue distance. Elle est définie comme la moyenne de l'inverse du plus court chemin entre un noeud particulier et tous les autres noeuds du réseau. L'*efficacité locale* (tout comme le coefficient de clustering, métrique non retenue dans cette étude) mesure la connectivité au voisinage d'un noeud. Enfin, la '*betweenness centrality*' (BC) est une métrique de graphe qui quantifie l'importance des noeuds pour la communication dans le réseau. Les noeuds ayant la BC la plus élevée sont considérés comme des hubs.

Le graphe dans son ensemble est caractérisé par son *index de modularité* et par son *index de 'petit-monde'* (Sporns, 2011). L'index de modularité, compris entre 0 et 1, renseigne sur le partitionnement du graphe en communautés. Cette fonction d'optimisation du graphe est estimée à partir du nombre d'arêtes intra et extra-modulaires de chaque noeud. L'index de 'petit monde' rend compte de la topologie d'un graphe qui sera considéré petit monde pour un index de valeur supérieure à 1 (Guye et al., 2010). En effet, les réseaux petits mondes sont définis par un coefficient de clustering (C) élevé et une longueur du plus court chemin (L) petite (3.14). L'index petit monde représente le ratio entre les valeurs de C et L normalisées relativement à un graphe aléatoire.

Le schéma ci-dessous, repris de Sporns (Sporns, 2011), décrit les éléments constitutifs d'un graphe 3.17 :

- (A) *le degré d'un noeud* : le nombre de connexions d'un noeud du réseau (6 et 1 dans cet exemple)
- (B) *le coefficient de clustering* : le coefficient de regroupement mesure la proportion de connexions existantes entre les noeuds du voisinage direct d'un noeud relativement au nombre maximum de connexions possibles localement. Un coefficient de clustering élevé assure l'**efficacité locale d'un noeud du réseau (Eloc)** pour le transfert d'information.
- (C) *les motifs* représentent le nombre de répétitions d'un même ensemble d'arêtes identifié dans le graphe. Leur forme et leur décompte dans le voisinage d'un noeud renseigne sur la quantité d'information échangée localement.
- (D) *le plus court chemin* entre deux noeuds A et B, sachant que le plus court chemin (path) s'entend comme le nombre minimum d'arêtes à parcourir pour aller d'un noeud A à un noeud B. L'ensemble des plus courts chemins entre le noeud A et tous les autres noeuds du réseau peut être moyenné, donnant le plus court chemin moyen pour le noeud A. L'inverse de la moyenne harmonique des plus courts chemins correspond à l'**efficacité globale (Eglob) du noeud A**.
- (E) *modularité et "hubs"* : cette figure illustre la **modularité** d'un réseau et le caractère central de certains noeuds appelés "**hubs**" (noeuds ayant un grand nombre de connexions au réseau que ce soit à l'intérieur d'un module (hub provincial) et/ou de façon inter-modulaire (hub connecteur dans cet exemple graphique)). Plus précisément la **centralité** d'un noeud quantifie combien de plus courts chemins entre toutes les autres paires de noeuds du réseau passent par celui-ci.

La figure ci dessous 3.18 montre un graphe obtenu chez un sujet sain de l'étude avec en bleu les connexions longues (> 85 mm) et en rouge les connexions courtes

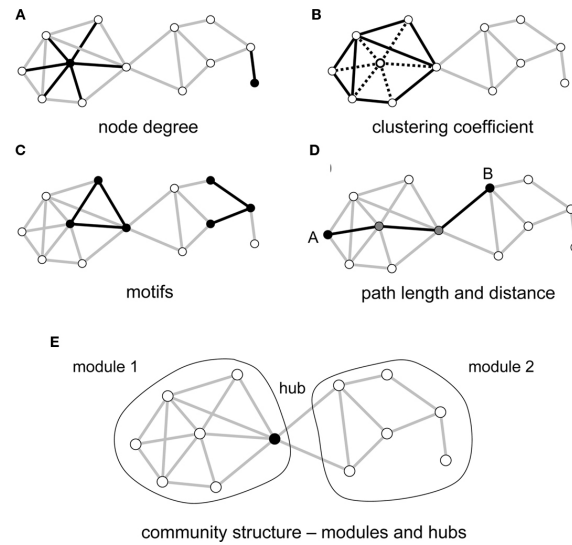


FIGURE 3.17 – Les différentes propriétés d'un graphe (d'après Sporns)

(< 85 mm).

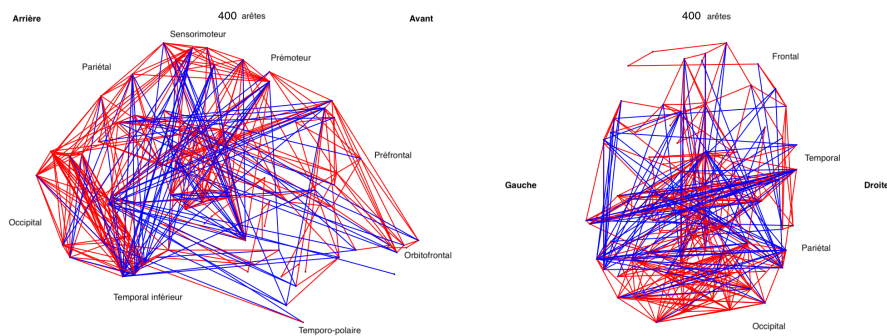


FIGURE 3.18 – Graphe d'un sujet sain (vues sagittale et transversale) construit avec 400 arêtes extraites de la matrice de corrélation après application d'un seuil de 10%

3.4.3.4 Métriques de graphe

Chaque métrique donne une description particulière de la topologie du graphe. Dans cette thèse, nous nous intéressons à des métriques d'intégration globale et de ségrégation de l'information ainsi qu'à leurs modifications du fait du traumatisme crânien grave. Les métriques suivantes ont d'abord été calculées au niveau de chaque noeud : l'**efficacité globale (Eglob)** représentative des propriétés d'intégration de l'information, l'**efficacité locale (Eloc)** représentative des propriétés de ségrégation de l'information et la "**betweenness centrality**" (**BC**) représentative des propriétés de centralité des hubs du réseau. Ensuite, ces propriétés ont été calculées à l'échelle du graphe, elles correspondent aux moyennes de ces métriques sur l'ensemble des noeuds ainsi qu'à une mesure spécifique de graphe : la **modularité** (confère ([Rubinov and Sporns, 2010](#)) pour une description complète).

Formules mathématiques : D'un point de vue mathématique, ces métriques se calculent avec les formules suivantes :

- Efficacité globale d'un noeud (Eglob) :

$$Eglob_i = \frac{1}{N-1} \sum_{j \in G} \frac{1}{L_{ij}}$$

- Efficacité locale d'un noeud (Eloc) :

$$Eloc_i = \frac{1}{N_{G_i}(N_{G_i}-1)} \sum_{j,k \in G_i} \frac{1}{L_{j,k}}$$

- Betweenness centrality d'un noeud (BC) :

$$BC_i = \sum_{j \neq i \neq k} \frac{\sigma_{jk}(i)}{\sigma_{jk}}$$

Où i , j et k désignent chacun un noeud du graphe, G le graphe, N le nombre total de noeuds du graphe, L la distance entre deux noeuds du graphe. Pour une description détaillée de ces formules mathématiques confère (Termenon et al., 2016b).

Pour extraire ces métriques du réseau, nous utilisons les codes *brainwaver* et *igraph* du logiciel R, outils disponibles sur CRAN^{3, 4}.

3.4.3.5 Index de perturbation du réseau cérébral HDI

Pour évaluer la manière dont le réseau est modifié après traumatisme crânien grave, nous avons calculé un index sensible aux écarts entre les propriétés de graphe d'un individu et celles d'un groupe de référence. Un tel index a été développé initialement pour des patients en ECA post-anoxique (Achard et al., 2012). L'index de perturbation du réseau cérébral (HDI : hub disruption index) est une mesure qui évalue l'écart de la topologie des noeuds du réseau cérébral d'un sujet par rapport à la topologie d'un réseau cérébral normalisé issu d'un groupe de sujets sains. Son calcul est détaillé ci-après.

Calcul de l'index de perturbation du réseau cérébral HDI

L'index de perturbation du réseau cérébral (HDI) peut être utilisé pour comparer le comportement d'une métrique du réseau cérébral d'un sujet unique (sain ou patient) relativement à celle d'un réseau de référence. Considérons le cas d'un volontaire sain (healthy 15) comparé à un groupe contrôle de sujets sains (Figure 3.19, A). En choisissant une métrique nodale dans un graphe, par exemple les degrés d'un noeud dans cette figure, nous rapportons la valeur de chaque noeud du sujet sain volontaire aux degrés moyens des mêmes noeuds du groupe de sujets sains contrôle pris comme référence. Nous pouvons observer que les points se répartissent approximativement

3. <http://cran.r-project.org/web/packages/brainwaver/index.html>

4. <http://cran.r-project.org/web/packages/igraph/index.html>

sur la ligne médiane $y = x$. Cela signifie que la valeur des noeuds d'un sujet sain est similaire à la valeur moyenne des mêmes noeuds d'un groupe de sujets sains contrôle. A l'opposé, si nous procédons de même avec un patient victime, par exemple, d'un accident vasculaire cérébral (stroke 9) (Fig. 3.19, B), nous observons que la pente de la droite n'est pas similaire à la droite $y = x$. Cela signifie que le nombre de degrés de n'importe quel noeud dans le cas d'un patient n'est pas correctement prédit par la moyenne des degrés du même noeud dans un groupe de sujets sains contrôles (groupe de référence). **Pour le calcul de l'index de perturbation du réseau cérébral (HDI) nous procédons ainsi : nous calculons l'écart pour chaque noeud entre le nombre de degrés (ou n'importe quelle autre métrique de noeud) moyen extrait du groupe de référence et les degrés du même noeud de l'individu considéré. Ces écarts sont représentés en fonction des valeurs moyennes calculées à partir du groupe de référence.** Dans ce cas, pour un sujet sain (Fig. 3.19, C), les données vont être réparties autour d'une ligne horizontale ($Kd = HDI = 0$) et pour un patient (Fig. 3.19, D) autour d'une droite de pente négative ($Kd = HDI = -0.84$). Typiquement pour un patient victime d'un accident vasculaire cérébral (stroke 9), les noeuds de degrés élevés présentent des valeurs abaissées tandis que les noeuds de faibles degrés ont une augmentation de leur valeur. **Cet index représente donc une modification globale du réseau. Plus il est élevé en valeur absolue, plus le réseau est perturbé, plus il est petit, moins il est perturbé.**

Dans cette étude, nous utilisons les données IRMf de veille de repos d'un groupe de sujets sains (appariés en âge mais pas en genre) issu d'un autre protocole de recherche aux résultats publiés par ailleurs (Job et al., 2020). Ces données ont été acquises sur le même appareil IRM, avec les mêmes séquences et à la même période, ce qui rend les données comparables à notre cohorte de patients. Les données IRM de ces sujets sains ont été pré-traitées selon le même procédé que les patients TCG. L'index de perturbation du réseau cérébral (HDI) a été calculé pour toutes les métriques d'intérêt et pour tous les sujets.

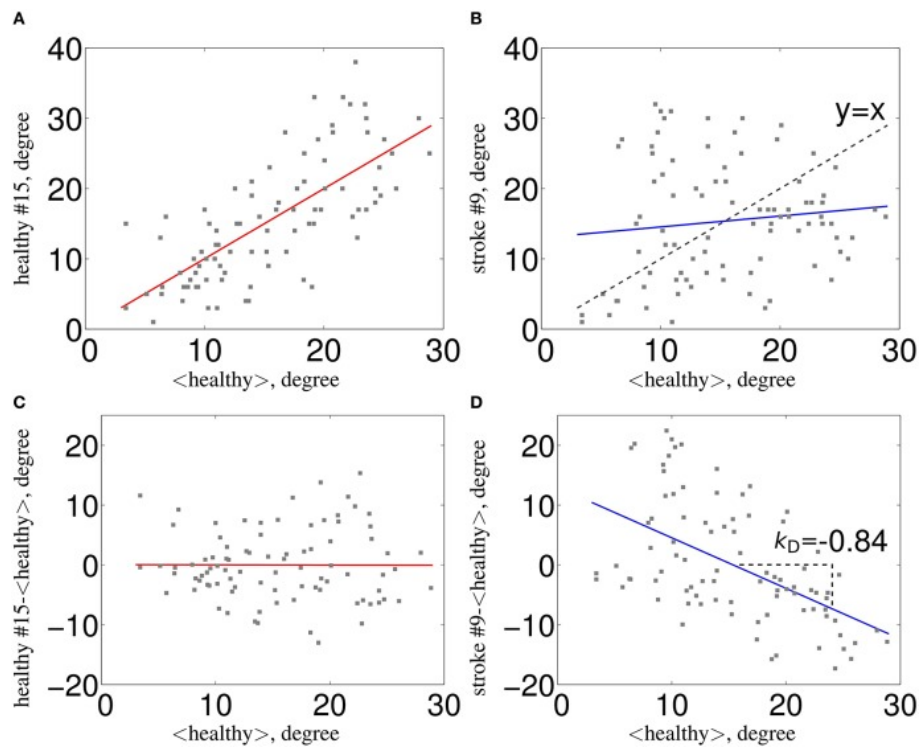


FIGURE 3.19 – Calcul du HDI : issue de (Termenon et al., 2016a). La topologie nodale du réseau (ici les degrés) d’un individu relativement à la topologie d’un réseau normalisé de sujets sains (A) pour un individu sain et (B) pour un individu après accident vasculaire cérébral. Pour le calcul du HDI de la métrique degré (ou K_d), nous soustrayons pour chaque noeud du graphe le nombre de degré moyen du groupe de référence (sain) du nombre de degré correspondant d’un individu avant de rapporter cette différence à la moyenne du groupe de référence. Le HDI représente la pente de la droite de régression calculée à partir de ce nuage de point. Cette transformation signifie que les données d’un individu sain (C) vont se répartir autour d’une ligne horizontale ($HDI = 0$) tandis que les données d’un sujet cérébrolésé (D) se répartissent autour d’une pente négative ($K_d = HDI < 0$).

3.4.4 Acquisitions et traitement du signal F^{18} FDG PET-scan

Le F^{18} FDG PET-scan ou tomographie par émission de positon marquée au 18 fluoro-deoxyglucose (18 FDG) permet l'étude du métabolisme glucidique cérébral. Son apport diagnostique et pronostique dans les ECA est déjà bien documenté dans la littérature (Stender et al., 2016, 2014), toutefois sa validité clinique n'est pas encore complètement établie. Nous avons choisi de compléter l'exploration de la connectivité fonctionnelle par celle du métabolisme cérébral afin d'explorer le lien entre ces deux signaux neurophysiologiques chez le traumatisé crânien grave en état de conscience altérée.

Les acquisitions 18 FDG PET-scan étaient programmées pour les patients restés ECA plus de 7 jours après arrêt des sédations en réanimation. L'état de conscience était ré-évalué le jour du PET-scan (échelle CRS-R). Les délais de réalisation du PET-scan étaient très variables en routine clinique, nous avons donc retenu pour analyse les PET-scan réalisés moins de 15 jours avant ou après l'IRMf J30. Nous avons vérifié que l'état de conscience du patient était similaire (soit ECA soit conscient) le jour de l'IRMf et le jour du PET scan. Après information et accord écrit des intéressés, les données de dix sujets épileptiques qui avaient passé l'examen PET-scan dans les mêmes conditions entre 2016 et 2017 ont été traitées selon la même procédure que les patients. Ces 10 sujets témoins ont été sélectionnés sur la base d'un examen 18FDG PETscan cérébral normal.

L'examen PET scan a été effectué sans prémédication chez des patients à jeun de tout apport de glucose depuis 6 heures. L'acquisition tridimensionnelle était réalisée sur un appareil Discovery PET/CT 690 (GE Medical Systems, USA), dans le service de médecine nucléaire du CHU de Grenoble. Après injection intraveineuse de 1.85 MBq/kg de 18F-FDG, une acquisition était réalisée à 30 minutes de circulation du radiotracteur et pour une durée de 10 minutes. Un scanner cérébral de 20 coupes permettait d'obtenir des images de fusion PET/scanner X.

Le pré-traitement des données PET scan comprenait une reconstruction du signal émis par le radiotracteur en utilisant un algorithme par itérations. La normalisation des données de chaque sujet était effectuée dans un espace stéréotaxique standardisé puis un lissage spatial était appliqué. La mesure du métabolisme glucidique cérébral était exprimée en mg/100g de tissu/min. Les images PET individuelles étaient affichées avec une échelle colorimétrique 'arc en ciel' pour rendre compte de la répartition du métabolisme cérébral (minimal à maximal) relativement à l'activité métabolique cérébrale moyenne du sujet.

Pour cette étude, les données de PET-scan ont été traitées et analysées par Anthony Costa, étudiant co-dirigé en master 1 double cursus santé en 2017 à l'université Grenoble Alpes. Les images PET ont été traitées avec le logiciel SPM12 (<http://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/spm12/>). Les images PET de chaque sujet ont d'abord été recalées avec les images IRM T1 3D correspondantes. L'atlas Anatomic-Automatic Labeling (AAL) composé de 115 régions (dont le cervelet) a été normalisé dans le référentiel anatomique de chaque sujet (images IRM T1) pour permettre la parcellisation des images PET. Les valeurs métaboliques brutes ont été extraites de chaque région. Ces valeurs étant relatives à chaque sujet, pour autoriser une comparaison inter-sujet nous avons normalisé ces données en un index selon la

procédure de Stenders et al (Stender et al., 2016). Cela a consisté à rapporter la valeur du métabolisme cérébral régional à celle du scalp, laquelle était déterminée manuellement à partir des histogrammes de distribution des valeurs PET brutes obtenues via le logiciel MANGO (<http://ric.uthscsa.edu/mango/mango.html>). Pour la comparaison des images PET et IRMf, seules les 90 régions d'intérêt communes aux deux acquisitions ont été retenues.

La variable utilisée pour l'analyse statistique est l'activité métabolique de chacune des 90 régions d'intérêt.

3.4.5 Acquisitions et traitement du signal EEG

L'électroencéphalogramme (EEG) permet l'enregistrement non invasif de l'activité électrique corticale. L'analyse topographique et fréquentielle du signal renseigne sur l'état d'éveil et sur la réactivité corticale lors de stimulations sensorielles. Cet examen fait partie de l'évaluation diagnostique et pronostique de l'éveil de coma en soins intensifs (Andre-Obadia et al., 2018). Dans cette étude nous avons enregistré l'EEG sur 24 heures pour évaluer la qualité du cycle veille sommeil des patients traumatisés crâniens graves et rechercher un lien avec leur état de conscience.

L'acquisition est réalisée sans prémédication, à l'aide d'un appareil vidéo-EEG DELTAMED NATU. Un EEG de 24 h est enregistré en condition écologique lors de l'hospitalisation du patient en service de rééducation post-réanimation. Le montage comprend 20 électrodes disposées sur le scalp selon le système 10-20 (confère chapitre annexe). Un co-enregistrement de l'électrocardiogramme, de l'électro-oculographie et de la fréquence respiratoire est réalisé. L'échantillonnage des acquisitions se fait à 500 Hz. Le traitement du signal EEG comprend un filtrage entre 0,3 et 60 Hz.

L'analyse et le traitement des données sont effectués par le Dr Laurent Vercueil, neurophysiologiste au CHU de Grenoble. Nous réalisons une carte temps-fréquence sur 24 heures puis une analyse visuelle de la qualité de cette carte (artefacts). Si la qualité des données l'autorise, une analyse spectrale (transformée de Fourier) est effectuée pour déterminer l'amplitude maximale du signal dans les bandes de fréquence δ (2–4 Hz), theta (4–8 Hz), alpha (8–12 Hz), beta (12–30 Hz), gamma (30–40 Hz). Enfin, une analyse semi-automatique des phases de sommeil est faite selon les critères de l'AASM (American Academy of Sleep Medicine) pour classer les éventuelles périodes de sommeil en phase de sommeil lent léger (N1, N2), de sommeil lent profond (N3) et de sommeil paradoxal (REM (rapid eye movement)).

La variable cible pour l'analyse statistique est le ratio entre les différentes phases de sommeil et l'ensemble du cycle nyctéméral. Une relation a été établie entre récupération cognitive et architecture du sommeil chez le traumatisé crânien en soins intensifs mais cette relation reste peu décrite dans les ECA post-TCG (Duclos et al., 2017b).

3.5 Analyses statistiques

L'analyse statistique a été effectuée en 2019 par Kristina Skaare, ingénieur statisticien de la Cellule DataStat du CHU Grenoble Alpes. L'analyse statistique est réalisée à l'aide du logiciel Stata [®] version 15.1 (Stata Corporation 4905 Lakeway Drive College Station, TX 77845 USA). L'analyse est faite après procédures habituelles de data management et gel de base. Le rapport de l'analyse est rédigé selon le TREND statement pour études non-randomisées.

3.5.1 Calcul du nombre de sujets nécessaires

Dans l'étude de Achard et al, l'index de perturbation du réseau cérébral (HDI) des ECA anoxiques est de -0,8, avec un écart type de +/- 0,4 (Achard et al., 2012). Notre hypothèse est d'observer un HDI comparable pour le groupe patients ECA traumatiques. En utilisant un test t bilatéral (ECA vs Conscient en sortie de réanimation), avec un risque alpha = 0,05 et une puissance de 80%, l'inclusion de 17 patients par groupe permettra de détecter une diminution de 50% de l'HDI. **Le nombre de sujets nécessaires est donc de 17 par groupe de patients, soit 34 patients au total.** Le calcul du nombre de sujets nécessaires a été effectué par l'intermédiaire du logiciel nQuery (version 7.0) et validé par la procédure de double vérification du centre d'investigation clinique du CHU de Grenoble.

L'analyse descriptive porte sur les caractéristiques démographiques et cliniques de la population. Elle utilise les descripteurs usuels : nombre et fréquence pour les variables qualitatives, et moyenne et écart-type ou médiane et interquartile pour les variables continues, selon la distribution des données. Les tests statistiques sont faits avec le risque d'erreur de première espèce usuel alpha = 0,05. Tous les tests sont faits en bilatéral. La normalité des paramètres quantitatifs est déterminée par vérification graphique de la symétrie de la distribution. L'évolution des variables quantitatives est analysée par un modèle mixte. Une régression multivariée est faite en incluant les variables avec une p-valeur inférieure à 0,2 en analyse univariée.

3.5.2 Analyse statistique du critère de jugement principal

Existe-t-il une relation entre état de conscience et connectivité fonctionnelle 1 mois après TCG ? Pour répondre nous avons constitué un groupe de patients traumatisés crâniens graves conscients et un groupe en ECA à la sortie de réanimation. L'index de perturbation du réseau cérébral (HDI) a été comparé entre les 2 groupes par un test de Mann-Whitney. Nous avons également analysé ce critère (HDI) en distinguant les patients selon leurs lésions (axonales pures versus axonales plus contusions).

3.5.3 Analyse statistique des critères de jugement secondaires

1. Existe-t-il une relation entre niveau de conscience et connectivité fonctionnelle 1 et 2 mois après TCG ? Nous avons recherché une association entre niveau de conscience et connectivité fonctionnelle. L'application d'une régression linéaire s'est avérée non adaptée car il y a un effet seuil des scores cliniques. Nous avons

utilisé le coefficient de corrélation de Kendall Tau b entre le score total CRS-R et les mesures de l'HDI à J30 puis à J60.

2. Existe-t-il une relation entre évolution de l'état de conscience et de la connectivité fonctionnelle 1 à 2 mois après TCG ? Notre objectif était de décrire l'évolution de la connectivité fonctionnelle au cours du temps et selon l'état de conscience. Pour trois métriques différentes (efficacité globale, efficacité locale, betweenness centrality), l'évolution de l'HDI a été comparée entre les 2 groupes (ECA versus Conscient) par un modèle linéaire à effets mixtes avec pour effet fixe l'état de conscience (ECA ou Conscient), le temps (J30 ou J60) et l'interaction des deux variables et pour effet aléatoire le patient.
3. Le niveau de conscience diurne est-il lié à la quantité de sommeil ? Nous avons recherché une association entre niveau de conscience et quantité du sommeil mesuré par EEG de 24h. Les données d'EEG exploitables font l'objet d'une analyse descriptive.
4. Existe-t-il un lien entre connectivité fonctionnelle et métabolisme cérébral ? Nous avons recherché une association entre connectivité fonctionnelle et métabolisme cérébral à l'échelle régionale à J30. L'analyse de ce critère est faite au cas par cas : comparaisons intra-individuelles entre métriques régionales de graphe et métabolisme régional par coefficient de Pearson avec p-value inférieure à 0.05 avec correction de Bonferonni pour comparaisons multiples.

3.5.4 Analyses statistiques complémentaires

1. La connectivité fonctionnelle est-elle un marqueur du handicap neurologique ? Nous avons recherché une association entre handicap et connectivité fonctionnelle. Le coefficient de corrélation de Kendall Tau b a été calculé entre HDI et DRS, à J30 et à J60. Le choix de ce test non paramétrique est justifié par la relation non linéaire entre HDI et DRS (par effet seuil du score clinique).
2. La connectivité fonctionnelle prédit-elle le handicap neurologique ? Le score de Glasgow initial et l'âge sont deux variables cliniques prédictives du devenir fonctionnel (modèle IMPACT score, (Maas et al., 2017)). Pour évaluer la valeur prédictive de la réorganisation du réseau cérébral à 30 jours (HDI J30) et à 60 jours (HDI J60) sur le devenir fonctionnel à 6 mois (DRS), nous avons réalisé une régression multivariée puis un test de rapport de vraisemblance pour modèle imbriqué pour les p valeurs $< 0,2$ en analyse univariée. Ainsi nous avons testé l'apport de l'HDI J30 et de l'HDI J60 au modèle IMPACT score à 6 mois du TCG.
3. Existe-t-il des régions qui contribuent plus particulièrement à la réorganisation fonctionnelle globale du réseau ? Nous avons recherché les régions présentant une métrique de graphe corrélée à la connectivité fonctionnelle globale du réseau cérébral. Ainsi, pour savoir si les métriques nodales d'une région en particulier (Eloc, Eglob, BC régionales) sont corrélées à la réorganisation fonctionnelle globale du réseau cérébral (HDI correspondant pour chaque métrique), nous avons réalisé, pour chaque région et pour tous les patients, une corrélation de Spearman après correction de la p valeur selon la procédure de Benjamini Hochberg pour tests multiples.

3.5.5 Synthèse des analyses statistiques prévues

L'ensemble des analyses statistiques réalisées est présenté dans le tableau ci-dessous (Fig. 3.20). Dans les chapitres suivants, les résultats de l'étude sont présentés graphiquement sous forme de box plot avec le minimum, 1er quartile, la médiane, le 3ème quartile et le maximum. Les valeurs individuelles y sont représentées par des points. Le degré de significativité statistique entre les groupes par une astérisque pour $p < 0,05$, deux pour $p < 0,01$, trois pour $p < 0,001$. L'iconographie des graphes est effectuée avec le logiciel R, celle des modules avec le logiciel MANGO (<http://ric.uthscsa.edu/mango/mango.html>), et celle des cartes temps-fréquence EEG à l'aide du logiciel DELTAMED.

Questions scientifiques	Hierarchisation des objectifs	Description des objectifs	Critères de jugement	Tests statistiques
Existe-t-il une relation entre état de conscience et connectivité fonctionnelle 1 mois après TCG?	Objectif principal (OP)	Comparer connectivité fonctionnelle du TCG conscient versus ECA à la sortie de réanimation	HDI et état de conscience (CRS-R) à J30	Test de Mann Withney
Existe-t-il une relation entre niveau de conscience et connectivité fonctionnelle 1 et 2 mois après TCG?	Objectifs secondaires (OS)	Rechercher une association entre niveau de conscience et connectivité fonctionnelle	Score total CRS-R et HDI à J30 et à J60	Coefficient de corrélation de Kendall Tau b
Existe-t-il une relation entre évolution de l'état de conscience et de la connectivité fonctionnelle 1 à 2 mois après TCG?		Décrire l'évolution de la connectivité fonctionnelle au cours du temps et selon l'état de conscience	HDI pour chaque groupe (ECA et conscients) à J30 et à J60	Modèle linéaire à effet mixte
Le niveau de conscience diurne est-il lié à la quantité de sommeil?		Rechercher une association entre niveau de conscience et quantité de sommeil	Score total CRS-R et durée sommeil par 24h	Analyse descriptive
Existe-t-il un lien entre connectivité fonctionnelle et métabolisme cérébral?		Rechercher une association entre connectivité fonctionnelle et métabolisme cérébral régionaux	Métrique Eloc et métabolisme cérébral régional à J30	Coefficient de corrélation de Pearson avec p-value inférieure à 0.05 avec correction de Bonferroni pour comparaisons multiples
La connectivité fonctionnelle est-elle un marqueur du handicap neurologique?	Objectifs complémentaires (OC)	Rechercher une association entre handicap et connectivité fonctionnelle	Score DRS et HDI mesurés à J30 et à J60	Coefficient de corrélation de Kendall Tau b
La connectivité fonctionnelle prédit-elle le handicap neurologique?		Rechercher un modèle prédictif du handicap à 6 mois intégrant la mesure de la connectivité fonctionnelle, l'âge et le score de Glasgow initial et le comparer au modèle actuel (âge et score de Glasgow initial)	HDI à J30, âge et score de Glasgow à J0 HDI à J60, âge et score de Glasgow à J0	Régression multivariée + test Likelihood ratio test pour modèle imbriqué si $p < 0,2$ en univarié
Quelles régions cérébrales contribuent à la réorganisation fonctionnelle globale du réseau?		Rechercher des régions présentant une métrique de graphe corrélée à la connectivité fonctionnelle globale du réseau cérébral	Métriques (Eloc, Eglob, BC) et HDI à J30 et J60	Corrélation de Spearman après correction de la p valeur selon la procédure de Benjamini Hochberg pour tests multiples.

FIGURE 3.20 – Synthèse des analyses statistiques effectuées

Chapitre 4

Graphes de connectivité fonctionnelle 1 mois après traumatisme crânien grave

Dans ce chapitre nous décrivons la cohorte de patients TCG étudiés à leurs sortie de réanimation (caractéristiques cliniques, lésionnelles et qualité des données IRMf obtenues). Puis nous rapportons les résultats comparativement aux sujets sains : moyennes de métriques de graphe, index de perturbation de connectivité fonctionnelle pour chaque métrique, analyse de sous-groupe selon l'état de conscience et selon la typologie lésionnelle. Ensuite nous décrivons la relation entre métriques de graphe (moyennes, index de perturbation) et scores cliniques de conscience et de handicap. Nous rapportons également les résultats d'une analyse comparée du métabolisme cérébral et de la connectivité fonctionnelle pour un sous-groupe de patients. Les données EEG et les problèmes rencontrés pour leur analyse sont expliqués. Enfin, après avoir discuté point par point chaque résultat à chaque étape, nous concluons sous forme d'une synthèse des résultats pertinents.

4.1 Caractéristiques cliniques de la cohorte à J30

Le délai entre le traumatisme crânien grave et le jour de passation de l'IRMf est en moyenne de *38 jours* (+/-17), la médiane de *32 jours*, pour la cohorte (**n=34**). Le score total CRS-R moyen est de 16 (+/-6) soit un groupe de patients caractérisé par une **majorité d'ECA**. La proportion diagnostique est de 2 patients en état d'éveil non répondant, 16 patients en état de conscience minimale et 16 patients conscients. Le score moyen de handicap DRS est de 17 (+/-7) soit un groupe de patient caractérisé par un handicap très sévère. Pour mémoire ci-dessous l'organigramme résumé de l'étude (Fig. 4.1)

4.1.1 Analyse des difficultés d'exploitation des données IRMf

Le tableau (Tab. 4.2) rapporte pour chaque patient les causes de données non exploitables lorsqu'il y a lieu.

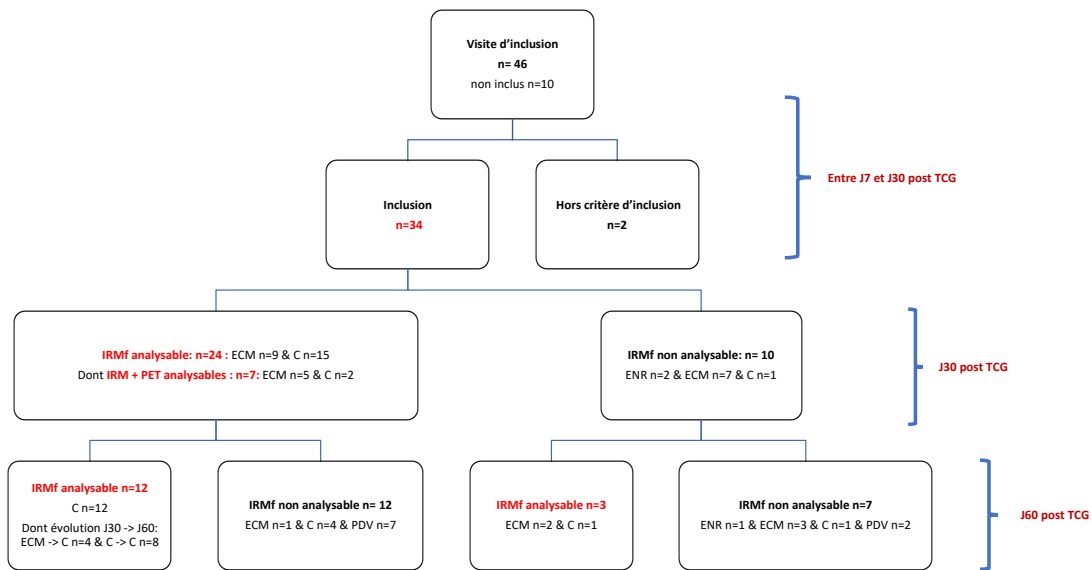


FIGURE 4.1 – Organigramme de l'étude considérant uniquement les acquisitions IRMf

Les artefacts sont largement dus aux **mouvements de tête** aussi bien pour les séquences anatomiques T1 que fonctionnelles T2* (5 cas à J30, 5 cas à J60). Les causes possibles de ces mouvements sont l'état de confusion mentale (désorientation temporo-spatiale, anxiété et agitation psychomotrice) après cérébrolésion aiguë grave, l'inconfort voire l'intolérance de la position allongée stricte possiblement liés à l'exacerbation du réflexe de toux en présence d'une sonde de trachéotomie mais aussi du fait de mouvements involontaires fréquents (spasmes, dystonie...) en cas d'ECA. Le fait que l'examen soit réalisé dans un espace confiné et relativement bruyant est en soi une potentielle source d'anxiété, d'agitation voire de claustrophobie, ce qui a été observé dans un cas à J30 et dans un autre cas à J60.

Il existe aussi des artefacts du signal BOLD en cas d'hémorragie sous-arachnoïdienne importante (1 même cas à J30 et J60). Des échecs de recalage entre séquences T1 et T2* sont en cause chez les patients porteurs de **déformations cranio-encéphaliques** comme dans le syndrome des trépanés (2 cas à J30 et 2 cas à J60) (confère exemple Fig. 4.3) ou en présence d'une sonde de dérivation ventriculo-péritonéale (1 cas à J60). C'est également le cas lors de **volumineuses contusions cérébrales ou d'hématomes sous-duraux** (4 cas à J30, 2 cas à J60). Ainsi les échecs de recalage des images fonctionnelles sur les régions d'intérêt de substance grise correspondantes ne permet pas d'obtenir un signal BOLD exploitable pour générer des graphes. Ces acquisitions ne sont donc pas retenues dans l'analyse.

Au total les difficultés d'exploitation des données concernent 10 patients parmi 34 patients à l'IRMf J30. **Notre taux de données non exploitables est de 42 % à J30**. Dans la littérature ce taux, peu ou pas rapporté, est estimé à 20 % chez le sujet adulte sain (Power et al., 2012), 25% chez le traumatisé crânien de gravité modérée (Han et al., 2014) et 40 % chez le sujet cérébrolésé en ECA

Numéro patient	Sexe	Age	Score de Glasgow	Délai TCG/IRMF J30 (jour)	Etat de conscience à IRMF J30	Données IRMF J30 exploitables?	Nombre (%) de valeurs aberrantes (outil) par acquisition	Mouvements de tête T1 et/ou T2*	Délai TCG/IRMF J60 (jour)	Etat de conscience à IRMF J60	Données IRMF J60 exploitables?	Nombre (%) de valeurs aberrantes (outil) par acquisition	Causes d'acquisition non exploitables à IRMF J60	
														Causes d'acquisition non exploitables à IRMF J60
1	H	35	3	90	ENR	non	52(13)	Mouvements de tête T1 et/ou T2*	193	ENR	non	14(5)	Mouvements de tête T1 et/ou T2*	
2	H	23	4	30	ECM	oui	9(2)		62	C	non	3(1)	Problème de technique lors de l'acquisition T1 T2*	
3	H	27	3	27	ECM	oui	10(3)		105	C	oui	0(0)		
4	F	54	4	24	C	oui	32(8)		73	C	oui	5(1)		
5	H	55	4	71	ECM	oui	27(7)		151	ECM	non		Artefact de dérivation ventriculopéritonéale	
6	H	44	3	47	C	oui	14(4)		89	C	non		Acquisition incomplète (agitation/anxiété)	
7	H	29	8	26	C	oui	9(2)		89	C	oui	7(2)		
8	H	23	7	20	C	oui	18(5)		83	C	oui	14(4)		
9	H	64	6	37	ECM	oui	3(1)		75	C	oui	0(0)		
10	F	22	7	27	ECM	non	48(12)	Mouvements de tête T1 et/ou T2*	34	ECM	non	0(0)	Problème de technique lors de l'acquisition T2*	
11	H	31	6	13	C	oui	11(3)						Perdu de vue	
12	F	20	6	58	ECM	non	0(0)	Echec recalage T1 T2* (syndrome des trépanés droit)	85	ECM	non	18(5)	Echec recalage T1 T2* (syndrome des trépanés droit)	
13	H	40	5	19	C	oui	6(2)						Perdu de vue	
14	F	54	6	51	ECM	non		Données perdues (panne informatique)	104	ECM	oui	3(1)		
15	H	27	7	44	C	oui	10(3)		66	C	oui	0(0)		
16	F	66	8	32	ECM	non	23(6)	Artefact signal BOLD (hématomas et hémorragie sous-arachnoïdienne)	46	C	non	37(9)	Artefact signal BOLD (hématomas et hémorragie sous-arachnoïdienne) et mouvements de tête T1 et/ou T2*	
17	H	19	3	38	C	oui	0(0)		87	C	oui	0(0)		
18	H	43	5	69	ECM	oui	1(0)		113	C	non	16(4)	Mouvements de tête T1 et/ou T2*	
19	H	45	3	48	C	oui	7(2)		67	C	oui	0(0)		
20	Hors critère d'inclusion													
21	F	54	8	43	C	oui	0(0)						Perdu de vue	
22	H	67	8	23	ECM	oui	13(3)		34	C	oui	0(0)		
23	H	20	5	61	ECM	non	10(3)	Mouvements de tête T1 et/ou T2* et échec recalage T1 T2* (craniectomie et hématomas sous duraux)	117	ECM	non	0(0)	Mouvements de tête T1 et/ou T2* et échec recalage T1 T2* (craniectomie et hématomas sous duraux)	
24	H	38	6	33	ECM	oui	0(0)		54	C	non	28(7)	Mouvements de tête T1 et/ou T2*	
25	F	33	8	32	C	oui	2(1)		54	C	oui	3(1)		
26	F	19	5	28	C	oui	0(0)						Perdu de vue	
27	Hors critère d'inclusion													
28	H	24	6	32	C	non	36(9)	Mouvements de tête T1 et/ou T2*	54	C	oui	0(0)		
29	H	47	8	21	C	oui	0(0)		70	C	oui	0(0)		
30	H	32	3	25	ECM	oui	11(3)						Perdu de vue	
31	F	51	3	31	ECM	non	10(3)	Mouvements de tête T1 et/ou T2* et échec recalage T1 T2* (hématomas sous-durax)	58	ECM	oui	0(0)		
32	H	65	3	37	ENR	non	17(4)	Echec recalage T1 T2* (hématomas sous-durax)					Perdu de vue	
33	H	51	4	47	ECM	oui	3(1)		160	C	oui	8(2)		
34	F	54	7	33	ECM	non		Acquisition incomplète (agitation/anxiété)					Perdu de vue	
35	H	20	7	42	C	oui	9(2)						Perdu de vue	
36	H	23	8	21	C	oui	11(3)						Perdu de vue	

FIGURE 4.2 – Analyse des artefacts d'acquisition des IRMF à J30 et J60

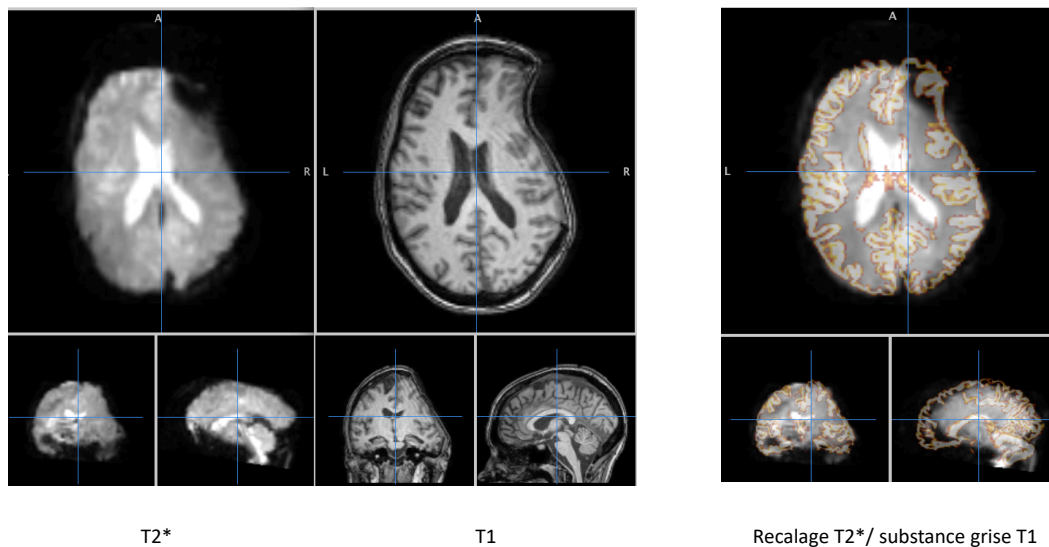


FIGURE 4.3 – Exemple d’échec de pré-traitement dans un cas de syndrome des trépanés

enregistré sans aucune sédation (Rosazza et al., 2016; Ovadia-Caro et al., 2012). L’explication la plus probable de notre forte proportion de données non exploitables est donc le **choix d’une absence complète de sédation des patients adultes cérébrolésés graves sortant de réanimation**, c’est à dire des sujets souvent confus voire agités à leur émergence du coma. Ce choix est fait afin d’éviter des facteurs confondants pharmacologiques. Enfin la durée d’acquisition du resting state est particulièrement longue dans notre étude : 13 minutes 20 secondes contre des durées de 6 à 10 minutes dans la littérature, ce qui peut également augmenter l’incidence des mouvements de tête (Soddu et al., 2012; Venkatesan et al., 2015).

4.1.2 Description des sous-groupes selon le caractère exploitable ou non des acquisitions IRMf

Les données d’IRM fonctionnelle de J30 sont exploitables pour vingt quatre patients et non exploitables pour dix patients. Les caractéristiques démographiques et cliniques de ces patients sont précisées dans le tableau ci-dessous (Tab. 4.4). **Il existe un biais de gravité entre le groupe de patients dont les données IRMf J30 sont exploitables et celui dont les données ne sont pas exploitables** (test de Fisher portant sur la proportion des catégories ENR, ECM et C entre IRMf non exploitable (n=10) et IRMf exploitable (n=24) : $p=0,006$). Les patients dont les IRMf sont non exploitables sont ceux dont l’état de conscience est le plus altéré. Ce biais de gravité, en lien avec les artefacts de mouvements de tête, est décrit chez les sujets cérébrolésés (Wylie et al., 2014). En revanche nous n’observons pas de différence au t test sur les critères d’âge ($p=0,63$), de score de Glasgow initial ($p=0,84$) et de délai TCG-IRMf ($p=0,15$).

	IRMf J30 Exploitable	IRMf J30 Non exploitable
Nombre de patients	24	10
Répartition Homme/Femme	20 H / 4 F	4 H / 6 F
Age	38 (+/-14)	41 (+/- 19)
Score de Glasgow	6 (+/-2)	5 (+/-2)
Délai IRM-TCG (jours)	35 (+/- 15), min 13 - max 71	45 (+/- 20), min 27 - max 90
Eveil non répondant	0	2
Etat de conscience minimale	9	7
Conscient	15	1

FIGURE 4.4 – Caractéristiques démographiques et cliniques des groupes de patients aux données IRMf J30 exploitables ou non

4.2 Graphes de connectivité fonctionnelle à J30

4.2.1 Comparaison des moyennes de métriques de graphe entre sujets sains et traumatisés crâniens

Les moyennes des métriques d'efficacité globale, d'efficacité locale, de betweenness centrality et de modularité sont présentées sous forme de box plot.

La figure 4.5 présente ces résultats pour les sujets contrôles (en vert, n=20) et les patients (en rose, n=24).

La figure 4.6 présente ces résultats en séparant les patients en 2 sous-groupes : ceux qui sont conscients (C, n=15, en bleu) et ceux qui sont en état de conscience minimale (acronyme anglais : MCS, n=9, en rose).

Efficacité globale

Le test de Mann Whitney Wilcoxon ne montre pas de différence significative d'efficacité globale moyenne entre les sujets sains et les patients : Eglob sujets sains (n=20) vs. patients TCG J30 (n=24) : $p = 0,82$ (Fig. 4.5). Si on différencie le groupe de patients en deux sous-groupes selon l'état de conscience, le test de Kruskal Wallis ne met pas en évidence de différence entre les sujets contrôles et ces sous-groupes ($p=0,12$ (contrôles-patients conscients : $p=0,42$, contrôles-patients ECA : $p=0,1$, patients conscients -patients ECA : $p=0,07$)) (Fig. 4.6).

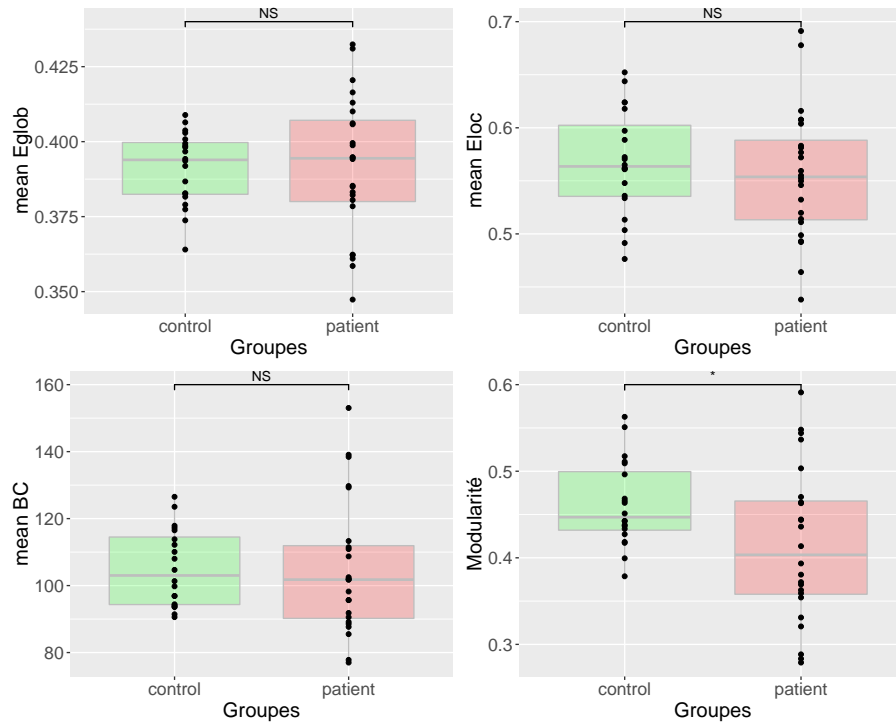


FIGURE 4.5 – Moyennes des métriques de graphe des patients et des contrôles à J30

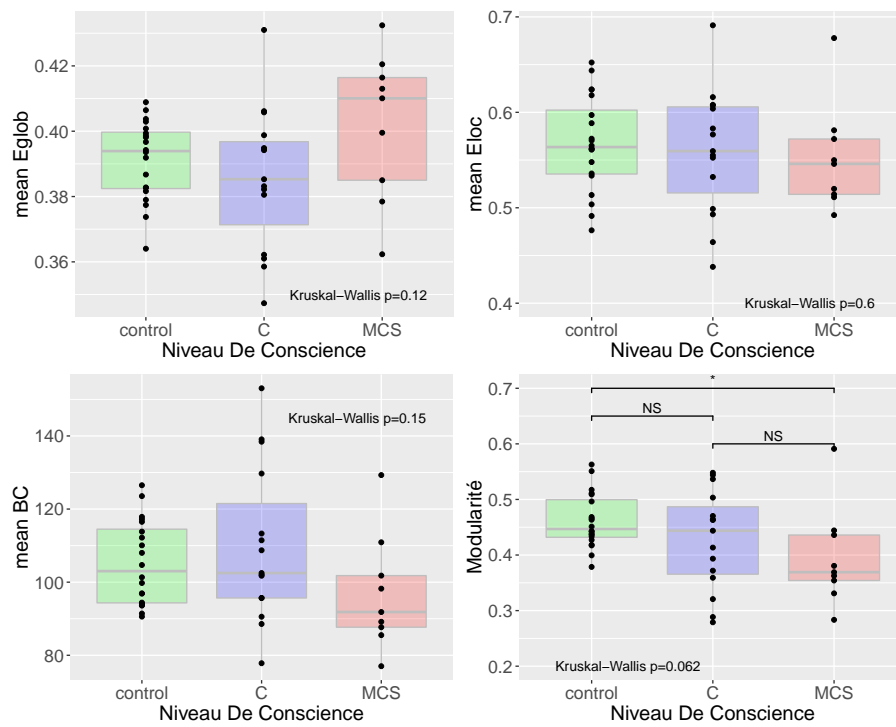


FIGURE 4.6 – Moyennes des métriques de graphe selon l'état de conscience des patients à J30

Efficacité locale

De même, le test de Mann Whitney Wilcoxon ne montre pas de différence significative d'efficacité locale moyenne entre les sujets sains et les patients : Eloc sujets sains (n=20) vs. patients TCG à J30 (n=24) : $p = 0,43$ (Fig. 4.5). Si on différencie le groupe de patients en deux sous-groupes selon l'état de conscience, le test de Kruskal Wallis ne met pas en évidence de différence entre les sujets contrôles et ces sous-groupes ($p=0,6$, (contrôles-patients conscients : 0,63, contrôles-patients ECA : 0,39, patients conscients -patients ECA : 0,48)) (Fig. 4.6).

Betweenness centrality

Enfin, le test de Mann Whitney Wilcoxon ne montre pas de différence significative de betweenness centrality moyenne entre les sujets sains et les patients : BC sujets sains (n=20) vs. patients TCG J30 (n=24) : $p=0,55$ (Fig. 4.5). Si on différencie le groupe de patients en deux sous-groupes selon l'état de conscience, le test de Kruskal Wallis ne met pas en évidence de différence entre les sujets contrôles et ces sous-groupes ($p=0,15$, (contrôles-patients conscients : 0,73, contrôles-patients ECA : 0,08, patients conscients -patients ECA : 0,08)) (Fig. 4.6).

Modularité

Chez les sujets sains (n=20), l'index de modularité moyen est de 0,46 (+/- 0,05) avec un nombre moyen de modules de 6 (+/- 1) et une organisation relativement stable d'un sujet à l'autre à l'analyse visuelle :

- Modularité homotopique (ex lobes frontaux droit et gauche appartiennent au même module) dans 20 cas sur 20
- Modularité en réseaux fonctionnels de repos grossièrement identifiables (DMN, frontal-pariétal externe, sensorimoteur, auditif, visuel) dans 18 cas sur 20 (dans les 2 autres cas il existe une fragmentation de la modularité frontale) (Han et al., 2014).

Voir exemple chez un sujet sain dans la figure 4.7.

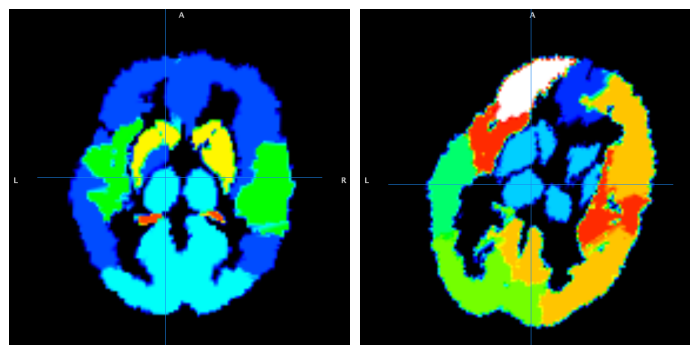


FIGURE 4.7 – A gauche : Modules typiques obtenus chez un sujet sain. A droite : Modules obtenus chez le patient 3 à l'IRMf J30

Chez les patients, à l'IRMf J30 (n=24), l'index de modularité moyen est de 0,41 (+/- 0,09) avec un nombre moyen de modules de 6,7 (+/- 1,5). Le tableau ci-dessous

présente l'index de modularité (pour 400 arêtes) et le nombre de modules par patients (Fig. 4.8)

Ainsi pour les patients TCG on observe (Fig. 4.9) :

- une fragmentation de la modularité en réseaux dans 20 cas sur 24 à J30 et 13 sur 15 à J60
- une perte de la modularité homotopique inter-hémisphérique dans 11 cas sur 24 à J30 et 7 sur 15 à J60. Ces altérations concernent principalement mais non exclusivement les lobes frontaux (18 cas sur 21 à J30 et 11 sur 13 à J60).

Confère l'exemple graphique d'un patient (Fig. 4.7).

La modularité diffère de façon statistiquement significative entre sujets sains et patients : $p=0,05$ (t test) pour la comparaison de l'index de modularité à J30 (Fig. 4.5). Le test de Kruskal-Wallis entre les contrôles et les deux sous-groupes de patients montre une *différence significative de l'index de modularité entre les contrôles et les patients en état de conscience altérée* ($p=0,01$), pas entre les contrôles et patients conscients ($p=0,31$), ni entre patients conscients et ECA ($p=0,32$), (Fig. 4.6).

Discussion :

Dans notre cohorte de TC grave l'index de modularité est réduit et le nombre moyen de module augmenté. Cette fragmentation du graphe est significativement différente entre sujets sains et sujets ECA, mais pas entre sujets sains et TC conscients. Elle pourrait être secondaire à l'atteinte focale de hubs connecteurs (Gratton et al., 2012). En effet notre résultat est concordant avec la baisse de modularité décrite dans l'ECA chronique (Crone et al., 2014). A l'inverse dans le TC léger, l'index de modularité est augmenté en phase précoce (3 premiers mois) (Han et al., 2014). Cette discordance peut être attribuée à des méthodologies différentes (seuil de corrélations significatives, analyse par voxel, durée d'acquisition du resting state, régression globale du signal, délai post TC) mais surtout à l'état neurologique du patient.

Tout comme dans l'étude des comas anoxiques de Achard et al. (Achard et al., 2012), les moyennes de métriques de graphe (efficacité locale, efficacité globale, betweenness centrality) ne permettent pas de différencier les patients TCG des sujets sains. La modularité du graphe permet certes cette différenciation mais ne permet pas de distinguer les patients selon leur état de conscience à la sortie de réanimation. Nous appliquons donc l'HDI pour rechercher une perturbation de la connectivité fonctionnelle à l'échelle nodale.

Numéro patient	Sexe	Age	Score de Glasgow	Délat TCG/ IRMF J30 (jour)	Etat de conscience à IRMF J30	Index de modularité	Nombre de module	Délat TCG/ IRMF J60 (jour)	Etat de conscience à IRMF J60	Index de modularité	Nombre de module
2	H	23	4	30	ECM	0,37	5	62	C		
3	H	27	3	27	ECM	0,28	7	105	C	0,35	7
4	F	54	4	24	C	0,32	10	73	C	0,46	7
5	H	55	4	71	ECM	0,38	6	151	ECM		
6	H	44	3	47	C	0,37	7	89	C		
7	H	29	8	26	C	0,44	7	89	C	0,39	9
8	H	23	7	20	C	0,36	8	83	C	0,33	9
9	H	64	6	37	ECM	0,33	9	75	C	0,42	8
11	H	31	6	13	C	0,54	4				
13	H	40	5	19	C	0,28	7				
14	F	54	6	51	ECM			104	ECM	0,27	5
15	H	27	7	44	C	0,55	7	66	C	0,44	8
17	H	19	3	38	C	0,39	4	87	C	0,43	4
18	H	43	5	69	ECM	0,44	5	113	C		
19	H	45	3	48	C	0,46	6	67	C	0,46	5
21	F	54	8	43	C	0,46	7				
22	H	67	8	23	ECM	0,35	5	34	C	0,47	5
24	H	38	6	33	ECM	0,59	6	54	C		
25	F	33	8	32	C	0,29	8	54	C	0,41	8
26	F	19	5	28	C	0,54	8				
28	H	24	6	32	C			54	C	0,4	6
29	H	47	8	21	C	0,5	5	70	C	0,53	7
30	H	32	3	25	ECM	0,36	7				
31	F	51	3	31	ECM			58	ECM	0,41	8
33	H	51	4	47	ECM	0,44	7	160	C	0,39	8
35	H	20	7	42	C	0,41	9				
36	H	23	8	21	C	0,47	7				

FIGURE 4.8 – Index de modularité et nombre de modules dans le réseau cérébral de chaque patient

Numéro patient	Sexe	Age	Score de Glasgow	Délai TCG/IRMF (jour)	Etat de conscience à IRMF J30	Modularité homotopique	Modularité en réseaux	Lobes où la modularité est la plus altérée	Délai TCG/IRMF J60 (jour)	Etat de conscience à IRMF J60	Modularité homotopique	Modularité en réseaux	Lobes où la modularité est la plus altérée
2	H	23	4	30	ECM	altérée	altérée	temporal et pariétal	62	C			frontal
3	H	27	3	27	ECM	altérée	altérée	tous les lobes	105	C	altérée	altérée	temporo-frontal
4	F	54	4	24	C	altérée	altérée	temporo-frontal	73	C	préservée	altérée	
5	H	55	4	71	ECM	altérée	altérée	tous les lobes	151	ECM			
6	H	44	3	47	C	préservée	altérée	frontal	89	C			
7	H	29	8	26	C	préservée	altérée	frontal	89	C	altérée	altérée	pariétéo-fronto-temporal
8	H	23	7	20	C	préservée	altérée	frontal	83	C	préservée	préservée	
9	H	64	6	37	ECM	préservée	altérée	fronto-pariétal	75	C	altérée	altérée	frontal
11	H	31	6	13	C	préservée	altérée	tous les lobes					
13	H	40	5	19	C	altérée	altérée	frontal					
14	F	54	6	51	ECM				104	ECM	altérée	altérée	tous les lobes
15	H	27	7	44	C	altérée	altérée	fronto-pariétéo-temporal	66	C	préservée	altérée	pariétal
17	H	19	3	38	C	préservée	altérée	tous les lobes	87	C	préservée	altérée	fronto-pariétal
18	H	43	5	69	ECM	altérée	altérée	tous les lobes	113	C			
19	H	45	3	48	C	préservée	altérée	fronto-pariétal	67	C	altérée	altérée	tous les lobes
21	F	54	8	43	C	préservée	altérée	frontal					
22	H	67	8	23	ECM	altérée	altérée	temporal-pariétal	34	C	préservée	altérée	frontal
24	H	38	6	33	ECM	préservée	altérée		54	C	préservée	altérée	pariétal
25	F	33	8	32	C	altérée	altérée	frontal	54	C	préservée	altérée	
26	F	19	5	28	C	préservée	préservée						
28	H	24	6	32	C	altérée	altérée						
29	H	47	8	21	C	préservée	altérée	frontal	54	C	préservée	préservée	frontal
30	H	32	3	25	ECM	altérée	altérée	tous les lobes	70	C	préservée	altérée	
31	F	51	3	31	ECM				58	ECM	altérée	altérée	frontal
33	H	51	4	47	ECM	préservée	altérée		160	C	altérée	altérée	fronto-temporal
35	H	20	7	42	C	préservée	altérée						
36	H	23	8	21	C	altérée	altérée	fronto-pariétal					

FIGURE 4.9 – Modules : analyse visuelle pour chaque acquisition (J30 et J60)

4.2.2 Comparaison des index de perturbation du réseau cérébral entre sujets sains et traumatisés crâniens

Nous avons testé la différence de HDI pour des métriques de ségrégation, d'intégration et de centralité entre 2 groupes (sujets sains vs TCG) (Fig. 4.10). Le test de Mann Whitney Wilcoxon a mis en évidence l'existence de HDI significativement différents entre ces deux groupes :

- pour HDI Eglob sujets sains (n=20) vs. patients TCG (n= 24) à J30 : $p = 0,013$
- pour HDI Eloc sujets sains (n=20) vs. patients TCG (n= 24) à J30 : $p = 0,02$
- pour HDI BC sujets sains (n=20) vs. patients TCG (n= 24) à J30 : $p = 10^{-5}$

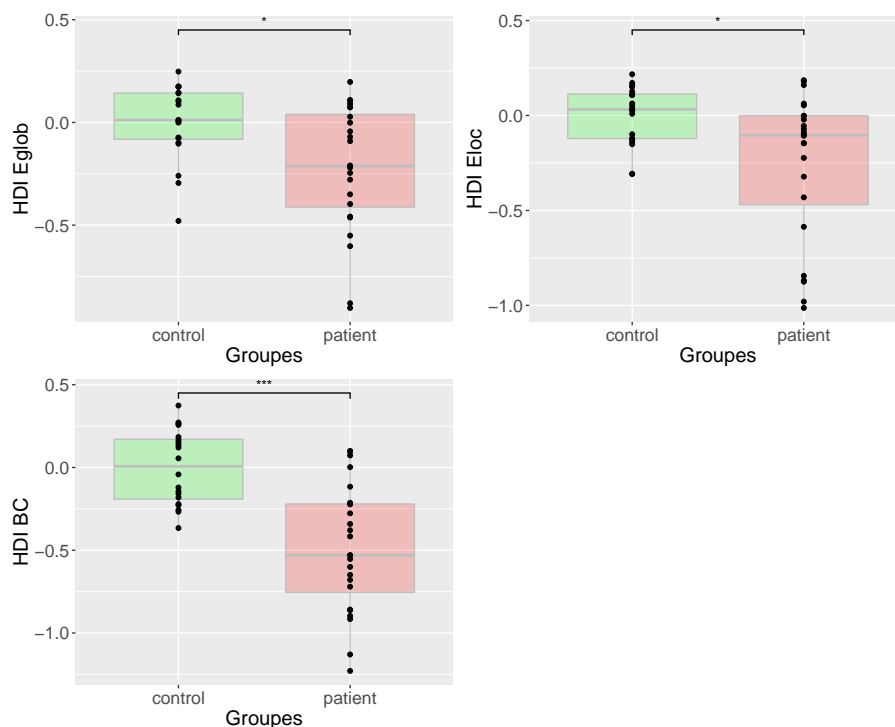


FIGURE 4.10 – Valeurs des HDI à J30 : sujets contrôles versus patients

L'index de perturbation du réseau cérébral capture donc une différence de métrique entre sujets sains et TCG (confère figure 4.10). Cette différence n'était pas visible sur la comparaison des moyennes de métriques. Elle apparaît en considérant la perturbation de la ségrégation, de l'intégration et particulièrement de la centralité des noeuds lors du transfert d'information dans le réseau cérébral après traumatisme crânien.

Ce résultat suggère que l'altération de la modularité observée après TCG pourrait être expliquée par la perte de centralité de certains hubs.

4.2.3 Comparaison de l'index de perturbation du réseau cérébral entre sujets sains et patients répartis selon leur état de conscience à J30 : objectif principal de l'étude

Il s'agit ici du résultat principal de l'étude exploratoire qui porte sur l'intérêt du HDI comme marqueur objectif et quantifiable de l'état de conscience du traumatisé crânien grave en phase subaigue (Fig. 4.11). Vu les distributions non-normales des valeurs de HDI pour Eloc, Eglob et BC à J30 (vérification graphique) et vu le faible effectif, des tests non paramétriques de Mann-Whitney ont été utilisés pour comparer les deux sous-groupes de patients, conscients et ECA, à J30.

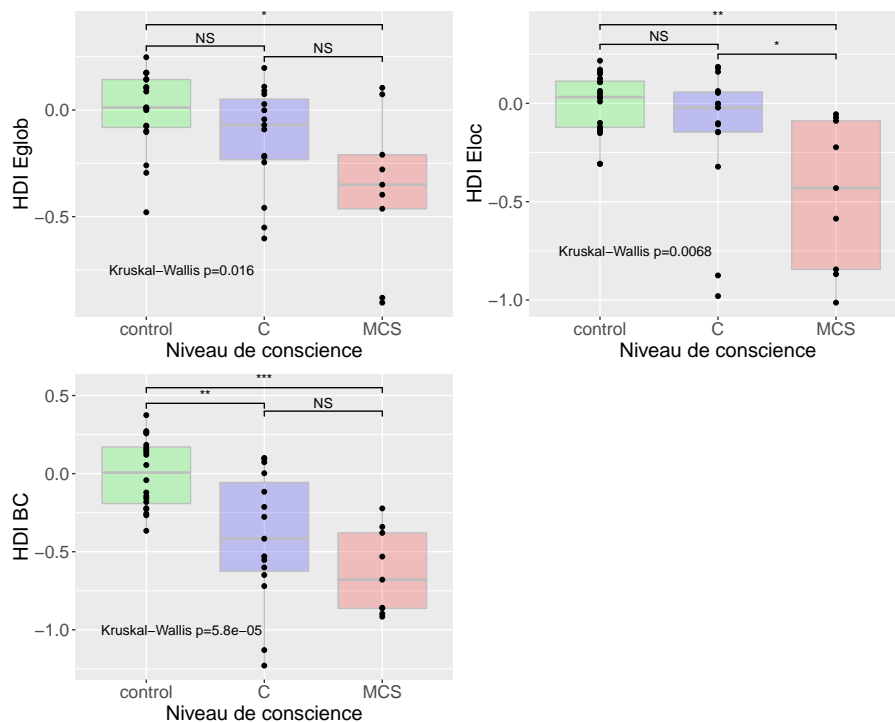


FIGURE 4.11 – Valeurs de HDI à J30 selon l'état de conscience : C désigne les patients conscients, MCS désigne les patients en état de conscience minimale

Efficacité globale

Le HDI (Eglob) à J30 est en médiane de -0,07 [-0,25 ; 0,07] chez les patients conscients (n=15) et -0,35 [-0,46 ; -0,21] chez les patients ECA (n=9). Bien qu'une tendance soit observée visuellement, la différence des rangs n'est pas statistiquement significative (Fig. 4.11 (p=0,12)). Il n'existe pas non plus de différence significative entre sujets sains et patients conscients (p=0,12). Il existe une différence significative entre sujets sains et patients ECA (p=0,005).

Efficacité locale

Le HDI (Eloc) à J30 est en médiane de 0,00 [-0,15 ; 0,085] chez les patients conscients (n=15) et -0,59 [-0,87 ; -0,22] chez les patients ECA (n=9). **Il existe**

une différence significative ($p = 0,03$) d'efficacité locale (HDI Eloc) entre le groupe ECA et le groupe conscient à J30. De plus, le groupe de patients conscients n'apparaît statistiquement pas différent du groupe de sujets sains ($p=0,31$) (Fig. 4.11). Enfin, il existe une différence significative entre sujets sains et patients ECA ($p=0,0009$). *Ce résultat suggère que l'index de perturbation de l'efficacité locale du réseau cérébral pourrait être un indicateur para-clinique de l'état de conscience en phase subaigue du traumatisme crânien grave. Il suggère également que la déstructuration de la connectivité de voisinage suffit à altérer la conscience.*

Betweenness centrality

Le HDI (BC) à J30 est en médiane de $-0,42$ $[-0,62; -0,06]$ chez les patients conscients ($n=15$) et $-0,68$ $[-0,86; -0,38]$ chez les patients ECA ($n=9$). Bien qu'une tendance soit observée visuellement, la différence des rangs n'est pas statistiquement significative entre les patients conscients et non conscients (Fig. 4.11 ($p=0,14$)). Il existe une différence significative entre sujets sains et patients conscients ($p=0,002$), ainsi qu'entre sujets sains et patients ECA ($p= 10^{-6}$). *A noter que parmi les 3 métriques (de ségrégation, d'intégration et de centralité), seule la centralité (BC) discrimine les sujets sains des TC conscients.*

Discussion

Aucune moyenne de métrique ne renseignait sur l'altération du réseau cérébral du patient TCG (en ECA ou conscient) relativement aux sujets sains. En revanche l'analyse de la redistribution régionale des valeurs de ces métriques de graphe permet systématiquement de discriminer sujets sains et TCG. Elle permet en plus de discriminer patients ECA et conscients.

Intuitivement, nous aurions attendu une différence significative en terme d'intégration nodale de l'information, c'est à dire de perturbation régionale de l'efficacité globale du réseau cérébral entre TCG conscients et ECA. En effet, la conscience implique une connectivité fonctionnelle à longue distance que les lésions axonales diffuses interrompent (Sharp et al., 2014). Or c'est la perturbation régionale de l'efficacité locale du réseau cérébral qui est discriminante entre TCG conscients et ECA à J30. Autrement dit la persistance d'une altération de la configuration nodale (hub/non-hub) de la ségrégation de l'information dans le réseau aboutit à l'altération de la conscience.

Les métriques de ségrégation (dont le clustering coefficient) seraient en effet plus discriminantes que les métriques d'intégration (telle que la betweenness centrality) pour caractériser les sujets ECA (vs sujets sains conscients) (Martínez et al., 2020). Chez le TC conscient, la majoration de l'hyperconnectivité qui accompagne la récupération clinique entre 3 et 6 mois se ferait par augmentation des connexions fonctionnelles à courte distance (efficacité locale) et non à longue distance (Roy et al., 2017).

Une explication de nos résultats serait donc que l'altération de la conscience en phase subaigue du TCG serait due de façon prépondérante à une perte de connectivité locale des hubs. L'altération de la connectivité globale des hubs (objectivée avec la

perte de centralité) est également observée mais elle ne discrimine pas les sujets cérébrolésés selon leur état de conscience.

4.2.4 Comparaison de l'index de perturbation du réseau cérébral entre sujets sains et patients répartis selon leur profil lésionnel à J30

De manière exploratoire, nous avons cherché à savoir si la perturbation fonctionnelle du réseau cérébral pouvait différer selon le profil lésionnel des patients. Nous avons donc comparé les HDI de deux sous-groupes de patients : ceux affectés exclusivement de lésions axonales diffuses (LAD, $n=10$ à J30) et ceux présentant à la fois des LAD et des contusions cérébrales macroscopiques intéressant la substance grise (LAD + C, $n=14$ à J30) (Fig. 4.12). En effet, l'impact des contusions traumatiques sur le calcul du HDI n'est pas connu.

Efficacité globale

La comparaison des HDI Eglob entre sujets sains ($n=20$), patients avec LAD ($n=10$) et patients avec LAD et contusions ($n=14$), montre une *différence significative* ($p=0,04$, test de Kruskal Wallis) entre le groupe contrôle et le sous-groupe de patients présentant des lésions axonales diffuses et des contusions (Fig. 4.12).

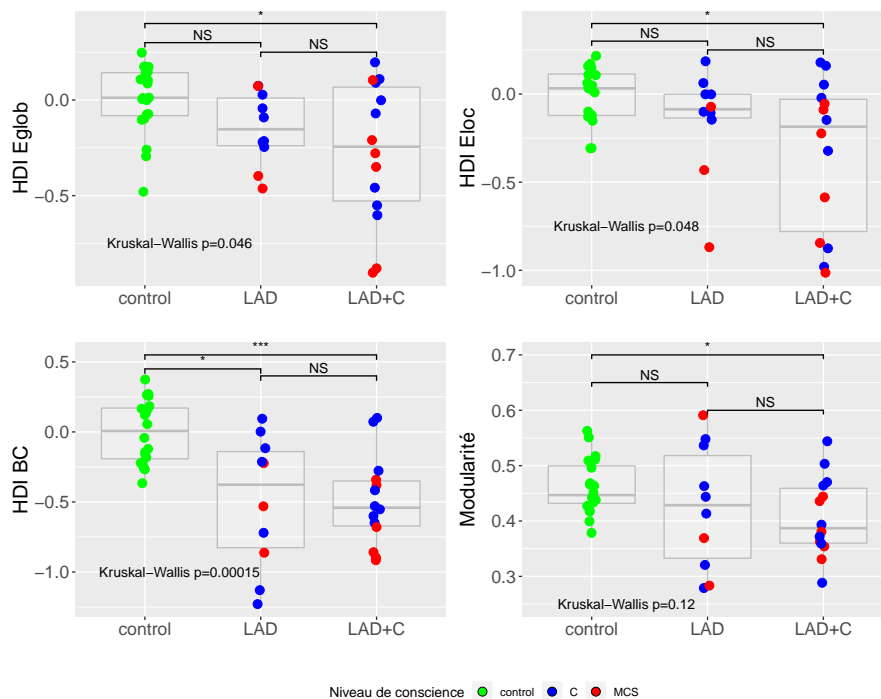


FIGURE 4.12 – Valeurs des HDI à J30 selon le profil lésionnel : lésions axonales diffuses (LAD) versus LAD et contusions (C). Points rouges : patients ECM, points bleus : patients conscients, points verts : sujets sains

Effacité locale

La comparaison des HDI Eloc entre sujets sains (n=20), patients avec LAD (n=10) et patients avec LAD et contusions (n=14) a été effectuée avec le test de Kruskal Wallis entre les 3 groupes : $p = 0,048$ (Fig. 4.12). *La différence entre les sujets contrôles et le sous-groupe de patients avec lésions axonales diffuses et contusions est significative.*

Betweenness centrality

La comparaison des HDI BC entre sujets sains (n=20), patients avec LAD (n=10) et patients avec LAD et contusions (n=14), montre une *différence significative* ($p = 0,00015$, test de Kruskal Wallis) *entre le groupe contrôle et le sous-groupe de patients présentant des LAD, ainsi qu'entre le groupe contrôle et le sous-groupe de patients présentant des LAD plus contusions.* On n'observe pas de différence significative entre les deux sous-groupes de patients (Fig. 4.12). Les lésions axonales diffuses affectent exclusivement l'intégrité de la substance blanche et comme attendu nous observons qu'elles conduisent à une perturbation de la connectivité fonctionnelle entre régions de substance grise.

HDI et lésions cérébrales à J30 :

Les HDI des métriques Eglob, Eloc et BC permettent de différencier sujets sains et patients avec lésions axonales diffuses et contusions corticales associées. Seule la BC permet de différencier sujets sains et patients avec lésions axonales diffuses isolées. L'impact des lésions sur le calcul du HDI est discuté au chapitre perspectives.

Modularité

Nous avons également comparé la modularité entre patients avec LAD et LAD+C : il n'y a pas de différence significative. Cependant la modularité permet de discriminer sujets sains et patients avec LAD plus contusions.

Analyse de la réponse hémodynamique (HRF) dans les cas de lésions axonales diffuses (LAD)

Cette analyse concerne 11 patients de la cohorte (7 hommes et 4 femmes) porteurs de LAD. Le délai médian entre TCG et IRMf J30 est de 32 jours. Comparativement au groupe contrôle (n=20), une modification significative de l'HRF a été observée exclusivement dans la substance blanche, au niveau des corona radiata, ce qui suggère une altération de la vascularisation des faisceaux de substance blanche après LAD traumatiques (Fig. 4.13). *Ce résultat peut s'interpréter soit comme une absence de modification de la réponse hémodynamique dans la substance grise soit comme une modification régionale différente entre sujets, auquel cas la moyenne n'apparaît pas modifiée après TCG.*

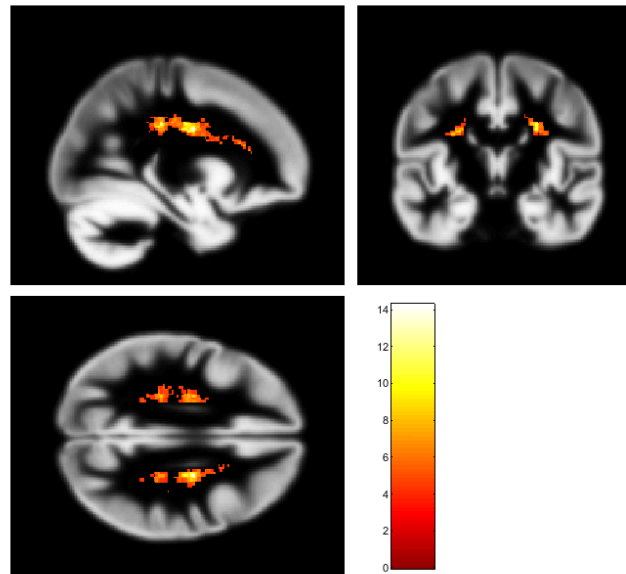


FIGURE 4.13 – Altération de la réponse hémodynamique après lésions axonales diffuses (présentation OHBM 2019, C. Jaroszynski)

4.3 Relation entre métriques régionales de graphe et index de perturbation du réseau cérébral à J30

Y a-t-il une ou plusieurs régions cérébrales qui soient particulièrement corrélées à l'index de perturbation du réseau cérébral à J30 et qui dès lors pourraient faire l'objet d'une analyse détaillée de leur connectivité au cours de la récupération fonctionnelle ?

Nous avons calculé la corrélation de Spearman entre chacune des 90 régions et le HDI pour chaque métrique (Eglob, Eloc, BC) à J30. Les résultats détaillés (p-valeurs) sont colligés dans le chapitre annexe. Seuls les résultats approchant le seuil de significativité après correction pour comparaisons multiples de Benjamini Hochberg sont reportés ci-après.

Efficacité globale

- *Precuneus gauche* $p= 0.00069$ ($> p= 0.00056$, seuil de significativité retenu après correction de Benjamini Hochberg)
- *Hippocampe gauche* $p= 0.0059$ ($> p = 0.0011$, seuil de significativité retenu après correction de Benjamini Hochberg)

Efficacité locale

- Aucune région n'approche le seuil de significativité

Betweenness centrality

- Aucune région n'approche le seuil de significativité

Quelle que soit la métrique étudiée, notre analyse ne met pas en évidence de corrélation statistiquement significative.

Le précuneus gauche fait partie des hubs fonctionnels du DMN chez le sujet sain, que ce soit pour la connectivité locale ou globale (van den Heuvel and Sporns, 2013). Dans notre cohorte de TCG ce hub semble persister à l'échelle globale mais pas à l'échelle locale. Or justement la connectivité de voisinage est perturbée dans notre groupe de patients. A noter que chez les patients ENR post-anoxiques (Achard et al., 2012), le degré (nombre de connexion) du précuneus gauche chutait drastiquement. Mais le degré est une métrique ne différenciant pas la connectivité de courte et longue distance. Un lien entre efficacité locale du précuneus gauche et état de conscience (ECM vs ENR) a été objectivé dans l'ECA chronique (Crone et al., 2014). Dans notre cohorte qui comprend des patients TCG récents en ECM ou conscients, seule la connectivité globale du précuneus gauche apparaît préservée dans la néo-organisation nodale du réseau, autrement dit le précuneus gauche a perdu son caractère de hub local et cette altération topologique spécifique pourrait contribuer à l'altération de la conscience.

4.4 Relation entre niveau de conscience et index de perturbation du réseau cérébral à J30

Nous cherchons ici à savoir si le HDI traduit un niveau de conscience. Nous avons ainsi cherché une corrélation entre le score CRS-R et les valeurs de HDI pour les métriques Eglob, Eloc et BC. Nous avons également étudié la relation entre modularité et niveau de conscience.

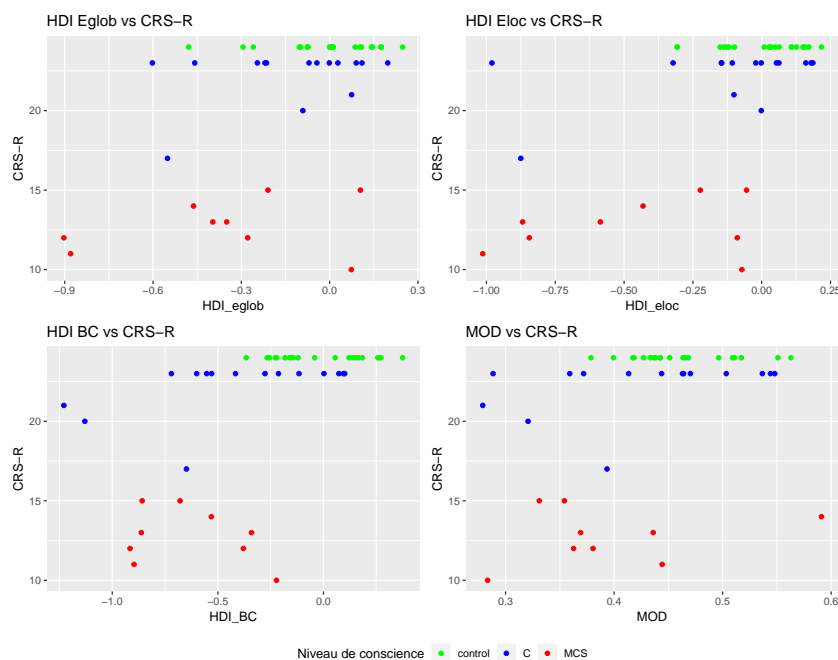


FIGURE 4.14 – Distribution des valeurs de HDI des 3 métriques et de l'index de modularité (MOD), rapportés au score CRS-R total (n=24) à J30

On note qu'il existe un effet "plafond" de l'échelle CRS-R pour une proportion importante de patients (50%) pour les 3 métriques de graphe étudiées ainsi que pour la modularité (Fig. 4.14). Vue la relation non-linéaire entre les variables CRS-R et HDI, la régression linéaire n'est pas adaptée aux données. Nous présentons donc la corrélation non-paramétrique de Kendall tau B avec sa p-valeur :

- HDI Eglob : coefficient de Kendall tau b = 0.2887, p=0.0701 (tendance)
- **HDI Eloc** : coefficient de Kendall tau b = 0.3807, p=0.0165
- **HDI BC** : coefficient de Kendall tau b = 0.3305, p =0.0378
- Index de modularité : coefficient de Kendall tau b = 0,259, p= 0,1034

Les corrélations entre niveau de conscience et efficacité locale (CRS-R et Eloc, p=0,02) et entre niveau de conscience et centralité (CRS-R et BC, p=0,04) mesurées 1 mois après traumatisme crânien grave sont significatives indiquant là encore un lien entre HDI et niveau de conscience.

4.5 Relation entre niveau de handicap et index de perturbation du réseau cérébral à J30

Comme pour le CRS-R, la régression linéaire n'est pas appropriée pour l'analyse statistique de la relation entre score de handicap (DRS) et connectivité fonctionnelle (HDI) à J30 pour l'effectif étudié (n=24). En effet, là encore du fait d'un effet seuil de l'échelle clinique, une proportion importante de l'effectif présente un score DRS identique (figure 4.15).

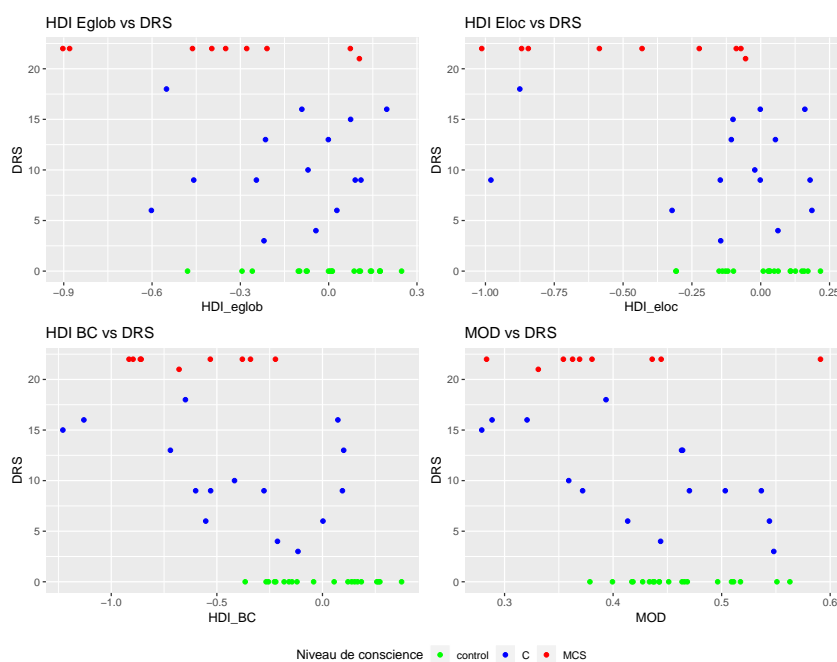


FIGURE 4.15 – Distribution des valeurs de HDI des 3 métriques et de l'index de modularité, rapportés au score DRS total (n=24)

Nous appliquons donc le coefficient de corrélation de Kendall tau b :

- HDI Eglob : coefficient de Kendall tau b = -0.1908, p =0.2225
- **HDI Eloc** : coefficient de Kendall tau b = -0.3154, p =0.0420
- **HDI BC** : coefficient de Kendall tau b = -0.3076, p =0.0474

Il existe une relation statistiquement significative entre les mesures d'efficacité locale et de betweenness centrality d'une part et le handicap neurologique à J30 après TCG d'autre part.

Comme pour l'étude du lien CRS/HDI à J30, ces résultats positifs malgré les limites des scores cliniques soulignent le besoin d'une échelle clinique composite entre évaluation du niveau de conscience (CRS-R) et du niveau de handicap (DRS) pour ces patients en émergence d'ECA.

4.6 Graphe de connectivité fonctionnelle et métabolisme cérébral

Nous avons choisi de compléter l'exploration de la connectivité fonctionnelle par celle du métabolisme cérébral afin d'explorer le lien entre ces deux mesures de l'activité cérébrale chez le traumatisé crânien grave en état de conscience altérée. En effet, chez le sujet sain, une relation positive entre métabolisme cérébral et connectivité fonctionnelle de repos est établie, elle dépend du caractère hub/non hub des régions étudiées (Tomasi et al., 2013).

Les acquisitions 18 FDG PET scan ont été réalisées dans 17 cas :

- **7 cas analysables** : 5 patients ECM, 2 conscients, le délai moyen entre IRM J30 et PET scan était de 6 (+/- 7) jours, les données cliniques et démographiques de ces 7 patients sont reportées dans le tableau ci-après (confère figure 4.16).
- 10 cas non analysables (données manquantes, pas d'IRM analysable à J30 ou délai entre IRM J30 et PET supérieur à 15 jours).

N° patient	Sexe	Age	Score de Glasgow	Lésions visibles en IRM T1 et T2*	Délai TCG / IRM J30 (jour)	Etat de conscience à IRMJ30	CRS-R score total à IRMJ30	Délai PET-IRMJ30 (jours)
2	H	23	4	LAD	30	ECM	13	7
6	H	44	3	Dilatation ventriculaire, contusion frontolatérale droite, LAD	47	C	23	12
9	H	64	6	Contusions temporofrontales droites, Hémorragie sous arachnoïdienne diffuse, LAD	37	ECM	15	3
18	H	43	5	Craniectomie gauche, infarctus hémisphérique gauche, LAD	69	ECM	13	1
19	H	45	3	Craniectomie gauche, hématome sous-dural gauche, contusion hémorragique cérébelleuse droite, hémorragie de Duret, LAD	48	C	23	6
22	H	67	8	Contusions temporofrontales droites et temporales gauche, Hémorragie sous-arachnoïdienne occipitale, LAD	23	ECM	15	13
30	H	32	3	Contusion du gyrus précentral gauche, LAD bifrontales	25	ECM	12	11

FIGURE 4.16 – Analyse démographique et clinique de 7 cas explorés en 18 FDG PET scan. (LAD : lésions axonales diffuses)

Nous avons étudié la relation entre métabolisme glucidique et **efficacité globale** pour chacune des 90 ROI du réseau cérébral. Les résultats sont présentés dans la figure 4.17 à l'échelle du groupe (moyenne, n=7) :

- A gauche deux reconstructions de cerveau en vue sagittale où sont projetées sous forme de points les 90 ROI : en haut selon leur activité métabolique standardisée (Z score), en bas selon leur efficacité globale moyenne. L'échelle colorimétrique indique les valeurs les plus faibles (bleue) aux plus élevées (maron).

- En haut à droite, est extraite la relation entre efficacité globale moyenne et métabolisme glucidique moyen pour les 90 ROI. Elle met en évidence le fait que les régions présentant le métabolisme le plus élevé sont également celles de plus forte efficacité globale et les régions présentant le métabolisme le plus faible celles de plus faible efficacité globale. En bas à droite, cette même relation est représentée pour chacun des 7 patients, avec une couleur différente par patient.

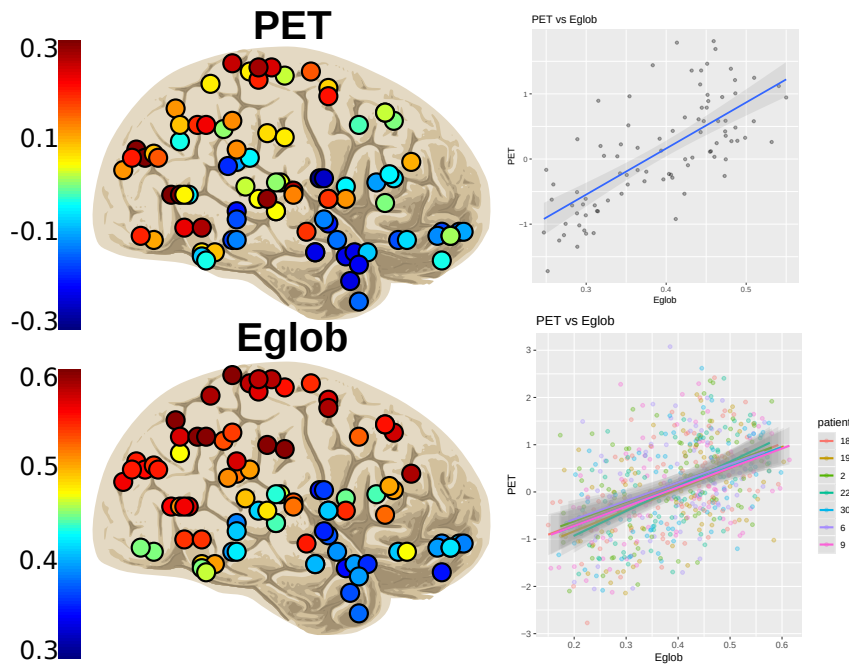


FIGURE 4.17 – Métabolisme cérébral régional (PET) versus efficacité globale (Eglob) régionale moyennés pour 7 cas

Les mêmes représentations graphiques sont effectuées pour la relation entre métabolisme cérébral régional et **efficacité locale** (figure 4.18) et **betweenness centrality** (figure 4.19). A noter que pour cette métrique (BC) les 2 patients conscients (P6 et P19) ont une relation de pente opposée à celle des 4 autres patients (en ECM).

Une représentation graphique individuelle (Fig. 4.20) illustre pour chaque sujet l'activité métabolique standardisée (Z score) (1er ligne), l'efficacité locale (2e ligne) et globale (3e ligne) de chaque région (1 point par région, 90 régions). L'échelle colorimétrique indique les valeurs les plus faibles (bleue) aux plus élevées (marron).

Cette analyse entre métabolisme cérébral régional et connectivité fonctionnelle de repos est purement descriptive du fait de la non indépendance des données (auto-corrélations entre les différentes mesures métaboliques régionales de chaque individu). Elle suggère néanmoins la *persistance d'une relation positive entre métabolisme et connectivité fonctionnelle après traumatisme crânien grave récent*.

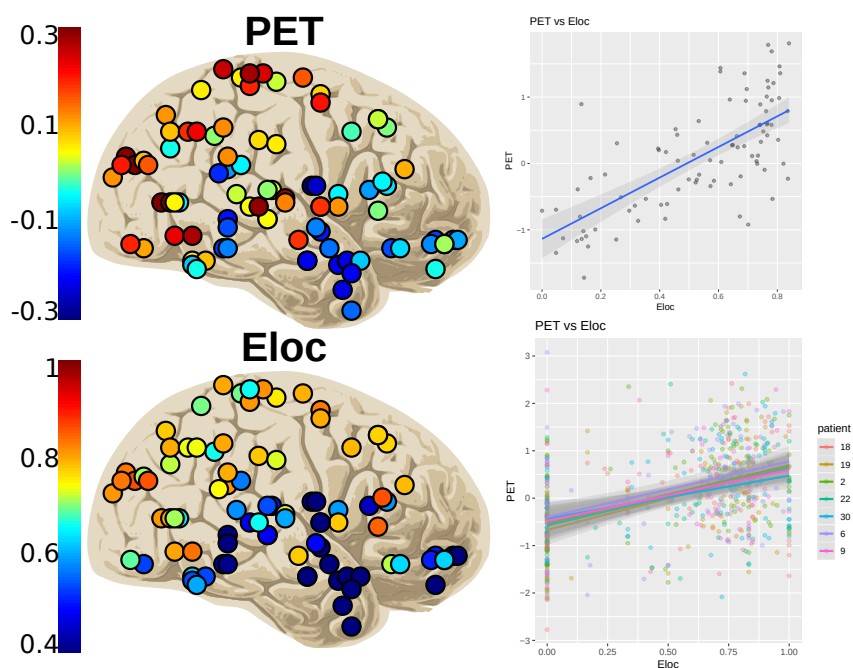


FIGURE 4.18 – Métabolisme cérébral régional (PET) versus efficacité locale (Eloc) régionale moyennés pour 7 cas

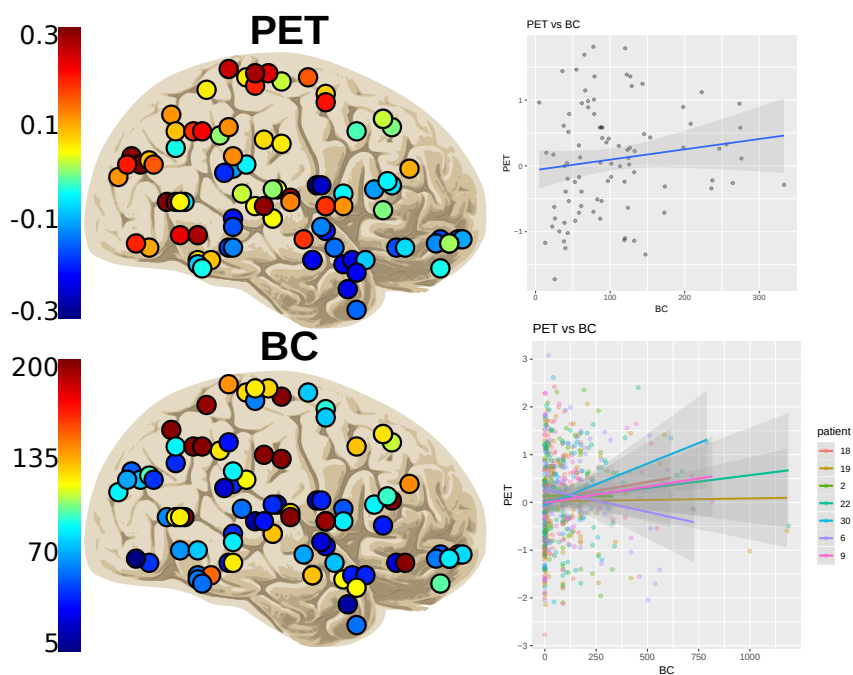


FIGURE 4.19 – Métabolisme cérébral régional (PET) versus betweenness centrality (BC) régionale moyennés pour 7 cas

Discussion

La préservation partielle d'une corrélation positive entre métabolisme global et connectivité fonctionnelle est décrite lors d'une acquisition simultanée PET/IRMf

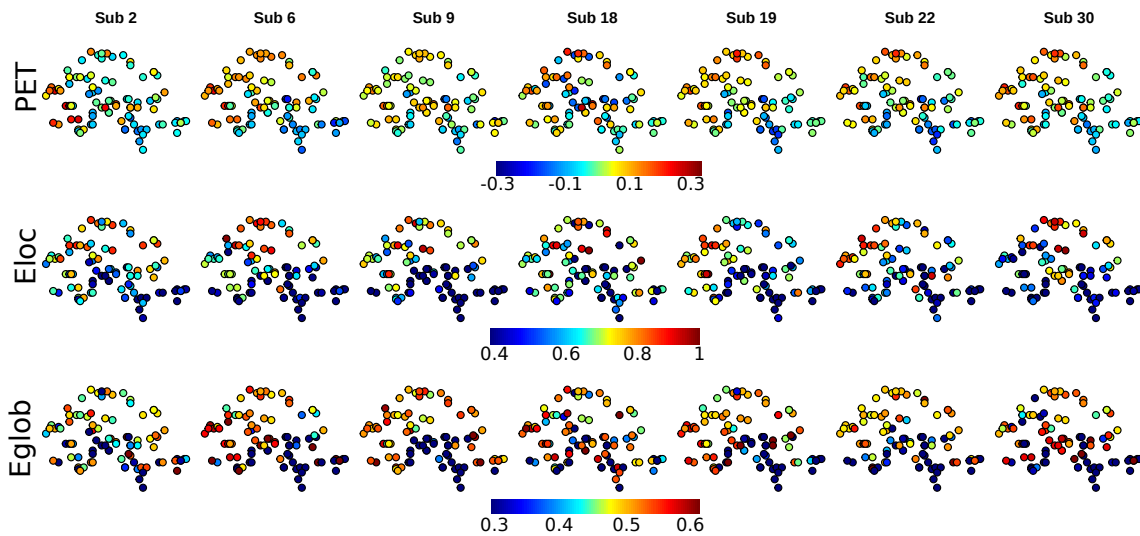


FIGURE 4.20 – Métabolisme cérébral régional (PET) et connectivité fonctionnelle pour l'efficacité locale (Eloc) et l'efficacité globale (Eglob) régionales : représentations graphiques individuelles

dans l'ECA. Cette corrélation décroît avec l'état de conscience du patient (Cavaliere et al., 2018; Soddu et al., 2016). De plus, une corrélation positive entre métabolisme cérébral cortical et connectivité fonctionnelle du DMN est décrite tant pour sa composante de connectivité intrinsèque qu'extrinsèque dans l'ECA (Di Perri et al., 2016). De façon cohérente avec ces données, la distribution des valeurs métaboliques et de connectivité fonctionnelle régionales que nous observons ici évoquent une relation positive linéaire entre activité métabolique et efficacité globale régionale et dans une moindre mesure entre activité métabolique et efficacité locale régionale. En revanche cette relation semble absente entre activité métabolique et centralité (BC) régionale. L'absence de relation linéaire entre une métrique de centralité (BC) et l'activité métabolique régionale n'est à priori pas en contradiction complète avec les données de la littérature sur la non proportionnalité de cette relation dans les hubs du sujet sain (Tomasi et al., 2013). Cela dit un couplage entre débit sanguin cérébral régional (mesuré en séquence IRM de perfusion pCASL, pour pseudo-Continuous Arterial Spin Labeling) et connectivité fonctionnelle de repos (IRMf) a été démontré pour les hubs fonctionnels de type connecteurs chez le sujet sain (Liang et al., 2013). Pour les 7 cas décrits ici, nous pouvons donc spéculer une perte de relation entre centralité régionale et activité métabolique comme témoin d'une hypoconnectivité sévère dans les hubs connecteurs après TCG récent et cela indépendamment de l'activité métabolique régionale (qui pourrait être relativement préservée).

4.7 État de conscience et cycle veille-sommeil

Dans cette étude nous avons enregistré l'EEG sur 24 heures pour évaluer la qualité du cycle veille sommeil des patients traumatisés crâniens graves et rechercher un lien avec l'état de conscience.

Neuf patients ont fait l'objet d'un enregistrement EEG de 24 heures (3 patients conscients, 6 patients en ECM à J30). Seuls certains résultats sont interprétables mais de façon purement descriptive ($n = 3$). Aucun ne l'est pour une analyse du ratio entre les différentes phases de sommeil et l'ensemble du cycle nyctéméral. En effet, les tracés sont très artefactés dans 6 cas et pour les 3 cas lisibles, le délai entre le recueil de données et leur analyse spectrale ayant été long, nous nous sommes retrouvés dans l'impossibilité de les traiter (changement de logiciel du service d'exploration neurologique du CHU38).

Ainsi, faute de données suffisantes, nous n'avons pas pu analyser le lien entre état de conscience et qualité du cycle veille-sommeil (ratio des différentes phases de sommeil) dans notre cohorte.

Les résultats EEG détaillés des 3 patients analysés (patients 4, 5 et 12) sont décrits au chapitre annexe.

4.8 Graphes de connectivité fonctionnelle 1 mois après TCG : synthèse

La perte de données IRMf dans 42% des cas, avec un biais de gravité (les cas plus graves sont exclus), questionne l'intérêt clinique de l'IRMf de repos dans l'éveil de coma traumatique. Cette limite et les possibilités techniques d'amélioration de la qualité des données sont discutées au chapitre perspective. Quoiqu'il en soit la cohorte analysée ici (n=24) reste constituée en majorité d'ECA.

Existe-t-il une relation entre état de conscience et perturbation de la connectivité fonctionnelle 1 mois après TCG ?

Oui, et cette relation n'apparaît que lorsqu'on analyse la redistribution topographique régionale dans le transfert d'information au sein du réseau cérébral.

En effet, les moyennes de métriques (Eloc, Eglob, BC) ne permettent pas de différencier les sujets sains des patients TCG conscients ou ECA. Certes la modularité est altérée chez les patients ECA, comparativement aux sujets sains. Mais cette caractéristique du graphe n'apparaît pas sensible à l'état de conscience des patients.

A l'inverse l'index de perturbation du réseau cérébral montre que l'efficacité locale est modifiée chez les patients ECA (HDI=-0,59) et normale chez les patients conscients (HDI=0), (p = 0,03). Et bien que non significative, il existe aussi une différence de redistribution régionale de l'efficacité globale et de la centralité (BC) entre patients conscients et en ECA. A noter aussi que la redistribution régionale de l'efficacité locale est peu modifiée par les lésions axonales diffuses isolées, ces dernières impactant électivement la métrique de centralité (BC) des régions.

Existe-t-il une relation entre niveau de conscience et perturbation de la connectivité fonctionnelle 1 mois après TCG ?

Oui, il existe une corrélation significative entre le niveau de conscience (score CRS-R) et la redistribution régionale de l'efficacité locale (HDI), (p=0,02), ainsi qu'entre le niveau de conscience (score CRS-R) et la redistribution régionale de la centralité des noeuds (BC), (p=0,04). Ainsi plus le niveau de conscience diminue, plus l'index de perturbation de connectivité fonctionnelle croît en valeur absolue avec une pente négative. Cette valeur de HDI négative témoigne d'une inversion du poids des noeuds dans le réseau cérébral (hub/non hubs). La même relation est observée entre niveau de handicap (score DRS) et index de perturbation du réseau cérébral pour l'efficacité locale (p =0.04) et la centralité (BC), (p =0.05). Ainsi il n'y a pas de corrélation significative entre perturbation de l'efficacité globale du réseau cérébral et niveau de conscience ou de handicap.

Quelles régions cérébrales contribuent à la néo-organisation du réseau ?

Probablement le precuneus gauche dont l'efficacité globale tend à être corrélée à la redistribution régionale de l'efficacité globale du réseau cérébral. A noter que

l'hippocampe gauche montre également une valeur proche de la significativité pour l'efficacité globale dans cette redistribution. Comme le precuneus, cette région appartient au DMN.

Existe-t-il un lien entre métabolisme cérébral et connectivité fonctionnelle ?

Bien que seulement descriptifs, nos résultats suggèrent que oui, en particulier pour le maintien d'un lien entre l'efficacité globale et l'activité métabolique régionale. Ils suggèrent également une altération de cette relation pour les hubs connecteurs du réseau.

Le niveau de conscience diurne est-il lié à la quantité de sommeil (nocturne) ?

Le manque de données exploitables n'a pas permis de conclure.

En conclusion

L'index de perturbation de la connectivité fonctionnelle est une mesure objective, qualitative et quantitative de la redistribution régionale du transfert d'information au sein du réseau cérébral. Nous avons montré que cet index est pertinent chez le TCG récent puisqu'il est sensible à l'état de conscience, au niveau de conscience et au niveau de handicap des patients. Grâce à cet index nous apportons des arguments pour dire que la redistribution de la connectivité fonctionnelle locale est un élément clé de la restauration de la conscience précocement après coma traumatique : c'est essentiellement lorsqu'il persiste une modification de cette organisation topologique du réseau cérébral que la conscience est altérée à la sortie de réanimation. Malgré la difficulté à obtenir une acquisition IRMf exploitable pour les sujets TCG sortant de réanimation, cette méthode nous semble pour l'heure la plus précise pour explorer la plasticité post-lésionnelle précoce. En effet, l'EEG de longue durée s'avère encore moins 'rentable' en terme de données exploitables. En revanche le PET-scan pourrait palier à l'absence de donnée IRMf exploitable en apportant des informations moins précises (il ne renseigne pas sur le rôle fonctionnel de chaque région dans l'échange d'information neuronale) mais qui restent précieuses en clinique (activité métabolique globale et régionale). Dans le chapitre suivant nous allons décrire l'évolution de la redistribution régionale de la connectivité fonctionnelle, parallèlement à la récupération fonctionnelle après un séjour de un mois en rééducation post-réanimation.

Chapitre 5

Évolution des graphes de connectivité fonctionnelle 2 mois après traumatisme crânien grave

Dans ce chapitre nous décrivons la cohorte de patients TCG étudiés à leurs sortie de rééducation post-réanimation (caractéristiques cliniques, lésionnelles et qualité des données IRMf obtenues). Puis nous rapportons les résultats comparativement aux sujets sains : moyennes de métriques de graphe, index de perturbation de connectivité fonctionnelle pour chaque métrique, analyse de sous-groupe selon l'état de conscience et selon la typologie lésionnelle. Ensuite nous décrivons la relation entre métriques de graphe (moyennes, index de perturbation) et scores cliniques de conscience et de handicap. Nous rapportons également les résultats d'une analyse longitudinale des métriques de graphe (moyennes, index de perturbation) par comparaison à celles obtenues à la sortie de réanimation. Nous analysons l'effet de l'état de conscience et du temps sur l'évolution de l'index de perturbation de la connectivité fonctionnelle. La valeur prédictive de l'index de perturbation de connectivité fonctionnelle sur le devenir fonctionnel à 6 mois est également analysée. Enfin, après avoir discuté point par point chaque résultat à chaque étape, nous concluons sous forme d'une synthèse des résultats pertinents.

5.1 Caractéristiques cliniques de la cohorte

Le délai entre le traumatisme crânien et l'IRMf J60 est de *85 jours* (+/-39) en moyenne, la médiane de *75 jours*. A J60, la cohorte (n= 25) présente un score CRS-R moyen de 20 (+/- 4, min 8 - max 23). Le nombre de patients dans les différents états de conscience est de 1 patient en éveil non répondant, 6 en état de conscience minimale et 18, **la majorité, conscients**. Parmi les 18 patients conscients à J60, huit ont émergé de l'état de conscience altérée entre J30 et J60. Le score DRS est en moyenne de 13 (+/-7, min 1 - max 25) à J60 soit un groupe caractérisé par un handicap sévère. Six mois après le traumatisme crânien, le score DRS est en moyenne de 9 (+/-9, min 0 - max 29) pour les patients de l'étude non perdus de vue (n=26) soit une cohorte caractérisée par un handicap neurologique intermédiaire

entre modéré et sévère. Pour mémoire ci-dessous l'organigramme complet de l'étude (Fig. 5.1).

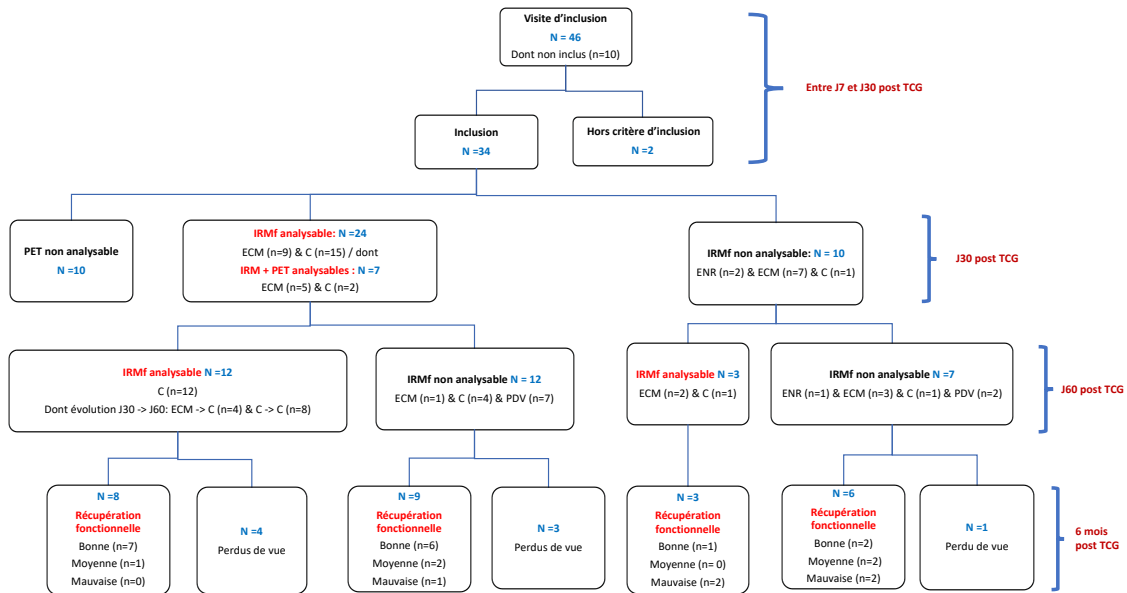


FIGURE 5.1 – Organigramme complet de l'étude

5.1.1 Description des sous-groupes selon le caractère exploitable ou non de l'acquisition IRMf

	IRMf J60 non réalisée	IRMf J60 non analysable	IRMf J60 seule analysable	IRMf J30 + IRMf J60 analysables
N	9	10	3	12
Répartition H/F	6 H/ 3 F	7 H/ 3 F	1 H/ 2 F	10 H/ 2 F
Age	39 (+/-17)	37 (+/-16)	43 (+/-16)	40 (+/-16)
Score de Glasgow initial	6 (+/-2)	5 (+/-2)	5 (+/-2)	6(+/-2)
Délai TCG-IRM J60 (jours)		94 (+/-50) min 34 - max 193	72 (+/-28) min 54- max 104	80 (+/- 31) min 34 - max 160
Etat de conscience à J60				
Conscients		5	1	12
ECM	Perdus de vue	4	2	0
ENR		1	0	0

FIGURE 5.2 – Description de la cohorte à J60 selon le caractère analysable de l'IRMf

Le tableau 5.2 résume les caractéristiques cliniques et démographiques de la cohorte selon la réalisation et/ou le caractère exploitable des données IRMf à J60. **Il n'y a pas de biais de gravité clinique entre le groupe de patients ayant passé avec succès l'IRMf de J60 et celui dont les données n'ont pas été exploitables** (test de Fisher pour la proportion ENR/ECM/C : $p=0,09$). De même, l'âge, le score de Glasgow initial et le délai entre traumatisme crânien et IRM ne diffèrent pas statistiquement entre les groupes (t test, respectivement $p=0,5$ (ENR vs. ECM), $p=0,5$ (ECM vs. C), $p=0,4$ (ENR vs. C)). Neuf patients (26% des patients inclus) ont été perdus de vue entre J30 et J60 et de ce fait l'IRMf J60 n'a pas été réalisée. Il s'agissait, à J30, d'un patient en état d'éveil non répondant, de deux patients en état de conscience minimale et de 6 patients conscients. Ces patients avaient généralement été transférés en centre de rééducation fonctionnelle hors département entre J30 et J60.

5.1.2 Analyse des difficultés d'exploitation des données IRMf

Les acquisitions non exploitables concernaient 10 patients parmi les 25 ayant effectivement passé l'IRMf à J60. Notre taux de **données non exploitables est donc de 40 % à J60**. Les causes d'acquisition non exploitables à J60 sont répertoriées dans le tableau 4.2 (cf chapitre 4). Ces causes sont les mêmes qu'à J30, elles ont été discutées au chapitre 4.

5.2 Moyennes de métriques de graphe à J60

5.2.1 Comparaison des moyennes de métriques de graphe entre sujets sains et traumatisés crâniens à J60

5.2.1.1 Sujets sains versus traumatisés crâniens

La figure 5.3 montre pour les métriques Eglob, Eloc, BC et modularité les valeurs moyennes individuelles et les box plots de groupe obtenus pour le groupe de sujets sains ($n=20$) et le groupe de patients ($n=15$). Il n'y a pas de différence statistiquement significative entre sujets sains et patients pour les métriques Eglob, Eloc et BC moyennes à J60 (Test de Kruskal-Wallis : Eglob $p=0,6$; Eloc $p=0,09$; BC $p=0,6$).

On observe chez les patients un index de modularité de 0,41 (+/- 0,06), *soit la même valeur que celle observée à J30*, avec un nombre moyen de modules de 6,9 (+/- 1,6). **Il existe une différence statistiquement significative pour l'index de modularité entre sujets sains et patients, $p= 0,017$** (test de Kruskal-Wallis).

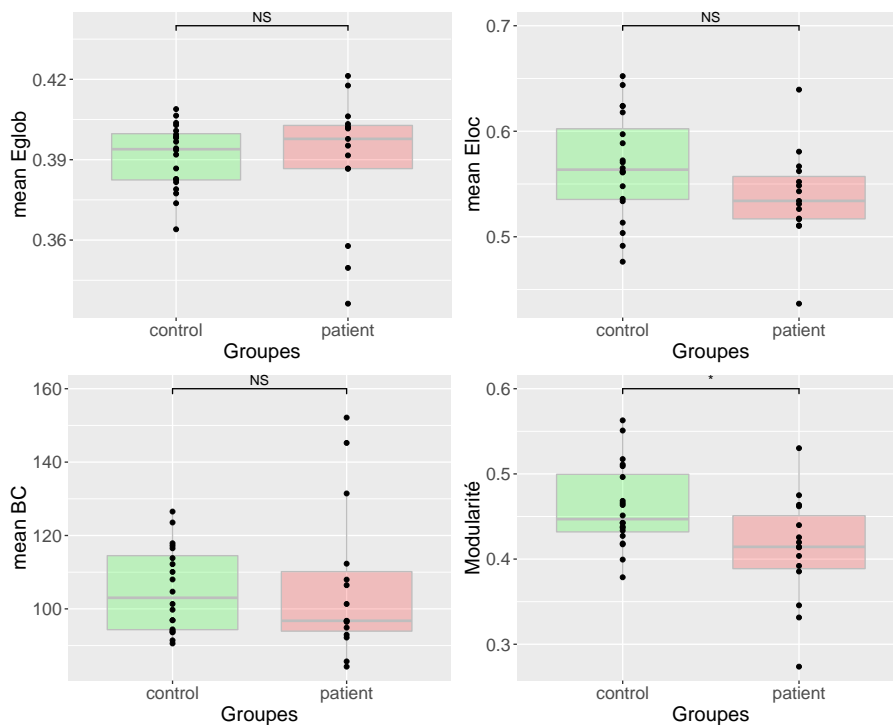


FIGURE 5.3 – Moyennes de métriques de graphe comparées entre sujets sains et patients à J60

5.2.1.2 Sujets sains versus traumatisés crâniens répartis selon leur état de conscience

La figure 5.4 montre pour les métriques Eglob, Eloc, BC et modularité les valeurs moyennes individuelles et les box plots de groupe obtenus pour les sujets sains

(control, $n=20$) et les patients conscients (C, $n=13$) et non conscients (MCS, $n=2$). Il n'y a pas de différence significative entre sujets sains et patients conscients et ECA pour les métriques Eglob, Eloc et BC (test de Kruskal Wallis : Eglob contrôles-patients conscients $p=0,3$, Eglob contrôles - patients ECA $p=0,17$, Eglob patients conscients-patients ECA $p=0,07$; Eloc contrôles-patients conscients $p=0,18$, Eloc contrôles-patients ECA $p=0,14$, Eloc patients conscients-patients ECA $p=0,38$; BC contrôles-patients conscients $p=0,26$, BC contrôles-patients ECA $p=0,14$, BC patients conscients-patients ECA $p=0,07$). Le test statistique de Kruskal-Wallis met en évidence **une différence significative entre sujets sains et patients ECA pour la modularité ($p=0,03$)**. Un résultat à interpréter avec prudence car le groupe ECA est constitué de seulement 2 patients à J60. Il n'y a pas de différence significative de modularité entre sujets contrôles et patients conscients ($p=0,05$), ni entre patients conscients et ECA ($p=0,3$).

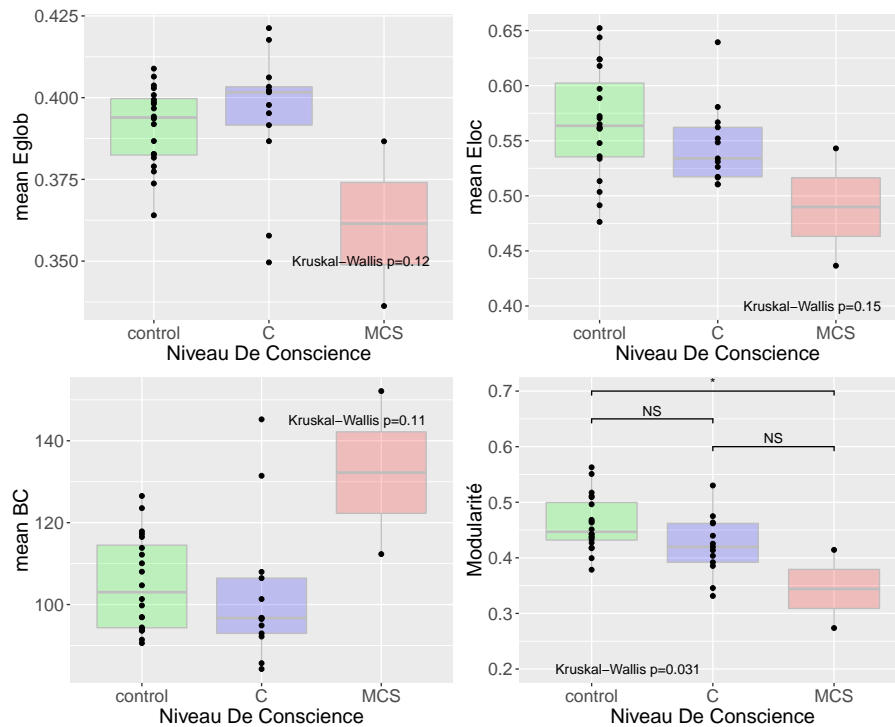


FIGURE 5.4 – Moyennes de métriques de graphe comparées entre sujets sains et patients répartis selon l'état de conscience à J60

5.2.2 Évolution des moyennes de métriques de graphe de J30 à J60

La figure 5.5 montre pour les métriques Eglob, Eloc, BC et modularité les valeurs individuelles moyennes des patients à J30 et J60 et les box plot de groupe correspondants. Les sujets sains ($n=20$) figurent à gauche. Les patients ($n=12$) sont appariés entre J30 et J60, leurs valeurs individuelles apparaissent en bleu pour les conscients, en rouge pour les ECA.

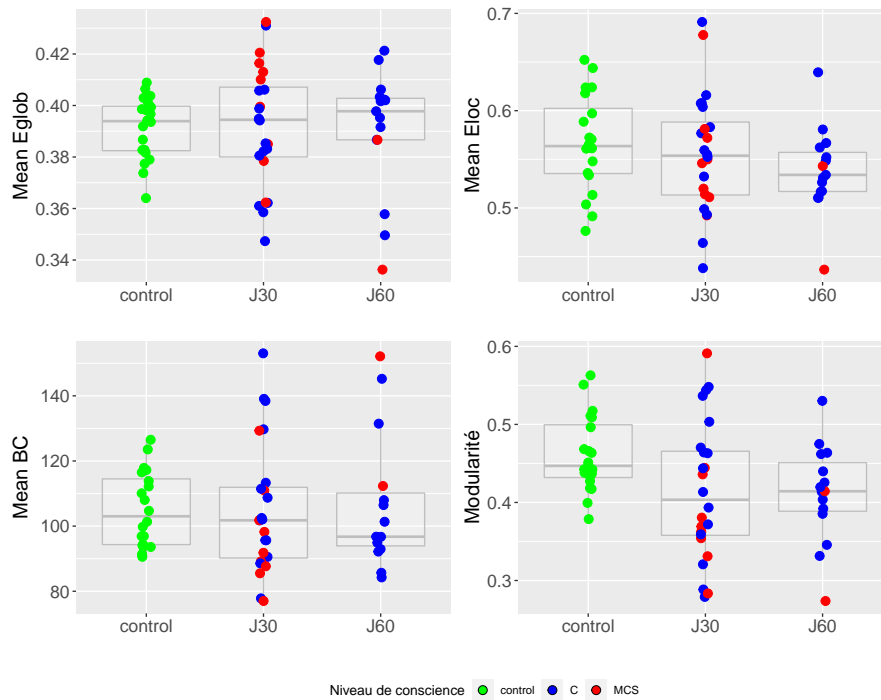


FIGURE 5.5 – Évolution des moyennes de métriques de graphe de J30 à J60

Les valeurs médianes de chaque groupe (J30 et J60) sont superposables et il n’y a pas de différence statistiquement significative entre les groupes pour les métriques Eglob, Eloc et BC.

De même, il n’y a pas de différence statistiquement significative entre J30 et J60 pour l’index de modularité :

- $p=0,91$ (t test) pour la comparaison de l’index de modularité entre patients à J30 ($n=24$) et à J60 ($n=15$)
- $p = 0,2$ (test Wilcoxon pour données appariées) pour la comparaison de l’index de modularité des patients analysés à J30 et à J60 ($n=12$)
- $p= 0,25$ (test Wilcoxon pour données appariées) pour la comparaison de l’index de modularité des patients analysés à J30 et à J60 qui ont changé d’état de conscience entre J30 et J60 ($n=4$)

Néanmoins la modularité va plutôt se normalisant entre J30 et J60 (cf figure 5.5). Pour les données cas par cas de modularité à J60 (index et nombre de modules) confère figure 4.8 au chapitre 4.

5.2.3 Relation entre niveau de conscience et moyennes de métriques de graphe à J60

La figure 5.6 montre les valeurs individuelles moyennes des métriques Eglob, Eloc, BC et modularité rapportées aux scores CRS-R pour les sujets sains ($n=20$, en vert), les patients conscients ($n=13$, en bleu) et les patients ECA ($n=2$, en rouge) à J60.

Aucune corrélation n'apparaît, en effet la majorité des patients étant conscients à J60 il y a un effet plafond de la CRS-R.

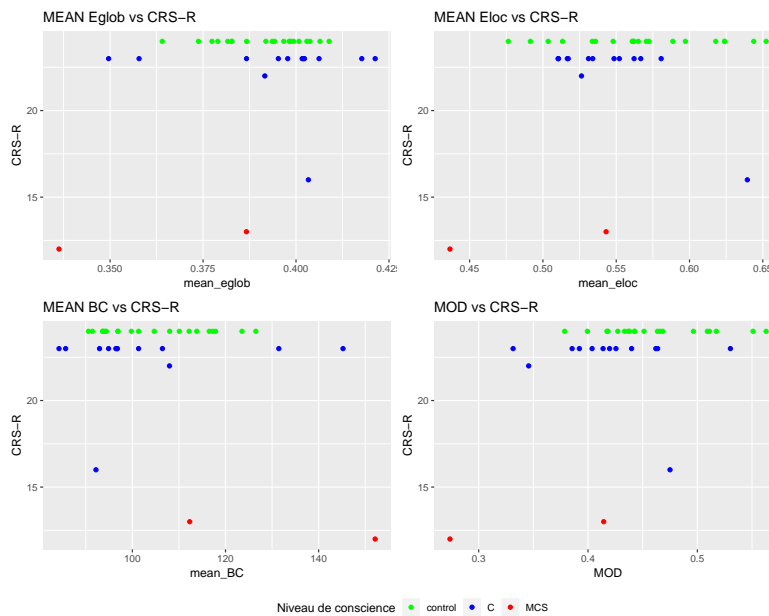


FIGURE 5.6 – Relation entre moyennes de métriques et scores individuels CRS-R à J60

5.2.4 Relation entre handicap et moyennes de métrique de graphe à J60

La figure 5.7 montre les valeurs individuelles moyennes des métriques Eglob, Eloc, BC et modularité rapportées aux scores DRS pour les sujets sains (n=20, en vert), les patients conscients (n=13, en bleu) et les patients ECA (n=2, en rouge) à J60. Aucune corrélation n'apparaît.

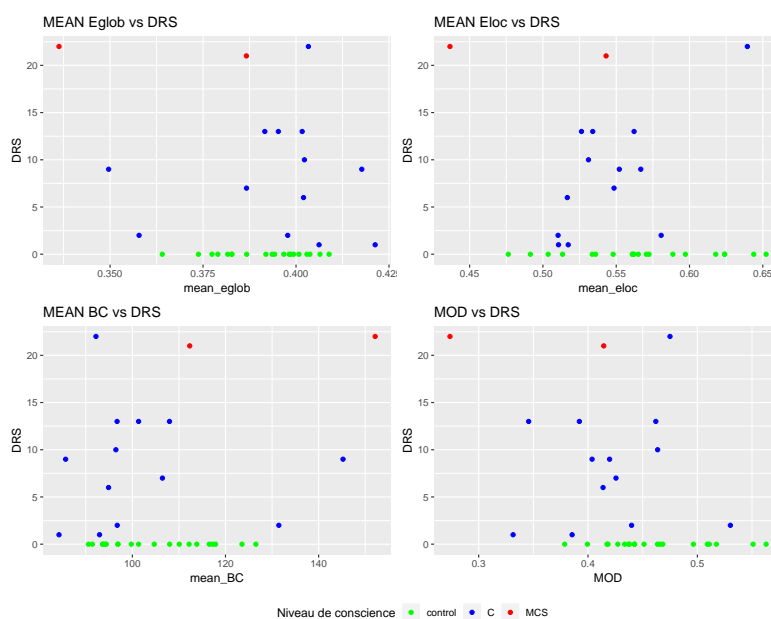


FIGURE 5.7 – Relation entre moyennes de métriques et scores DRS individuels à J60

5.3 Index de perturbation du réseau cérébral à J60

5.3.1 Comparaison des index de perturbation du réseau cérébral entre sujets sains et patients à J60

La figure 5.8 montre pour les métriques Eglob, Eloc et BC les valeurs des HDI individuelles et les box plot correspondants pour les groupes sujets sains (contrôles, $n=20$) et patients ($n=15$) à J60.

La BC reste très altérée alors que Eglob et Eloc se sont normalisées à J60 (Test de Kruskal Wallis, BC : $p=10^{-5}$, Eglob : $p=0,5$, Eloc : $p=0,8$).

Le HDI capture ici une différence de centralité (BC sains/patients) qui n'était pas visible en comparant la moyenne de cette métrique de hub.

5.3.2 Comparaison des index de perturbation du réseau cérébral entre sujets sains et patients répartis selon leur état de conscience à J60

La figure 5.9 montre les HDI des métriques Eglob, Eloc et BC mesurés pour les sujets sains ($n=20$), les patients conscients (C, $n=13$) et les patients ECA (MCS, $n=2$) à J60.

Il n'y a pas de différence significative entre groupes sains/patients conscients/patients ECA pour l'efficacité globale (test de Kruskal-Wallis : sains-conscients : $p=0,6$, sains-ECA : $p=0,5$, conscients-ECA : $p=0,7$).

Il n'y a pas de différence significative entre groupes sains/patients ECA pour l'efficacité locale (KW : $p=0,1$). Il n'y a pas de différence significative entre groupes

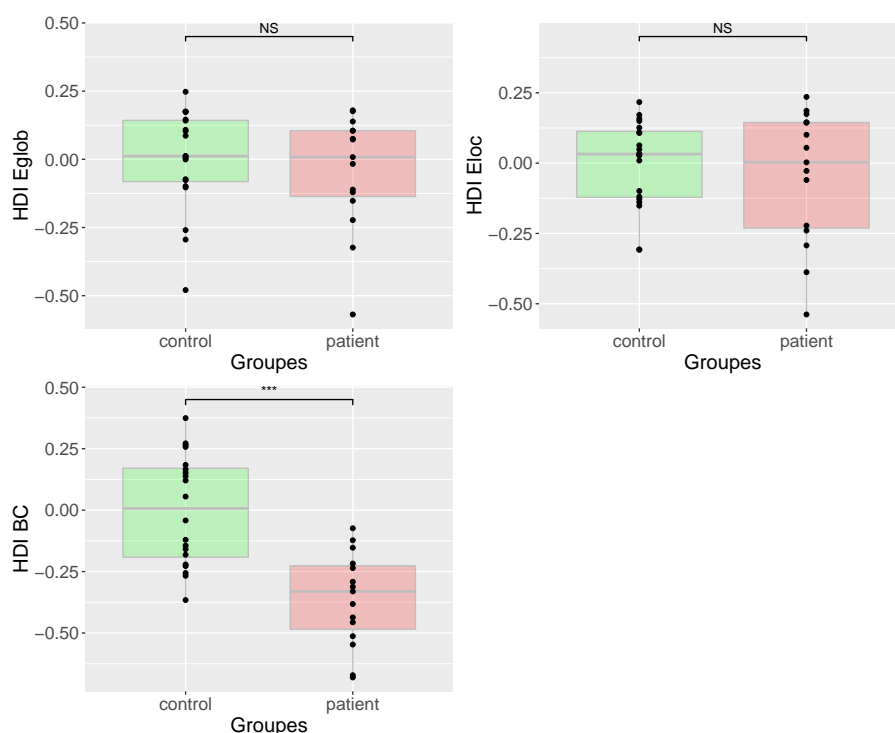


FIGURE 5.8 – Valeurs des HDI des sujets contrôles et patients à J60

patients conscients-patients ECA pour la BC (KW : $p=0,17$).

Il existe une différence statistiquement significative entre sujets sains et patients ECA pour l'efficacité locale ($p=0,03$) et la BC ($p=0,008$). Il existe également une différence significative entre sujets sains et patients conscients pour la BC ($p=0,0002$). Toutefois ces résultats statistiques sont à interpréter avec prudence, le groupe de patients ECA n'étant constitué que de deux patients à J60.

5.3.3 Évolution des index de perturbation du réseau cérébral de J30 à J60

La figure 5.10 montre, pour les 12 patients dont les données ont été analysables à J30 et J60, l'évolution globale et individuelle des HDI pour les métriques Eglob, Eloc et BC ainsi que de la modularité entre J30 et J60. Les sujets sains ($n=20$) sont figurés en vert. Apparaissent en bleu les patients conscients, en rouge les patients ECA.

La dispersion des données tend à se réduire de J30 à J60 vers une normalisation des valeurs de HDI et de modularité. Les valeurs de HDI et de modularité des 4 patients en ECA à J30 puis conscients à J60 tendent soit à se normaliser lorsque initialement altérées, soit à rester stables lorsque initialement normales.

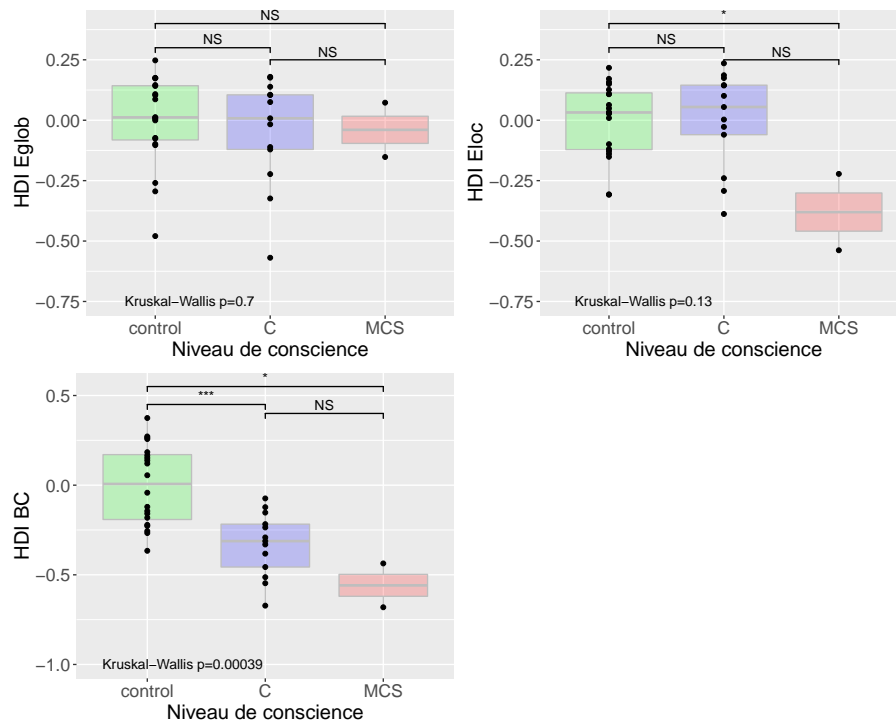


FIGURE 5.9 – Valeurs des HDI des sujets contrôles et patients répartis selon l'état de conscience à J60

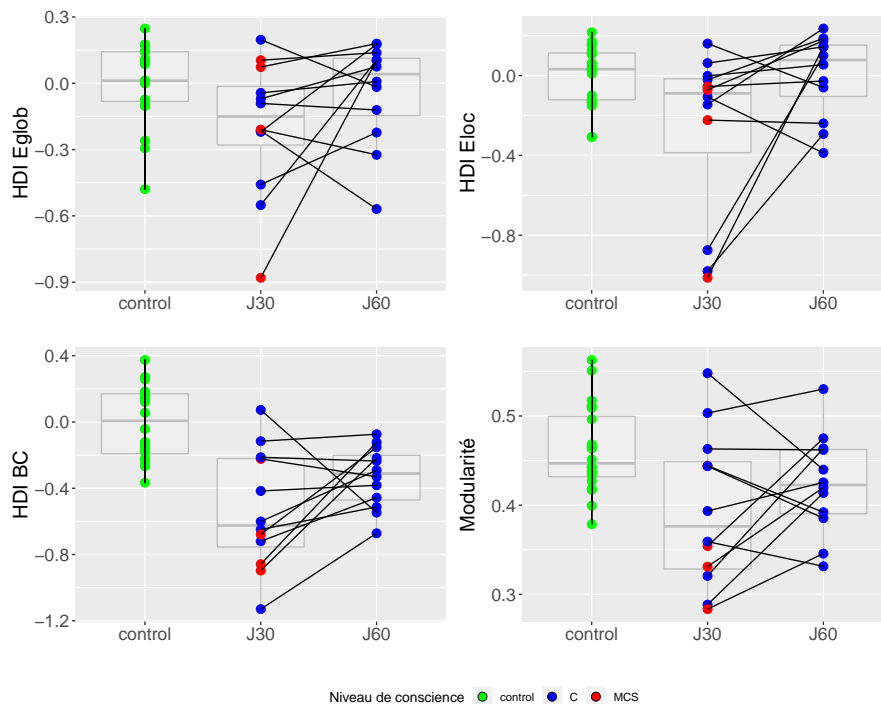


FIGURE 5.10 – Évolution des HDI et de la modularité pour les 12 patients appariés de J30 à J60

5.3.4 Évolution des index de perturbation du réseau cérébral de J30 à J60 en fonction de l'état de conscience

5.3.4.1 Description longitudinale des HDI et de la modularité

La figure 5.11 montre les valeurs individuelles et de groupe de HDI pour les métriques Eglob, Eloc et BC ainsi que celles de la modularité à J30 et J60. Les sujets sains (n=20) apparaissent en vert. Les patients (n=15) apparaissent en bleu (conscients) ou en rouge (ECA). **On observe une tendance à la normalisation des valeurs des HDI et de la modularité ainsi qu'une réduction de leur dispersion de J30 à J60.**

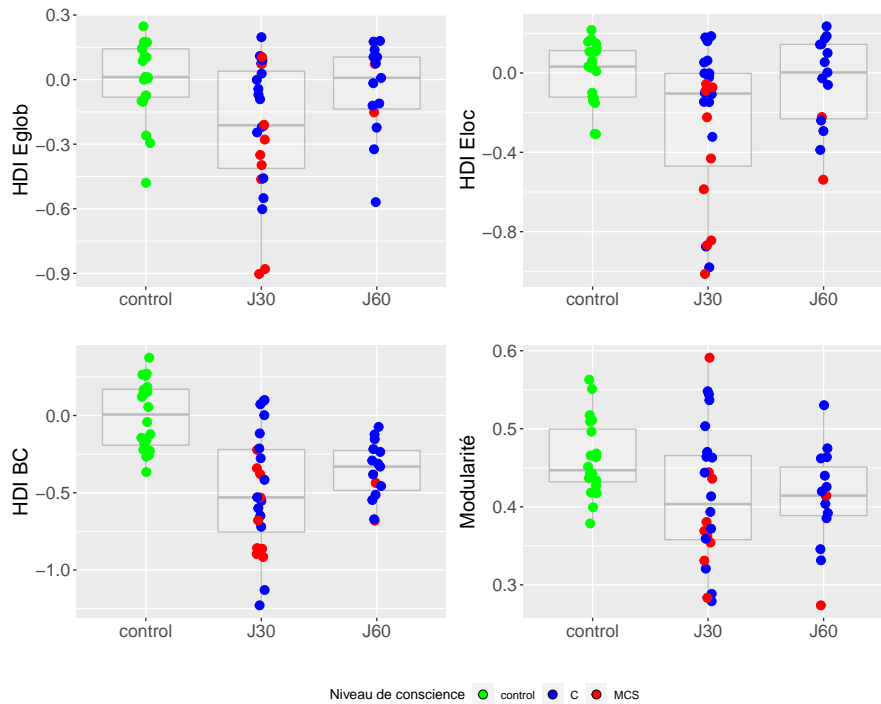


FIGURE 5.11 – Évolution des HDI et de la modularité chez l'ensemble des patients de J30 et de J60

5.3.4.2 Analyse longitudinale des HDI par modèle linéaire à effets mixtes

Nous avons utilisé une modélisation statistique linéaire à effets mixtes (fixe et aléatoire) pour prendre en compte l'aspect longitudinal des données et ce malgré des données manquantes à J30 et à J60. Les effets fixes sont l'état de conscience (ECA vs conscient), le jour (J30 vs J60) et l'interaction (état de conscience-jour). L'effet aléatoire est lié à la variabilité inter-individuelle (identité du patient). L'ECA et J30 sont les références pour l'estimation des paramètres dans ce modèle.

Pour le modèle mixte avec intercepte aléatoire nous avons l'équation :

$$Y_i = (a + \mu_i) + bX_i + \epsilon_i$$

- α = l'intercepte moyen
- μ = un intercepte par sujet (au-dessus ou en dessous de la moyenne globale « α »)
- $bX = b1*(J) + b2*(\text{état de conscience}) + b3*(\text{jour} \times \text{état de conscience})$
- ϵ en fonction de l'individu

La partie fixe est « $\alpha + bX$ » et la partie aléatoire est « $\mu + \epsilon$ ».

Nous procédons au calcul statistique du rapport de vraisemblance du modèle puis au calcul des coefficients de corrélation pour les variables fixes et au calcul du coefficient de corrélation intra-groupe pour la variable aléatoire. Dans le tableau ci-dessous 5.12, les résultats sont exprimés comme suit : coefficient [intervalle de confiance 95%] (p value, en rouge). Pour les métriques de HDI Efficacité locale (Eloc) et Betweenness centrality (BC), les colonnes estompées montrent les résultats du modèle incluant l'interaction (état de conscience-jour) et les colonnes en gras les résultats sans ce paramètre d'interaction.

	Hdi Eglob	Hdi ELoc	Hdi ELoc	Hdi BC	Hdi BC
	N=39	N=39	N=39	N=39	N=39
Effets fixes					
<i>Etat de conscience : Conscient</i>	0.238 [0.030,0.445] (0.025)	0.327 [0.085,0.570] (0.008)	0.341 [0.128,0.553] (0.002)	0.253 [0.013,0.494] (0.039)	0.251 [0.039,0.464] (0.020)
<i>Jour : J60</i>	0.330 [-0.055,0.715] (0.093)	0.085 [-0.366,0.536] (0.713)	0.131 [-0.061,0.324] (0.181)	0.093 [-0.365,0.552] (0.690)	0.086 [-0.090,0.262] (0.339)
<i>Interaction : Cconscient#60</i>	-0.244 [-0.671,0.184] (0.264)	0.057 [-0.443,0.558] (0.822)	Suppression de ce paramètre	-0.009 [-0.514,0.496] (0.973)	Suppression de ce paramètre
Constante	-0.370 [-0.534,-0.206] (0.000)	-0.465 [-0.657,-0.273] (0.000)	-0.473 [-0.650,-0.297] (0.000)	-0.652 [-0.844,-0.460] (0.000)	-0.651 [-0.825,-0.476] (0.000)
Effets aléatoires					
Var (_const)	0.007 [0.000,0.737]	0.007 [0.000,2.692]	0.007 [0.000,2.914]	0.032 [0.005,0.213]	0.032 [0.005,0.213]
Var (residual)	0.056 [0.028,0.112]	0.080 [0.041,0.154]	0.080 [0.042,0.154]	0.058 [0.024,0.143]	0.058 [0.024,0.143]

FIGURE 5.12 – Modèle à effet mixte appliqué à l'évolution des HDI de J30 à J60

HDI Efficacité globale

Nous observons graphiquement une évolution différente entre J30 et J60 selon l'état de conscience. Nous incluons alors l'interaction entre le groupe et le temps dans le modèle malgré sa non-significativité statistique -0.244 [-0.671-0.184] (p=0.264), qui pourrait en effet être expliquée par le faible effectif dans le groupe non-conscient à J60 (n=2). **Dans le modèle avec une interaction entre le temps et l'état de**

conscience, il y a un effet lié à l'état de conscience. Un patient conscient va avoir un HDI Eglob plus élevé qu'un patient ECA, la différence moyenne est de 0.238 [0.030-0.445] (p=0.025). La différence moyenne de 0.330 [-0.055, 0.715] entre J30 et J60 n'est pas statistiquement significative dans le groupe de référence (ECA) et il n'y a pas d'effet global non plus (p=0.054). (NB : n=2 pour ECA à J60). Le coefficient de corrélation intra-groupe donné par $\text{Var}(\text{const})/(\text{Var}(\text{const}) + \text{Var}(\text{residual}))$ est de 0.108, ce qui signifie que 11% de la variabilité dans les données est due aux variations entre individus. (Note : si la corrélation est proche de 0 cela veut dire que les observations répétées d'un sujet ne sont pas plus semblables entre elles que les observations de sujets différents). Il ressort de ce modèle que les variations de HDI Eglob observées dans cette étude sont dues de manière prédominante à l'évolution de la conscience des patients.

HDI Efficacité locale

La vérification d'absence d'interaction entre le temps et le groupe a été faite (voir modèle avec interaction dans le tableau 5.12). **Il y a un effet de l'état de conscience, qui n'est pas significativement différent entre J30 et J60. En moyenne, un patient conscient va avoir un HDI Eloc plus élevé qu'un patient ECA, la différence est de 0.341 [0.128-0.553] (p=0.002).** La différence entre les mesures faites à J30 et J60 de 0.131 [-0.061, 0.324] n'est pas statistiquement différente de zéro (p=0.181). Cette différence est la même quel que soit l'état de conscience. Le coefficient de corrélation intra-groupe de 0.076 signifie que 8% de la variabilité dans les données est due aux variations entre individus. Là encore, il ressort de ce modèle que les variations de HDI Eloc observées ici sont dues de manière prédominante à l'évolution de la conscience des patients.

HDI Betweenness centrality

L'absence d'interaction entre groupe (selon l'état de conscience) et temps a été vérifiée (confère 5.12). **Il y a un effet de la conscience qui n'est pas différent entre J30 et J60. En moyenne, un patient conscient va avoir un HDI BC plus élevé qu'un patient ECA, la différence est de 0.251 [0.039, 0.464] (p=0.020).** La différence entre les mesures faites à J30 et J60 de 0.086 [-0.090, 0.262] n'est pas statistiquement différente de zéro (p=0.339). Cette différence est la même quel que soit l'état de conscience. Le coefficient de corrélation intra-groupe de 0.353 signifie que 35% de la variabilité dans les données est dû aux variations entre individus. Il ressort de ce modèle que les variations de HDI BC observées dans cette étude sont dues de manière prédominante à l'évolution de la conscience des patients.

5.3.5 Description des cas ECA à J30 redevenus conscients à J60

Le tableau 5.13 décrit les caractéristiques des 4 patients ayant bénéficié d'une IRMf à J30 et à J60 et ayant changé d'état de conscience entre les deux évaluations.

	Patient 3	Patient 9	Patient 22	Patient 33
Sexe	H	H	H	H
Age	27	64	67	51
Cause du TC	Accident (ski)	Accident (chute)	Accident (chute)	Accident (parapente)
Score de Glasgow initial	3	6	8	4
Lésions structurelles en T1/T2*	Lésions axonales diffuses	Lésions axonales diffuses et contusions	Lésions axonales diffuses et contusions	Lésions axonales diffuses et contusions
Etat de conscience à J30	Etat de conscience minimale	Etat de conscience minimale	Etat de conscience minimale	Etat de conscience minimale
Score CRS-R J30	10	15	15	11
CRS-R /sous score moteur	4	3	5	3
CRS-R /sous score communication	0	1	1	0
Score DRS J30	22	21	22	22
Délai TC-IRMfJ30 (j)	27	37	23	47
HDI Eglob J30	0,07	0,10	-0,21	-0,88
HDI Eloc J30	-0,07	-0,06	-0,22	-1,01
HDI BC J30	-0,22	-0,68	-0,86	-0,90
Modularité J30	0,28	0,33	0,35	0,44
EEG 24h	non	non	non	non
18 FDG PET scan	non	oui	oui	non
Etat de conscience à J60	Conscient	Conscient	Conscient	Conscient
Score CRS-R J60	22	23	16	23
CRS-R /sous score moteur	6	6	6	6
CRS-R /sous score communication	2	2	1	2
Score DRS J60	13	9	22	13
Délai entre TC et IRMfJ60 (j)	105	75	34	160
HDI Eglob J60	0,18	0,14	-0,32	0,10
HDI Eloc J60	0,17	-0,03	-0,24	0,15
HDI BC J60	-0,33	-0,15	-0,12	-0,22
Modularité J60	0,35	0,42	0,47	0,39

FIGURE 5.13 – Description détaillée des 4 cas ayant émergé de l'ECA entre J30 et J60

Afin d'avoir une vue d'ensemble des paramètres de ces patients et de leur évolution, la figure 5.14 illustre l'évolution des variables cliniques et de métriques de graphe individuelles de J30 (en bleu) à J60 (en rouge) sous forme de représentation en radar. Les valeurs les plus proches du centre correspondent à celles présentant un état clinique dégradé, tandis que celles en périphérie correspondent à des valeurs cliniques meilleures. Les valeurs sur la gauche du graphique représentent des variables cliniques et celles de droite les métriques issues des graphes de connectivité. Chez ces 4 patients ayant émergé de l'ECA, on observe des évolutions de ces représentations très différentes.

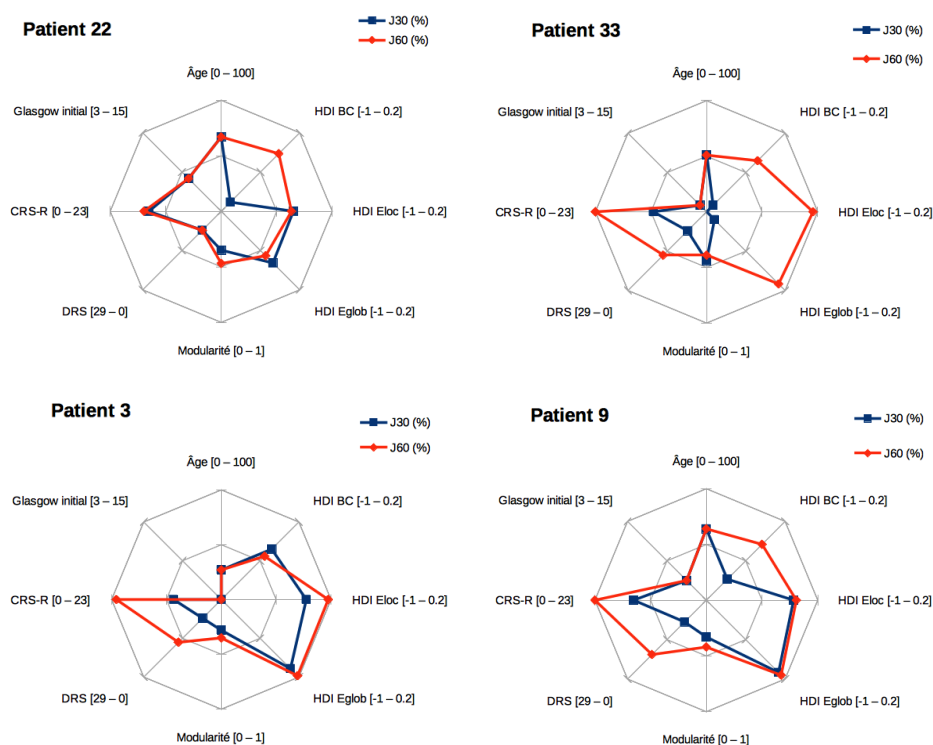


FIGURE 5.14 – Évolution clinique et de HDI des 4 patients ayant émergé de l'ECA entre J30 et J60

5.3.6 Évolution des index de perturbation du réseau cérébral de J30 à J60 en fonction des lésions

La figure 5.15 montre les valeurs individuelles et de groupe des HDI pour les métriques Eglob, Eloc et BC ainsi que les index de modularité à J60. Les sujets sains ($n=20$) sont en vert, les patients avec lésions axonales diffuses (LAD, $n=7$ à J60) et les patients avec LAD et contusions cérébrales (LAD+C, $n=8$ à J60) sont comparés. En bleu les patients conscients, en rouge les patients ECA. **Il existe une différence statistiquement significative entre sujets sains et patients avec LAD ainsi qu'entre sujets sains et patients avec LAD plus contusions pour la métrique BC uniquement.** Quant à la disparition de différence significative entre sujets sains et patients avec LAD plus contusions à J60 observées pour les autres métriques à J30, la régression des contusions oedémato-hémorragiques entre J30 et J60 pourrait l'expliquer.

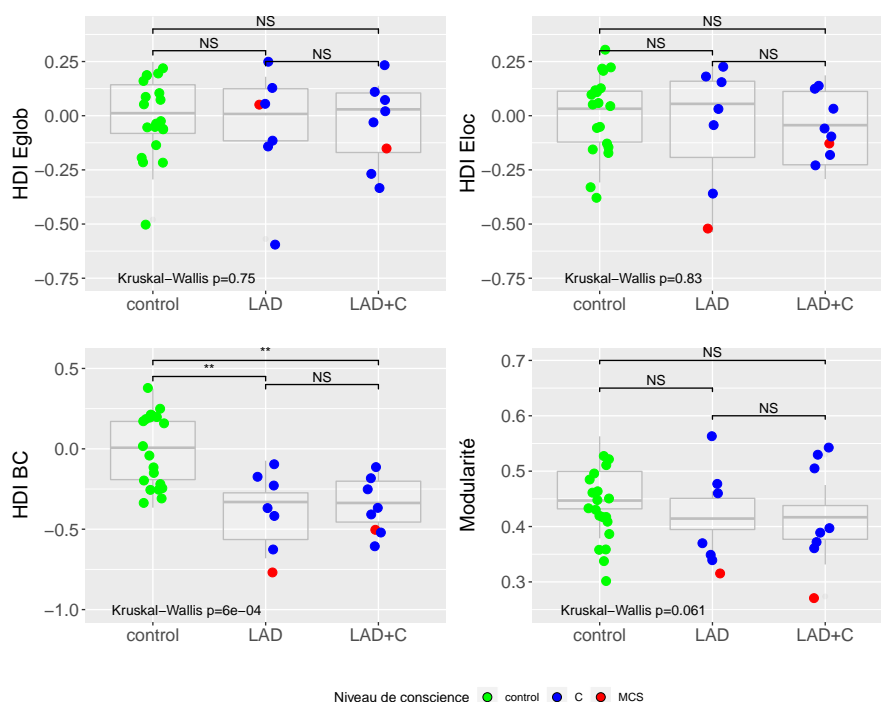


FIGURE 5.15 – Valeurs des HDI à J60, répartition selon les lésions cérébrales

5.3.7 Relation entre index de perturbation du réseau cérébral et niveau de conscience à J60

Rappel du plan d'analyse : Une régression linéaire sera faite entre le score CRS-R et les mesures de l'HDI à J60 pour les 3 métriques (Eglob, Eloc, BC). *Modification de l'analyse* : Vue la relation non-linéaire entre les deux variables CRS-R et HDI, plus le fait que CRS-R soit bornée et que beaucoup de patients aient le score maximum de CRS-R, la régression linéaire n'est pas adaptée aux données. De plus nous avons de nombreux ex-aequo dans le score de CRS-R. Les données sont présentées dans la figure 5.16 (n=15).

Les corrélations non-paramétriques de Kendall tau B et leur p-valeur sont :

- Corrélation entre Eglob et score CRS-R à J60 : coefficient de Kendall tau b = 0.0828, p=0.7486
- Corrélation entre Eloc et score CRS-R à J60 : coefficient de Kendall tau b = 0.2760, p=0.2232
- Corrélation entre BC et score CRS-R à J60 : coefficient de Kendall tau b = 0.1104, p=0.6536
- Corrélation entre modularité et score CRS-R à J60 : coefficient de Kendall tau = 0.21, p= 0.335

Il n'y a pas de corrélation significative entre le niveau de conscience (CRS-R) et la perturbation du graphe de connectivité (pour Eglob, Eloc et BC), ni avec la modularité mesurées deux mois après traumatisme crânien grave.

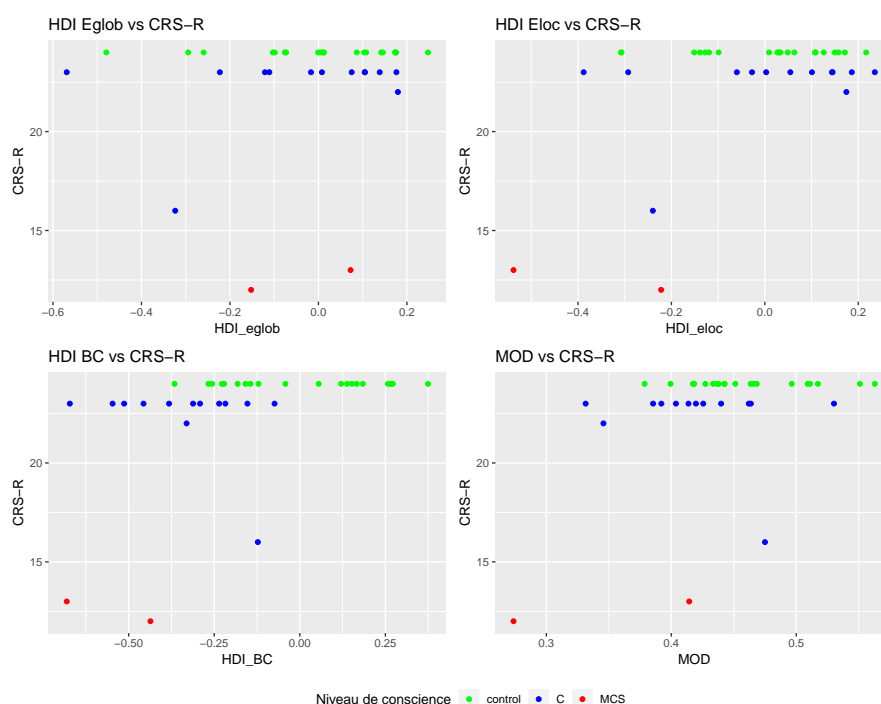


FIGURE 5.16 – Relation entre HDI et CRS-R pour chaque métrique à J60

5.3.8 Relation entre index de perturbation du réseau cérébral et handicap à J60

Rappel du plan d'analyse : Une régression linéaire sera faite entre le score DRS et les mesures de l'HDI à J60 pour les 3 métriques (Eglobe, Eloc, BC). *Modification de l'analyse* : Vue la relation non-linéaire entre les deux variables DRS et HDI, la régression linéaire n'est pas adaptée aux données. Les données sont présentées dans la figure 5.17 (n=15).

Les corrélations non-paramétriques de Kendall tau B et leur p-valeur sont :

- Corrélation entre Eglob et DRS à J60 : coefficient de Kendall tau $b = -0.2169$, $p = 0.2941$
- Corrélation entre Eloc et DRS à J60 : coefficient de Kendall tau $b = -0.3155$, $p = 0.1215$
- Corrélation entre BC et DRS à J60 : coefficient de Kendall tau $b = -0.1183$, $p = 0.5826$
- Corrélation entre modularité et DRS à J60 : coefficient de Kendall tau $b = -0.01$, $p = 0.96$

Il n'y a pas de corrélation significative entre le niveau de handicap (DRS) et la perturbation du graphe de connectivité (pour Eglob, Eloc et BC) ni avec la modularité mesurées deux mois après traumatisme crânien grave.

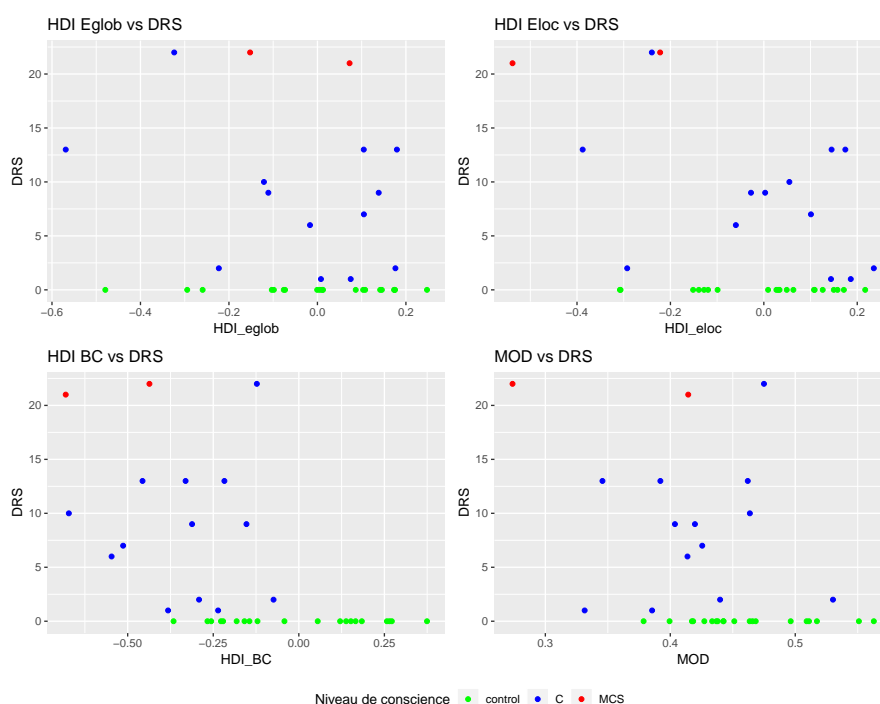


FIGURE 5.17 – Relation entre HDI et DRS à J60 pour chaque métrique

5.4 Apport des graphes de connectivité fonctionnelle aux modèles prédictifs de handicap à 6 mois

5.4.1 Modèle prédictif de référence du niveau de handicap à 6 mois

Le modèle prédictif de référence est l'IMPACT score clinique¹. Nous l'avons appliqué pour tous les patients de l'étude. Le résultat affiché dans le tableau ci-dessous est la probabilité d'un mauvais devenir fonctionnel à 6 mois (décès ou handicap sévère) d'après l'âge du sujet, le sous-score moteur de l'échelle de Glasgow et la réactivité pupillaire à la phase initiale (figure 5.18).

5.4.2 Relation entre index de perturbation du réseau cérébral à J30 et handicap à 6 mois

Nous avons effectué une régression univariée entre le score DRS à 6 mois et les HDI à J30, nous rapportons le coefficient de corrélation [IC 95%] (p value) correspondant :

- HDI Eglob : -6.964 [-16.517,2.589] (p=0.141)
- HDI Eloc : -7.019 [-14.345,0.306] (**p=0.059**)
- HDI BC : -6.208 [-14.273,1.857] (p=0.122)

1. <http://www.tbi-impact.org>

N° Patients (n=34)	Age	GCS Motor (1-6)	Pupille (1: both reactive, 2: one, 3: none)	6 months mortality prediction (%)	6 months unfavorable outcome prediction (%)
1	35	1	2	51	66
2	23	2	1	28	57
3	27	1	2	44	59
4	54	2	1	53	81
5	55	2	3	80	94
6	44	1	1	46	60
7	29	4	2	23	42
8	23	5	3	25	36
9	64	4	1	37	60
10	22	4	2	19	36
11	31	3	1	22	45
12	20	4	3	31	49
13	40	3	2	39	67
14	54	4	1	29	50
15	27	5	1	10	16
16	66	4	1	39	61
17	19	1	1	27	37
18	43	3	1	30	56
19	45	1	3	75	84
21	54	6	1	22	35
22	67	4	1	39	62
23	20	3	2	25	49
24	38	4	1	19	36
25	33	5	1	12	20
26	19	3	1	16	34
28	24	4	3	34	53
29	47	6	1	18	29
30	32	1	1	36	49
31	51	1	2	64	78
32	65	1	2	75	86
33	51	2	2	63	87
34	54	5	1	22	35
35	20	4	2	18	34
36	23	4	1	13	24

FIGURE 5.18 – IMPACT score : résultats individuels

Il existe un lien entre HDI Eloc J30 et DRS 6 mois mais statistiquement cette corrélation n'est pas significative.

5.4.3 Relation entre index de perturbation du réseau cérébral à J60 et handicap à 6 mois

Nous avons effectué une régression univariée entre le score DRS à 6 mois et le HDI à J60, nous rapportons le coefficient de corrélation [IC 95%] (p value) correspondant :

- HDI Eglob : -6.724 [-35.765,22.317] (p=0.613)
- HDI Eloc : -25.015 [-43.958,-6.072] (p=0.015)
- HDI BC : -19.697 [-50.443,11.048] (p=0.181)

Il existe une corrélation statistiquement significative entre HDI Eloc J60 et DRS 6 mois.

5.4.4 Modèle prédictif du handicap à 6 mois en fonction de l'index de perturbation du réseau cérébral, de l'âge et du score de Glasgow

Nous avons retenu ici les 2 variables prédominantes du modèle prédictif IMPACT : l'âge et le score de Glasgow (score total).

Nous appliquons un modèle linéaire multivarié pour chaque métrique du HDI étudiée. L'absence d'interactions entre les variables explicatives a été vérifiée pour tous les modèles multivariés. Dans le tableau ci-après 5.19, nous présentons les coefficients des régressions avec leur intervalle de confiance à 95% et leur p-valeur. Il y

une colonne par modèle, le modèle de référence est celui sans HDI (à gauche), sur la même population.

Nous réalisons l'analyse à J30 malgré la règle qui est d'avoir au moins 10 sujets par variable explicative, soit 30 sujets pour un modèle multivarié de 3 variables explicatives (âge, score de Glasgow et réorganisation de la connectivité fonctionnelle). Or **l'effectif est très petit (n=17 à J30 et n= 11 à J60)**. Pour cette raison nous ne pouvons pas faire le modèle à J60 avec 11 sujets.

	Modèle de référence DRS [6mois] ~ âge + GCS	Modèle avec EGLOBAL [30] DRS[6mois] ~ âge + GCS + Eglob [30]	Modèle avec ELOC [30] DRS[6mois] ~ âge + GCS + Eloc [30]	Modèle avec BC [30] DRS[6mois] ~ âge + GCS + BC [30]
Variables explicatives	(N=17)	(N=17)	(N=17)	(N=17)
Age	0.176 [0.018,0.333] (0.031)	0.181 [0.025,0.337] (0.027)	0.180 [0.032,0.328] (0.021)	0.170 [-0.013,0.352] (0.066)
Glasgow Coma Scale	-1.407 [-2.635,-0.179] (0.028)	-1.108 [-2.432,0.216] (0.094)	-0.980 [-2.249,0.288] (0.119)	-1.353 [-2.819,0.113] (0.068)
HDI EGLOBAL [j30]		-5.060 [-13.956,3.835] (0.241)		
HDI ELOC [j30]			-5.553 [-12.395,1.289] (0.103)	
HDI BC [j30]				-0.667 [-9.454,8.119] (0.872)
Constant	5.810 [-2.730,14.350] (0.167)	2.729 [-7.306,12.765] (0.567)	1.948 [-7.384,11.280] (0.659)	5.455 [-4.614,15.524] (0.263)
AIC	101.122	101.253	99.513	103.087
BIC	103.621	104.586	102.846	106.420

FIGURE 5.19 – Exploration d'un modèle prédictif du handicap à 6 mois incluant les index de perturbation du réseau cérébral

La variable **HDI Eglob** avec le coefficient -5.06 [-13.96, 3.84] (p=0.241) n'est pas statistiquement significative dans le modèle multivarié. Le likelihood ratio entre le modèle avec HDI Eglob et le modèle de référence n'est pas statistiquement différent de 1 (p=0.1716). Sur le critère d'AIC nous préférons le modèle avec un AIC le plus faible. Ici la différence est très petite. Nous préférons le modèle de référence.

La variable **HDI Eloc** avec le coefficient -5.55 [-12.39, 1.29] (p=0.103) n'est pas statistiquement significative dans le modèle multivarié. Le likelihood ratio entre le modèle avec HDI Eloc et le modèle de référence n'est pas statistiquement différent de 1 (p=0.0575). Sur le critère d'AIC nous préférons le modèle avec un AIC le plus faible. Ici la différence est négligeable. Nous préférons le modèle de référence.

La variable **HDI BC** avec le coefficient -0.67 [-9.45, 8.11] (p=0.872) n'est pas statistiquement significative dans le modèle multivarié. Le likelihood ratio entre le modèle avec HDI BC et le modèle de référence n'est pas statistiquement différent de 1 (p=0.8513). Sur le critère d'AIC nous préférons le modèle avec un AIC le plus faible. Ici la différence est très petite. Nous préférons le modèle de référence.

En résumé aucune métrique de l'index de perturbation du réseau cérébral testée ici ne permet d'améliorer significativement le modèle prédictif issu de deux variables de l'IMPACT score clinique. Toutefois il se peut

que le HDI soit une variable prédictive pertinente mais que le faible effectif génère un manque de puissance de l'étude.

5.5 Évolution des graphes de connectivité fonctionnelle 2 mois après TCG : synthèse

Le suivi longitudinal permet une observation de la résilience du réseau après agression cérébrale aiguë grave. L'objectif était d'obtenir une mesure répétée de la connectivité fonctionnelle de repos, à J60. En pratique cette mesure est acquise à presque 3 mois du TCG. Le taux de perte de données (40%) reste sensiblement le même qu'à J30. La cohorte (n=15) présente un handicap sévère et seulement 2 patients sont toujours en ECA à J60. Enfin nous avons des données appariées (J30-J60) dans 12 cas, lesquels progressent au plan neuro-fonctionnel et incluent 4 cas émergent de l'ECA entre J30 et J60.

Comme à J30 les moyennes de métriques de graphe (intégration, ségrégation et centralité du transfert d'information) ne renseignent pas sur l'état du réseau cérébral plus de 2 mois après TCG. Là encore la modularité discrimine les patients et les sujets sains sans toutefois capturer le changement de configuration du graphe qui se produit dans le groupe TCG entre J30 et J60 parallèlement à la récupération fonctionnelle. Ainsi nous avons observé, via le HDI, **qu'à près de 3 mois du TCG, seule la centralité des régions cérébrales restait significativement redistribuée à l'échelle régionale comparativement aux sujets sains**. A l'inverse, la ségrégation et l'intégration fonctionnelles semblent restaurées à l'échelle régionale, de façon comparable aux sujets sains, dans une cohorte de patients redevenus majoritairement conscients mais toujours porteurs d'un handicap cognitif sévère.

Existe-t-il une relation entre état de conscience et connectivité fonctionnelle 2 mois après TCG ?

Probablement mais la significativité statistique de nos données (2 patients ECA à J60) est discutable. On retrouve tout de même un lien entre la redistribution régionale de la ségrégation fonctionnelle de l'information et l'état de conscience, ainsi qu'un lien entre la redistribution régionale de la centralité et l'état de conscience. Et comme à J30, la redistribution régionale de l'intégration de l'information est moins sensible à l'état de conscience.

Quelle connectivité fonctionnelle a été restaurée lors de la ré-émergence de la conscience au cours de la récupération ?

L'analyse longitudinale par un modèle linéaire à effet mixte nous montre que l'index de perturbation de la connectivité fonctionnelle varie encore significativement avec l'état de conscience du patient à J60 pour la métrique de ségrégation (efficacité locale) et la métrique de centralité. Cependant la variabilité inter-individuelle est majeure pour la métrique de centralité. **Nous pouvons donc conclure qu'une redistribution régionale normale (hub/non hub) de l'efficacité locale du réseau cérébral reste la mesure pertinente pour expliquer la restauration de la conscience entre 1 et 3 mois après TCG.**

Existe-t-il une relation entre niveau de conscience et connectivité fonctionnelle 2 mois après TCG ?

Non, cependant la majorité des patients étant redevenus conscients à J60, nous observons un effet plafond du score clinique du niveau de conscience.

La connectivité fonctionnelle à 2 mois post TCG est-elle un marqueur du handicap neurologique ?

Non, à J60 il n'y a plus de corrélation significative entre ces deux variables (clinique et radiologique), que ce soit pour les moyennes ou les index de perturbation des métriques de graphe (de ségrégation, d'intégration et de centralité de l'information).

La connectivité fonctionnelle prédit-elle le handicap neurologique à 6 mois ?

Il existe une corrélation approchant la significativité entre index de perturbation de l'efficacité locale mesurée à J30 et handicap à 6 mois. Cette corrélation devient significative à J60. Ainsi **la redistribution régionale de l'efficacité locale du réseau cérébral mesurée à presque 3 mois du TCG prédit le handicap neurologique à 6 mois**. Toutefois notre étude ne permet pas de conclure à l'intérêt de l'index de perturbation de la connectivité fonctionnelle mesuré 1 à 3 mois après TCG pour incrémenter le modèle prédictif de référence du handicap du TCG à 6 mois.

Conclusion et discussion

Cette étude longitudinale permet d'affirmer le rôle prépondérant de la normalisation de la connectivité locale nodale (au sens hiérarchique : hub/non-hub) dans la restauration tardive de la conscience au décours d'un séjour en rééducation post-réanimation après TCG récent. Ce retour à une configuration nodale normale dans l'échange local d'information au sein du réseau cérébral prédit le devenir fonctionnel du malade à 6 mois. Il est intéressant de noter aussi qu'à plus de 2 mois post-TCG, un stade où la majorité des patients de l'étude sont conscients mais affectés de troubles cognitifs sévères, c'est la redistribution régionale de la centralité qui diffère encore significativement des sujets sains. Cela laisse supposer que l'altération de la fonctionnalité des hubs connecteurs explique les déficiences cognitives persistantes à ce stade du TCG.

La restauration de la connectivité fonctionnelle de repos intra DMN est décrite chez les patients ayant recouvré un état de conscience normal à la sortie de réanimation (Threlkeld et al., 2018). Elle est également rapportée au cours de la rééducation post-réanimation (méthode seed-based) (Falletta Caravasso et al., 2016). Ainsi mesurée à 3 et 6 mois post-coma, l'évolution de la connectivité fonctionnelle intra-DMN s'avère corrélée aux progrès cognitifs. Nos résultats sont congruents et permettent

de faire l'hypothèse que si la ségrégation fonctionnelle de l'information doit être restaurée pour que la conscience ré-émerge, elle concerne probablement tous les hubs des réseaux cognitifs et pas uniquement le DMN. D'autant qu'à mesure que les méthodes de traitement du signal IRMf évoluent, la caractérisation des hubs du DMN s'enrichit, incluant des régions sous-corticales ignorées dans les premières descriptions de ce réseau (Damoiseaux et al., 2006; Alves et al., 2019).

La prédiction du devenir fonctionnel à l'aide de la mesure de la connectivité fonctionnelle de repos a été modélisée dans l'ECA récent (1 mois) (Song et al., 2018). Les auteurs mesuraient la connectivité intrinsèque de plusieurs réseaux de veille de repos connus altérés dans les ECA (Demertzi et al., 2015). Ils objectivaient, parmi 22 régions d'intérêt, la valeur prédictive de la connectivité entre cortex préfrontal dorsolatéral (appartenant au TPN) et cortex préfrontal médial (appartenant au DMN), deux régions anti-corrélées chez le sujet sain (Spreng, 2012). Cette connectivité inter-régionale venait incrémenter un modèle incluant l'étiologie de l'agression cérébrale, l'âge du patient au moment de l'accident et la durée de l'ECA. Ainsi, sur une cohorte de 112 patients, le modèle prédisait correctement la restauration de la conscience à 1 an de l'ictus dans 88 % des cas (Song et al., 2018). Cette étude souligne l'intérêt pronostique d'une approche ne se limitant pas à l'étude du DMN puisque c'est la connectivité extrinsèque d'une région du DMN décrite cruciale pour la récupération cognitive (Palacios et al., 2013) qui renseigne le pronostic fonctionnel. Notre approche exhaustive sur 90 régions corticales et sous-corticales (n'incluant toutefois ni le tronc cérébral ni le cervelet), sans à priori fonctionnel, met donc en perspectives les résultats des études précédemment citées : l'étude des modifications topologiques régionales du graphe de connectivité, sans focalisation sur une ou plusieurs régions anatomiques, prédit le devenir fonctionnel.

Chapitre 6

Conclusion, Discussion et Perspectives

Pour conclure tout d'abord nous reprenons ci-après les questions scientifiques de cette étude et les réponses que nos résultats permettent d'avancer. Puis nous rappelons le résumé de cette thèse. Dans le paragraphe suivant nous discutons nos conclusions à la lumière des données actuelles de la littérature. Enfin, les perspectives de recherche scientifiques issues de ce travail sont présentées.

6.1 Conclusion

Quelle connectivité fonctionnelle est nécessaire à la ré-émergence de la conscience précocement après coma traumatique ?

L'index de perturbation de la connectivité fonctionnelle est une mesure objective, qualitative et quantitative de la redistribution régionale du transfert d'information au sein du réseau cérébral. Nous avons montré que cet index est pertinent à l'échelle de groupe chez le TCG récent puisqu'il est sensible à l'état de conscience, au niveau de conscience et au niveau de handicap des patients. Grâce à cet index nous apportons des arguments pour dire que la redistribution de la connectivité fonctionnelle locale est un élément clé de la restauration de la conscience précocement après coma traumatique : c'est essentiellement lorsqu'il persiste une modification de cette organisation topologique du réseau cérébral que la conscience est altérée à la sortie de réanimation.

Quelle connectivité fonctionnelle a été restaurée lorsque la ré-émergence de la conscience est survenue au cours de la rééducation post-réanimation ?

L'analyse longitudinale par un modèle linéaire à effet mixte a montré que l'index de perturbation de la connectivité fonctionnelle varie encore significativement avec l'état de conscience des patients à J60 pour la métrique de ségrégation (efficacité locale) et la métrique de centralité. Cependant la variabilité inter-individuelle est majeure pour la métrique de centralité. Nous pouvons donc conclure qu'une redis-

tribution régionale normale de l'efficacité locale du réseau cérébral reste la mesure pertinente pour expliquer la restauration de la conscience entre 1 et 3 mois après TCG.

Enfin la connectivité fonctionnelle précoce est-elle un reflet de la réserve cognitive et de ce fait un potentiel marqueur pronostique à l'échelle individuelle ?

Il existe une corrélation approchant la significativité entre index de perturbation de l'efficacité locale mesurée à J30 et handicap à 6 mois. Cette corrélation devient significative à J60. Ainsi la redistribution régionale de l'efficacité locale du réseau cérébral mesurée à presque 3 mois du TCG prédit le handicap neurologique à 6 mois. Toutefois notre étude ne permet pas de conclure sur l'intérêt de l'index de perturbation de la connectivité fonctionnelle mesuré 1 à 3 mois après TCG pour incrémenter le modèle prédictif de référence du handicap du TCG à 6 mois.

En résumé

Ce travail doctoral s'inscrit dans le champ de la recherche translationnelle. Nous avons voulu explorer la plasticité cérébrale post-lésionnelle qui sous-tend la restauration de la conscience après un coma traumatique. L'étude de la connectivité fonctionnelle de repos, c'est à dire de la corrélation temporelle du signal BOLD (blood oxygenation level dependent) entre régions cérébrales, a été appliquée à une cohorte de 36 patients traumatisés crâniens graves sortant de réanimation. A cette date, les patients pouvaient se trouver en état de conscience altérée ou être conscients. Nous avons réalisé une étude transversale et longitudinale : une 1ère IRM fonctionnelle en condition de veille de repos était réalisée à la sortie des soins intensifs et une seconde après un séjour de un mois en rééducation post-réanimation. Ainsi, à l'aide de la méthode des graphes, nous avons exploré l'intérêt diagnostique et pronostique de la connectivité fonctionnelle lors de la réémergence de la conscience après coma traumatique.

Nous avons centré notre analyse sur un index de perturbation des hubs qui traduit la redistribution des connexions fonctionnelles dans le graphe. Les hubs du réseau cérébral, qui physiologiquement concentrent le plus de connexions, ont été caractérisés avec plusieurs métriques d'intégration, de ségrégation et de centralité dans le transfert d'information.

Nos résultats suggèrent qu'une perturbation de la topologie des hubs fonctionnels est objectivement "cartographiable" et qu'elle est corrélée à l'évolution neurologique clinique après agression cérébrale. En effet, notre étude a montré que, chez le traumatisé crânien grave adulte, ce marqueur de perturbation fonctionnelle du réseau cérébral est sensible, dans une analyse de groupe, à l'état de conscience (patients conscients vs en état de conscience altérée) et à sa restauration au cours du temps. L'index de perturbation des hubs est également sensible à une autre dimension clinique : la prédiction du handicap neurologique à 6 mois post-coma.

La computation des données de connectivité en une méta-donnée, l'index de perturbation des hubs de l'ensemble du réseau cérébral, permet d'aller plus loin qu'un modèle descriptif de la plasticité cérébrale après coma (d'altération ou de restitution de connectivité dans un ou plusieurs réseaux). Ainsi, la restitution de la capacité du

cerveau à traiter de l'information locale dans les hubs fonctionnels serait nécessaire à la ré-émergence de la conscience après coma traumatique. Ce résultat est original car dans la littérature actuelle, basée sur les théories de l'espace de travail global et de l'intégration de l'information, l'atteinte traumatique cérébrale est modélisée comme une altération de la connectivité à longue distance et donc de l'intégration fonctionnelle.

Cette étude pilote était un pré-requis pour évaluer à l'avenir cet index de perturbation fonctionnelle cérébrale à l'échelle individuelle et objectiver la réponse thérapeutique (psychostimulants, électrostimulation cérébrale....) de patients en état de conscience altérée.

6.2 Discussion des résultats de thèse

6.2.1 Intérêt de l'index de perturbation fonctionnelle du réseau cérébral en clinique

L'absence de gold standard pour qualifier et quantifier l'état de conscience du patient cérébrolésé non communiquant induit un problème de validation de la neuro-imagerie fonctionnelle dans le diagnostic et le pronostic des ECA. La référence actuelle étant l'évaluation comportementale clinique, dont nous avons évoqué les multiples limites (confère chapitre état de l'art), il y a un problème de circularité dans le raisonnement scientifique. D'autant que la majorité des études sont réalisées sur de petits échantillons, selon des méthodes statistiques variables, si bien que leur validité externe pose problème pour une population de patients déjà caractérisée par une forte hétérogénéité inter-individuelle. De ce fait de nouvelles approches méthodologiques sont nécessaires (Peterson, 2016; Naccache, 2018).

Le graphe est une cartographie cérébrale individuelle donc une solution potentielle au problème de variabilité inter-individuelle liée au TCG. Nous avons mis en évidence une relation statistiquement significative entre perturbation de la ségrégation fonctionnelle des hubs et état de conscience à 1 mois du TCG mais également entre niveau de conscience et perturbation de la ségrégation fonctionnelle ainsi qu'entre niveau de conscience et perturbation de la centralité des hubs à 1 mois du TCG. Enfin nous avons retrouvé une relation persistante entre perturbation de la ségrégation fonctionnelle de l'information dans les hubs et état de conscience à près de 3 mois du TCG. Ces résultats suggèrent donc que l'index de perturbation des hubs est un marqueur paraclinique de la restauration de la conscience après TCG. De plus nous avons observé un lien entre perturbation de l'intégration et de la ségrégation fonctionnelles et métabolisme cérébral régionaux, ce qui suggère la validité de la mesure de la redistribution des hubs fonctionnels au repos pour connaître l'état de fonctionnement du cerveau après coma traumatique (Tomasi et al., 2013; Soddu et al., 2016).

En somme notre étude suggère que la perturbation de la connectivité fonctionnelle de voisinage des hubs est un substitut à la mesure directe de la plasticité post-lésionnelle pour suivre la récupération de la conscience et estimer la réserve cognitive après coma traumatique. Toutefois, notre étude ne permet pas d'affirmer que cette mesure peut être à la base de décisions médicales à l'échelle individuelle. Une procédure de validation externe reste nécessaire. Colliger les valeurs de HDI obtenues et les variables cliniques diagnostiques et prédictives dans une approche multimodale serait peut-être plus informatif, et donc plus pertinent, dans cette population hétérogène de patients.

L'index de perturbation de la connectivité fonctionnelle (HDI) a été appliqué à différents groupes de patients cérébrolésés (incluant notre étude) (Achard et al., 2012; Termenon et al., 2016a; Malagurski et al., 2019). Les valeurs médianes de HDI par groupe sont reportées ci-après :

- Coma anoxique aigu : n= 13, HDI (degré) : - 0.48
- ENR anoxique subaigu : n=17, HDI (degré) : - 0.82
- ECM traumatique récent : n=9, HDI (efficacité locale) : - 0.55
- eECM traumatique récent : n=15, HDI (efficacité locale) : - 0.12
- Cérébrolésé conscient (hémisphère non lésé) après AVC récent : hémisphère gauche (n=9), HDI (degré) = -0.27 ; hémisphère droit (n=11), HDI (degré) = -0.36
- Sujet sain : n=20, HDI (efficacité locale) = 0 (+/-0.1)

Ces données sont purement indicatives car les atlas utilisés dans chaque étude ne sont pas équivalents (nombre de régions d'intérêt). Dans le cas des comas anoxiques, seuls les patients dont le graphe n'était pas totalement aléatoire ont fait l'objet d'une analyse de la perturbation de la connectivité, autrement dit plusieurs patients non inclus dans l'analyse ne présentaient plus d'architecture identifiable de leur connectivité fonctionnelle cérébrale (Malagurski et al., 2019). Enfin, chez le cérébrolésé conscient post-AVC le HDI est calculé sur l'hémisphère sain uniquement (Termenon et al., 2016a). Malgré ces réserves, ces premières données laissent penser que l'index de perturbation de la connectivité fonctionnelle pourrait quantifier la plasticité post-lésionnelle indépendamment de l'étiologie de l'agression cérébrale.

6.2.1.1 Altération de la conscience et perturbation des hubs fonctionnels après coma traumatique : quelle est la métrique la plus pertinente ?

A l'exception de la modularité, nous avons vu que les moyennes de métriques de graphe n'étaient pas sensibles à l'altération du réseau cérébral après TCG, nous discutons donc ici l'intérêt des métriques analysées selon l'indice de perturbation du réseau cérébral.

Modularité

Si l'index de modularité est supérieur à 0.3, le graphe a une structure en communautés. Dans notre étude c'est le cas chez les sujets sains mais aussi chez les patients TCG. La modularité est altérée après TCG mais elle est ensuite très peu modifiée au cours de la récupération neurologique. Elle ne permet pas de différencier les patients TCG selon leur état de conscience.

Centralité (betweenness centrality)

L'atteinte des hubs connecteurs (qui relient différents modules) aura pour effet de diminuer l'index de modularité tandis que l'atteinte de hubs provinciaux n'aura pas cet effet sur le partitionnement du graphe (confère figure 3.15 au chapitre matériels et méthodes). De même l'atteinte des hubs connecteurs aura pour effet une augmentation de la ségrégation fonctionnelle tandis que l'atteinte des hubs provinciaux non.

Dans notre étude la perturbation de la centralité est sensible à la typologie lésionnelle (elle est électivement altérée en cas de lésions axonales diffuses isolées). Elle est également sensible à la récupération neurologique du patient sans toutefois discriminer les patients selon leur état de conscience. Enfin, à 3 mois du TCG, alors que les patients présentent un handicap cognitif sévère, seule la centralité reste significativement redistribuée à l'échelle régionale, l'efficacité locale et globale s'étant normalisée.

Efficacités locale et globale

Pourquoi l'efficacité globale n'est-elle pas significativement perturbée à l'échelle nodale selon l'état de conscience tandis que l'efficacité locale l'est ? Ce résultat est en effet contre intuitif puisque la conscience est une fonction cérébrale 'distribuée' et que le TCG interrompt les connexions à longue distance (Sharp et al., 2014). La variabilité inter-individuelle de la connectivité globale des hubs est plus importante que celle de la connectivité locale chez le sujet sain (Tomasi and Volkow, 2011). Il pourrait s'agir d'un élément d'explication que notre effectif de patient n'a pas permis de gommer. Une autre explication serait que notre cohorte comprend des patients conscients et en état de conscience minimale, autrement dit aucun patient en éveil non répondant. Dès lors il se peut que la distribution physiologique nodale de l'efficacité globale ait déjà été récupérée par les patients, parallèlement à la récupération d'un état de conscience minimale. *En effet, nous observons que l'altération de l'efficacité locale (sa redistribution nodale hub/non hub) est corrélée à l'altération de l'état de la conscience alors que l'efficacité globale est une métrique moins sensible à ce déficit clinique. A l'inverse nous observons que la restauration de l'efficacité locale nodale (distribution hub/non hub physiologique) permet la restauration de la conscience, tandis que l'efficacité globale est indépendante de cette récupération clinique (elle tend à se normaliser au cours du temps indépendamment de l'état de conscience du patient). Ainsi l'émergence d'un état de conscience minimale requerrait la normalisation de l'intégration fonctionnelle locale de l'information.*

Nous n'adhérons donc pas complètement à l'interprétation de (Hillary et al., 2015) selon qui l'hyperconnectivité locale serait une plasticité adaptative témoignant d'une connectivité de voisinage (transmission de proche en proche ie de noeud en noeud) qui pallie à la perte de connectivité à longue distance. Ainsi selon ces auteurs la perte

du caractère petit monde du réseau cérébral après TCG induirait une augmentation du coût de la transmission et une évolution vers un graphe régulier (confère 3.14 au chapitre Matériels et Méthodes). Une autre explication serait que l'hyperconnectivité locale serait adaptative ou maladaptative en fonction des régions hub ou non hub concernées.

Synthèse

D'après notre étude, la modularité et la centralité ne sont pas des métriques pertinentes pour le diagnostic d'état de conscience mais elles le sont potentiellement pour le handicap cognitif. L'efficacité globale et surtout locale sont pertinentes, la 2ème de façon plus robuste, pour caractériser la perturbation de la connectivité fonctionnelle des états de conscience minimale et leur récupération neurologique au cours du temps.

L'altération des propriétés du graphe est décrite, en particulier dans le TPN et le thalamus, pour une cohorte d'ECA chroniques de toutes étiologies (Crone et al., 2014). Comme dans notre étude, la modularité est réduite et différencie les sujets sains des patients cérébrolésés. Mais elle ne différencie pas les ECM des ENR. Les auteurs trouvent une relation entre perte d'efficacité locale du precuneus gauche et altération de la conscience (ECM vs ENR). Notre cohorte ne comprenait pas de sujets ENR mais nos résultats ont montré une relation proche de la significativité entre efficacité globale du precuneus gauche et perturbation de l'efficacité globale du réseau cérébral. (Crone et al., 2014) identifient uniquement l'atteinte de la ségrégation fonctionnelle comme discriminante entre ECM et ENR. Nous retrouvons aussi que seule la perturbation de la distribution hub/non hub de l'efficacité locale du réseau cérébral discrimine les sujets TCG conscients vs ECM. (Martínez et al., 2020) objectivent également que les métriques nodales (efficacité locale) sont plus sensibles que les métriques globales (betweenness centrality) pour identifier les différents états de conscience altérée.

L'étude EEG du graphe de connectivité fonctionnelle cérébral permettrait de différencier les patients ECM et ENR en phase précoce (en soins intensifs) (Cacciola et al., 2019). Les sujets ENR présentent une perte de connectivité inter-hémisphérique du réseau TPN comparativement aux sujets ECM. Il faut noter que dans cette étude EEG, l'efficacité locale nodale est augmentée chez les sujets ENR (vs ECM). Cela suggère qu'au delà d'une perte aiguë excessive d'intégration fonctionnelle, le réseau développe d'abord une hyperconnectivité locale maladaptative. Dans une autre cohorte de patients ECA aux délais et étiologies très hétérogènes (Rizkallah et al., 2019), une diminution graduelle de la connectivité globale (dont la connectivité inter-modulaire) est associée à la diminution de l'état de conscience (conscients sains - émergents - ECM - ENR). Les auteurs rapportent aussi une augmentation inverse de la connectivité locale avec l'état de conscience (hyperségrégation dans l'ENR). Dans cette étude, les métriques de partitionnement du graphe et de ségrégation fonctionnelle, extraites du signal EEG dans chaque bande de fréquence, permettent de différencier les patients émergents des patients ECM (métrique de

partitionnement) mais pas les patients ENR vs ECM.

Pour expliquer l'incongruence entre ces deux études (ségrégation fonctionnelle augmentant avec la profondeur de l'ECA, (Cacciola et al., 2019; Rizkallah et al., 2019)) et la notre (perturbation de la ségrégation fonctionnelle diminuant avec l'état de conscience), il faut rappeler que **l'index de perturbation de connectivité fonctionnelle est en fait un résumé de l'hyper et de l'hyposégrégation fonctionnelle. La pente négative qui caractérise le HDI rend compte de la perte des hubs fonctionnels et du caractère néo-hubs de régions satellites**, ce qui donne une valeur "diminuée" dans l'ECA traumatique mais ne signifie pas une hyposégrégation fonctionnelle. A l'inverse cet index de perturbation contient davantage d'information qu'une moyenne de métrique de graphe pour rendre compte de la connectivité fonctionnelle dans l'ECA, c'est ce que nous avons observé dans notre étude et c'est ce qui apparaît en comparant ci-dessus nos résultats à la littérature. **Ainsi la métrique de ségrégation fonctionnelle, analysée via la redistribution de ses valeurs à l'échelle des hubs, apparaît la plus pertinente pour le diagnostic de l'état de conscience du sujet cérébrolésé traumatique récent.**

6.2.1.2 Impact des lésions axonales sur la perturbation de la connectivité fonctionnelle du réseau cérébral

La connectivité fonctionnelle repose sur le connectome structurel, lequel est altéré en cas de lésions axonales diffuses. Dans notre étude nous avons évalué l'impact des lésions axonales diffuses sur la perturbation de la connectivité fonctionnelle. A J30 les index de perturbation des métriques d'efficacité locale, globale et de centralité permettaient de différencier les sujets sains et les patients avec lésions axonales diffuses et contusions corticales associées. Mais seule la perturbation de la centralité permettait de différencier les sujets sains et les patients avec lésions axonales diffuses isolées. A J60, date à laquelle les contusions cérébrales ont tout ou partiellement régressé, il persiste une différence statistiquement significative entre sujets sains et patients avec lésions axonales diffuses ainsi qu'entre sujets sains et patients avec lésions axonales diffuses et contusions pour la métrique de centralité uniquement. *En somme notre étude suggère que les lésions axonales diffuses impactent électivement la centralité des hubs.*

La connectivité structurelle a été étudiée auprès de 40 patients traumatisés crâniens modérés à sévères à 3 mois d'évolution et porteurs de lésions axonales diffuses prépondérantes ou exclusives (Solmaz et al., 2017). La connectivité des hubs présentant la plus forte centralité (betweenness centrality) était la plus altérée par les lésions axonales. De même l'altération spécifique de la connectivité inter-modulaire (coefficient de participation et métrique de hub connecteur) permettait d'identifier le sous-groupe de patients porteurs de déficiences cognitives. Or le 'rich club' est composé de hubs connecteurs liant les différents réseaux neuronaux de veille de repos entre eux. L'étude de la connectivité structurelle en DTI a permis d'identifier 12 hubs constituant ce rich club dont le precuneus, le gyrus frontal supérieur, le gyrus pariétal supérieur, l'hippocampe, le putamen et le thalamus (Van Den Heuvel

and Sporns, 2011). Le rich-club a été analysé dans une cohorte de 17 adolescents traumatisés crâniens modérés à sévères, porteurs de séquelles cognitives en phase chronique (Verhelst et al., 2018). *Une perte d'intégration (connectivité inter-hub du rich club) est décrite chez ces sujets conscients affectés de séquelles cognitives. Ces données sont congruentes avec l'atteinte persistante de la centralité des hubs dans notre cohorte de patients cérébrolésés conscients.*

L'étude du connectome structurel montre que la transitivité (métrique de connectivité de voisinage) et l'efficacité locale sont augmentées tandis que l'efficacité globale est inchangée dans l'ECA chronique (vs sujet sain) (Tan et al., 2019). *Seule la transitivité différencie les catégories ENR/ECM/sujets sains. Elle est corrélée au score CRS-R, c'est à dire au niveau de conscience. La transitivité se normalise au suivi à 1 an pour le cas qui récupère une conscience normale et augmente pour celui qui ne récupère pas. Nos résultats et ceux-ci soulignent l'importance des métriques de voisinage des hubs pour la récupération de la conscience.*

La revue de la littérature de (Aerts et al., 2016) suggère qu'après traumatisme crânien, le connectome structurel présente une augmentation de la ségrégation en phase aiguë puis diminution en phase chronique tandis que l'intégration reste diminuée en phases aiguë et chronique. Une méta-analyse a été réalisée à partir de 10 études incluant plus de 400 patients traumatisés crâniens de toute gravité et durée d'évolution (Imms et al., 2019). Elle portait sur l'analyse par graphe de la connectivité structurelle mesurée en DTI. Les auteurs retrouvent une augmentation de la longueur caractéristique du chemin (autrement dit une baisse de l'efficacité globale) dans le TC modéré en phase aiguë et une augmentation du coefficient de clustering (équivalent à l'efficacité locale) dans le TC modéré à sévère en phase chronique. *Les auteurs interprètent ces résultats comme une transition du connectome d'une architecture petit monde vers un graphe régulier après traumatisme crânien.*

En somme, les données de connectivité structurelle de la littérature apparaissent similaires aux données de connectivité fonctionnelle. Ainsi l'altération de la conscience serait liée à l'altération de la connectivité structurelle locale tandis que les troubles cognitifs post-traumatiques d'un sujet conscient seraient liés à l'altération de la connectivité structurelle des hubs connecteurs (propriété de centralité).

6.2.1.3 Modèle neuro-cognitif de l'ECA et de sa récupération

Le lien entre la mesure d'un signal neurovasculaire dans une bande de fréquence très basse (une fois toutes les 20 à 30 secondes) et la conscience n'est pas évident de prime abord. Les oscillations neuronales à très basse fréquence se synchroniseraient au sein de réseaux de veille de repos et de cette topologie serait issue une neuro-modulation facilitant (ou non) l'émergence de la conscience (Jerath and Crawford, 2015). Chez le primate, une réduction du répertoire des configurations de connectivité fonctionnelle cérébrale de repos est décrite sous anesthésie générale. Ainsi la connectivité fonctionnelle devient stéréotypée, perd ses anti-corrélations, et se superpose à la connectivité structurelle (Barttfeld et al., 2015). Chez l'homme, l'étude de

la cohérence du signal BOLD montre également cette perte graduelle d'entropie avec la profondeur de l'ECA lésionnel (Demertzi et al., 2019). **La modulation entre ségrégation et intégration fonctionnelles de l'information résulte d'interactions dynamiques entre assemblées neuronales** (Varela et al., 2001). Il est donc possible de les caractériser via la méthode des graphes appliquée au signal IRMf de repos. Cela a été réalisé récemment chez le sujet sain conscient puis sédaté et chez le sujet en ECA lésionnel (Luppi et al., 2019). L'étude montre que lorsque la conscience est altérée, il y a deux éléments caractéristiques communs à l'ECA pharmaco-induit et lésionnel : une perte de diversité fonctionnelle (ou entropie) des réseaux corticaux et une déconnexion thalamocorticale. Ces événements surviennent dans des fenêtres temporelles différentes : la perte de diversité corticale survient lors des périodes d'activité cérébrale spontanée où l'intégration fonctionnelle est maximale et la déconnexion thalamo-corticale survient lors des périodes de ségrégation maximale. Ces altérations de connectivité fonctionnelle dynamique prédominent dans le DMN. Ces résultats font écho aux travaux récents de Rosanova et al. sur l'hyperpolarisation corticale récurrente source de perte brusque de complexité du signal EEG dans l'état de veille de l'ENR (Rosanova et al., 2018).

Une modélisation de la plasticité post-lésionnelle adaptative, permettant la restauration de la conscience après ECA, a été réalisée via la méthode des graphes (Kuceyeski et al., 2016). Ce modèle ne montre pas de lien direct entre les métriques de graphe de connectivité fonctionnelle et le niveau de conscience des patients. Les auteurs ont mesuré le temps de propagation du signal neuronal dans une cohorte de patients ECA puis simulé la récupération neurologique sur des données issues de sujets sains. Ils décrivent une relation entre l'allongement du temps de propagation du signal et la qualité de la récupération neurologique, suggérant ainsi un déroutement par des voies neuronales vicariantes moins efficaces comme mécanisme de restauration de la conscience. *Ces données expérimentales vont donc dans le sens de l'interprétation de (Hillary et al., 2015) sur le caractère adaptatif de l'hyperconnectivité fonctionnelle post-lésionnelle locale.*

Un an après traumatisme crânien modéré à sévère, les patients (conscients) présentent aussi une perte de variabilité de connectivité fonctionnelle (Gilbert et al., 2018). Cette rigidification du fonctionnement cérébral est prédite par leur hyperconnectivité globale post-lésionnelle : il y a plus de connexions disponibles mais le système ne peut pas les exploiter de façon différentielle au repos comme lors de tâches mentales. *Cela nous ramène au rôle des hubs pour générer de la variabilité de connectivité fonctionnelle locale chez le sujet sain (Tomasi et al., 2016) et à nos résultats qui objectivent l'altération de cette propriété de ségrégation fonctionnelle des hubs corrélée à l'altération de la conscience après TCG.* Après la récupération de la conscience, l'impossibilité de désactiver le DMN au cours d'une tâche cognitive est corrélée à l'altération structurelle du réseau de la saillance et à la déficience cognitive (Bonnelle et al., 2012). Au cours de la réalisation d'une tâche mentale, une hyperconnectivité est décrite 3 mois après TC modéré à sévère (Hillary et al., 2014). Cette hyperconnectivité se majore au suivi à 6 mois post-TC. Les auteurs décrivent une augmentation du nombre de degrés à l'échelle nodale et de façon plus marquée

pour les hubs du rich-club, c'est à dire les hubs connecteurs entre SN, DMN et TPN. Ainsi l'hyperconnectivité accompagne la récupération neurologique (confère état de l'art) après lésion cérébrale traumatique mais sa signification adaptative ou maladaptative semble beaucoup dépendre de sa topologie.

En conclusion nos travaux, examinés à la lumière de la littérature actuelle, suggèrent que la perturbation de la topologie des hubs après coma traumatique est une mesure de la plasticité post-lésionnelle maladaptative. L'objectif de la réhabilitation, incluant les thérapies pharmacologiques et de neurostimulation visant à potentialiser la récupération fonctionnelle du patient, serait de restaurer la topologie de connectivité fonctionnelle de repos la plus physiologique possible.

6.2.2 Limites de l'étude

Le recrutement

Le recrutement mono-centrique a abouti à un effectif limité malgré qu'il ait eu lieu dans un trauma center de niveau I avec une période d'inclusion de 3 ans. De plus notre cohorte ne comprenait pas de patient en ENR, une catégorie d'ECA qui aurait permis d'étayer nos hypothèses. Les plateformes de partage de données IRM de patients cérébrolésés (ex : neurovault) nous permettraient peut-être d'élargir notre cohorte.

Le suivi longitudinal

Ce suivi avait pour objectif de s'affranchir de la variabilité inter individuelle en comparant le patient à lui-même entre un état ECA à la sortie de réanimation et un état conscient à la sortie de rééducation post-réanimation. En pratique seulement 4 patients ont ainsi pu être décrits. Aussi il aurait été souhaitable de répéter les acquisitions IRMf des sujets sains contrôles dans un intervalle de temps similaire afin de quantifier la variabilité intra-individuelle en fonction du temps (Tomasi et al., 2016).

L'évaluation clinique

L'évaluation de la conscience par la CRS-R, dont la passation est fastidieuse (45min), nécessite, pour être fiable, d'être répétée à plusieurs reprises à plusieurs jours d'intervalle (Wannez et al., 2017). Nous l'avons effectuée une seule fois à chaque date d'IRMf. La CRS-R s'avère finalement 'frustré' pour évaluer la conscience. En effet, cette échelle est hiérarchisée : à la base des comportements réflexes, au milieu des éléments de conscience d'accès (perception consciente d'un stimulus démontrée par la capacité du patient à fixer un objet à la demande verbale de l'examineur) et au sommet la conscience phénoménale (la rapportabilité de la perception consciente d'un stimulus par une réponse oui/non verbale ou motrice) (Naccache, 2018). Avec ce gold standard clinique, il n'est pas possible d'identifier les locked in syndrome complets ou syndromes de dissociation cognitivo-motrice qui sont conscients, cela a

peut-être été le cas pour certains patients de l'étude classés ECA et dont les valeurs de HDI étaient normales.

L'évaluation du handicap par la DRS, une échelle largement utilisée en routine clinique mais cependant non validée en français à ce jour, consiste en une hétéro-évaluation, sur la base d'un entretien semi-structuré. Cette évaluation indirecte est source d'imprécision. De plus, la DRS est conceptuellement ancienne : elle ne prend pas en compte le handicap invisible et à l'opposé ne distingue pas explicitement les ENR des ECM. A ce sujet, nous allons contribuer à un projet multicentrique de création d'une nouvelle échelle d'évaluation du devenir du neurolésé sévère sortant de réanimation¹.

La neuro-imagerie

L'étude en IRMf des réseaux de veille de repos chez des patients victimes d'un TCG récent (moins de 3 mois) est un défi technique. Comme nous l'avons observé dans ce travail, les lésions cérébrales hémorragiques situées à la jonction substance grise - substance blanche induisent des artefacts de susceptibilité magnétique et les déformations subies par le crâne et le cerveau compromettent une parcellisation correcte du cortex. Enfin, tant pour les patients ECA que conscients après un TCG récent, la vigilance diurne est très fluctuante et les artefacts de mouvement de tête sont fréquents, en lien avec l'inconfort rapidement manifesté par ces patients non sédatisés lors de l'acquisition IRM. Nous discutons ces points techniques ci-après.

Les artefacts de mouvements de tête constituent le principal problème technique en IRMf car ils génèrent des corrélations fonctionnelles factices entre les séries temporelles des différentes régions cérébrales (Power et al., 2012). Les mouvements de tête induisent ainsi une modification des métriques de connectivité fonctionnelle chez le sujet sain (diminution de la connectivité des réseaux frontopariétaux), mais la majorité de la variance de connectivité inter individuelle, elle, n'est pas due aux mouvements de tête (Van Dijk et al., 2012). La détection des mouvements et leur correction fait partie du pré-traitement mais aucune procédure ne permet de s'en affranchir totalement (Power et al., 2014; Bright et al., 2017). Des méthodes novatrices sont proposées. Par exemple utiliser la variabilité de la fréquence cardiaque pour extraire du signal BOLD les séquences de sommeil, ce qui augmenterait la reproductibilité de l'acquisition de repos (Wang et al., 2017). Enfin, le traitement post-acquisition des artefacts de mouvement (tel que nous l'avons effectué) pourrait être incrémenté à l'avenir d'un traitement per acquisition (Lanka and Deshpande, 2019) afin d'améliorer la qualité des données.

Le choix de l'atlas que nous avons effectué est discutable. Cet atlas anatomique, l'AAL, n'inclue ni le tronc cérébral ni le cervelet. Il parcellise chaque hémisphère cérébral en 45 régions d'intérêt issues d'études cyto-architectoniques sur un nombre très limité de cas (Tzourio-Mazoyer et al., 2002). Un atlas construit à partir de données multimodales (structurelles et fonctionnelles), tel que celui du Human Connectome

1. <http://www.comet-initiative.org/Studies/Details/1541>

Project issu de centaines de sujets sains (Glasser et al., 2016), réduirait le problème d'agrégation de signaux BOLD moyennés sur des parcelles contenant en fait des spécialisations fonctionnelles très différentes. Et cela sans forcément compromettre le contrôle du biais de sélection et de circularité que la parcellisation anatomique standardisée vise à éviter en neuro-imagerie fonctionnelle (Kriegeskorte et al., 2009)

L'absence de monitoring de la vigilance constitue une limite de notre étude puisque les fluctuations de vigilance per-acquisition modifient la connectivité fonctionnelle de repos (Chang et al., 2016). Auquels cas une analyse et extraction à posteriori des phases de sommeil per-acquisition constitue une méthode sûre (Chang et al., 2016). Pour réduire ce biais, l'enregistrement vidéo de l'ouverture des yeux, ou encore la pupillométrie sont aussi possibles mais leur fiabilité plus discutable. De même que l'enregistrement de la réponse électrodermale.

Les aspects pratiques sont à prendre en compte. Ainsi le transport et la passation de l'examen IRM peut être une source d'inconfort et de stress pour un sujet traumatisé crânien grave sortant de soins intensifs. Une anxiolyse et une antalgie appropriées sont à envisager en considérant le risque de facteur confondant pharmacologique sur l'analyse de la connectivité. Une solution consisterait à prévoir une réassurance via la présence d'un proche et la réalisation systématique d'une séance de sophrologie avant l'acquisition. Les problèmes de déformation crano-encéphalique peuvent être surmontés avec des logiciels de pré-traitement dédiés (Alexander et al., 2017).

Étude de la connectivité fonctionnelle de repos : avantages et inconvénients

La source du signal BOLD serait astrocytaire plus que neuronale, ce qui en soit ne gêne pas le raisonnement selon lequel l'activité neuronale peut être approchée par la demande métabolique qu'elle génère mais rappelle qu'il ne s'agit pas d'une relation directe et linéaire (Gordon et al., 2008; Kim and Ogawa, 2012). Par contre l'avantage de l'enregistrement en condition de veille de repos est que les fluctuations hémodynamiques enregistrées ne contiennent pas un mélange d'activité 'de repos' (ou de fond) et de réponse neuronale à la tâche qui viennent complexifier l'analyse de l'activité neuronale régionale (Sirotnin and Das, 2009).

Le couplage neurovasculaire peut être altéré durablement après TCG (Rangaprakash et al., 2017) et de ce fait fausser l'interprétation des fluctuations du signal BOLD enregistrées dans cette population. C'est pourquoi nous avons voulu analyser la réponse hémodynamique dans un sous-groupe de la cohorte porteur de lésions axonales isolées. Mais cette analyse ne nous a pas permis d'exclure formellement une altération de cette réponse au niveau cortical. A l'inverse l'EEG a une résolution temporelle plus adaptée (millisecondes) pour l'analyse des corrélations temporelles entre oscillations de population neuronales distantes. Mais sa résolution spatiale est moins bonne et il existe un problème de sources à localiser (effet de volume de l'os crânien, ce qui nécessite de réaliser de l'EEG à haute densité et d'utiliser des modèles complexes) (Rizkallah et al., 2019). Dans les deux cas (IRMf et EEG), la connectivité fonctionnelle mesurée est en fait une estimation de la dépendance statistique entre

deux régions cérébrales et non une observation directe d'un échange d'information neuronale.

Nous avons observé une variabilité inter individuelle importante de l'indice de perturbation de connectivité fonctionnelle, pour certaines métriques, chez le sujet sain et plus encore chez le sujet traumatisé crânien. Toutefois la reproductibilité de l'index de perturbation de la connectivité fonctionnelle a été confirmée par une étude antérieure (Termenon et al., 2016b). Par ailleurs la connectivité fonctionnelle de repos montre une variabilité intra-individuelle notable dans les ECA (Cavaliere et al., 2018). Il est tout à fait possible que l'analyse topologique de la connectivité par l'index de perturbation du réseau nous affranchisse de cette limite.

La densité de connexion d'un réseau est reflétée par son coût ou nombre d'arêtes d'un graphe relativement au nombre maximum d'arêtes possibles. C'est une estimation du coût énergétique du réseau cérébral (Barrat et al., 2004). Nous avons choisi un seuil de 10% pour reconstruire un graphe de connectivité à partir de la matrice de corrélation. Il s'agit donc d'un graphe non pondéré. Peut-être faudrait-il considérer un graphe pondéré ('continuous connections metrics'). En effet, appliquer un seuil arbitraire dans un graphe non pondéré est un "biais" que le graphe pondéré éviterait, rendant les résultats inter-sujets plus cohérents et incrémentant les données du graphe non pondéré pour identifier les hubs fonctionnels (Cole et al., 2010).

6.3 Perspectives

Les perspectives de ce travail doctoral sont pour moi enthousiasmantes. Mais la précarisation des conditions d'exercice médical et les difficultés d'accès aux financements de la recherche font qu'aujourd'hui elles sont encore incertaines.

6.3.1 Projet AMORCE

Il s'agit d'un projet de recherche clinique visant à élaborer un modèle prédictif d'éveil relationnel post-traumatique sous amantadine. L'analyse de la connectivité fonctionnelle, avant et après traitement psychotrope, permet en effet d'en quantifier l'effet neuromodulateur chez le sujet sain (Achard and Bullmore, 2007; Honey et al., 2003; Schwarz et al., 2007) et le sujet cérébrolésé (Stoffers et al., 2008). Le critère de jugement principal serait l'index de perturbation des hubs fonctionnels. Mais l'analyse multimodale de l'activité cérébrale implémenterait cette approche. Notre paradigme expérimental est présenté dans la figure 6.1. Nos hypothèses pharmacodynamiques sont résumées dans la figure 6.2. Pour ce projet multicentrique, une étude de faisabilité a été réalisée au SRPR 42 en 2019-2020. Cette étude a fait l'objet d'une codirection, avec le Pr Pascal Giraux, pour la thèse de médecine de Patricia Correia (à l'issue de son internat en double cursus médecine physique et réadaptation - réanimation au CHU de St Etienne).

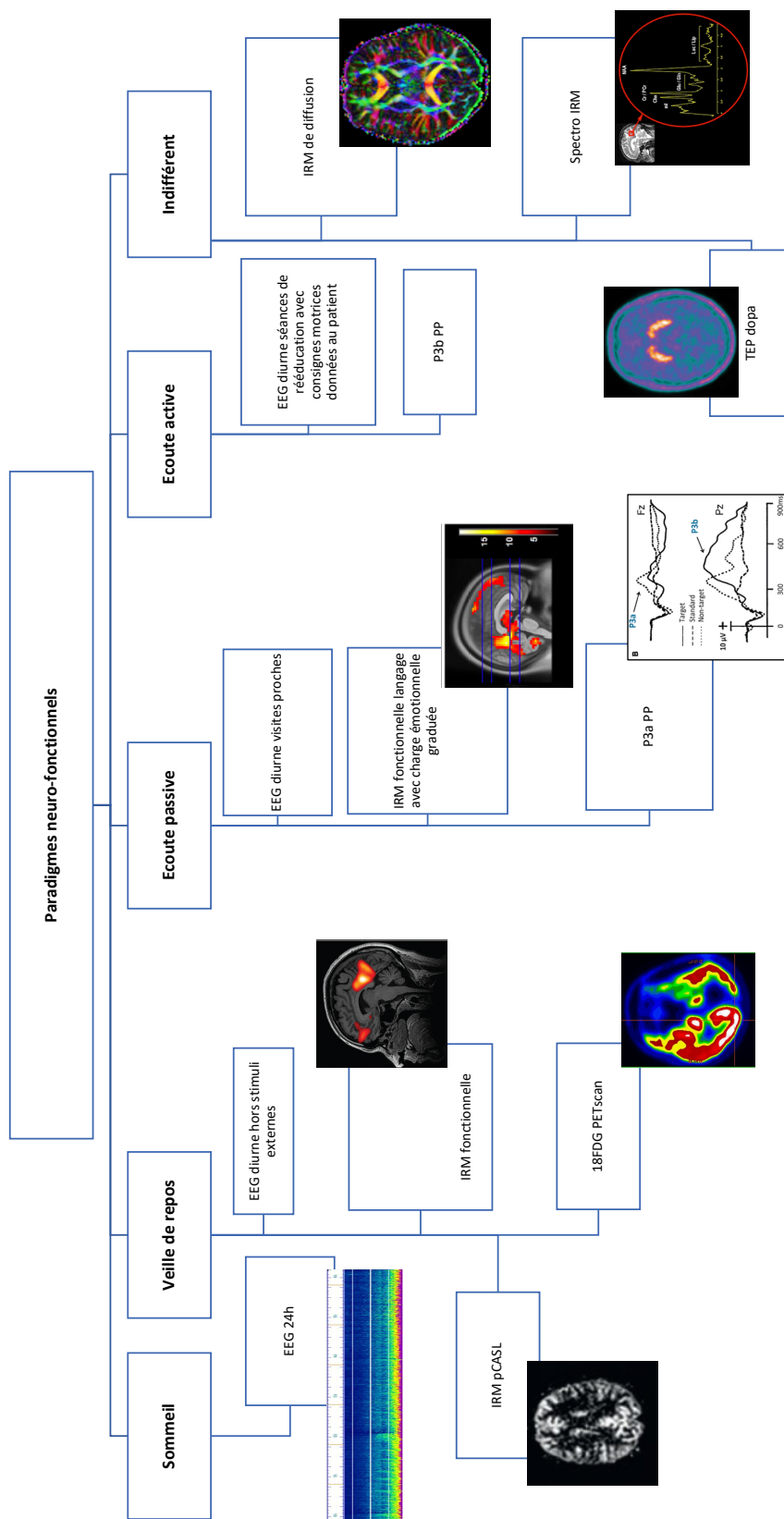


FIGURE 6.1 – Projet AMORCE : paradigmes neuro-fonctionnels

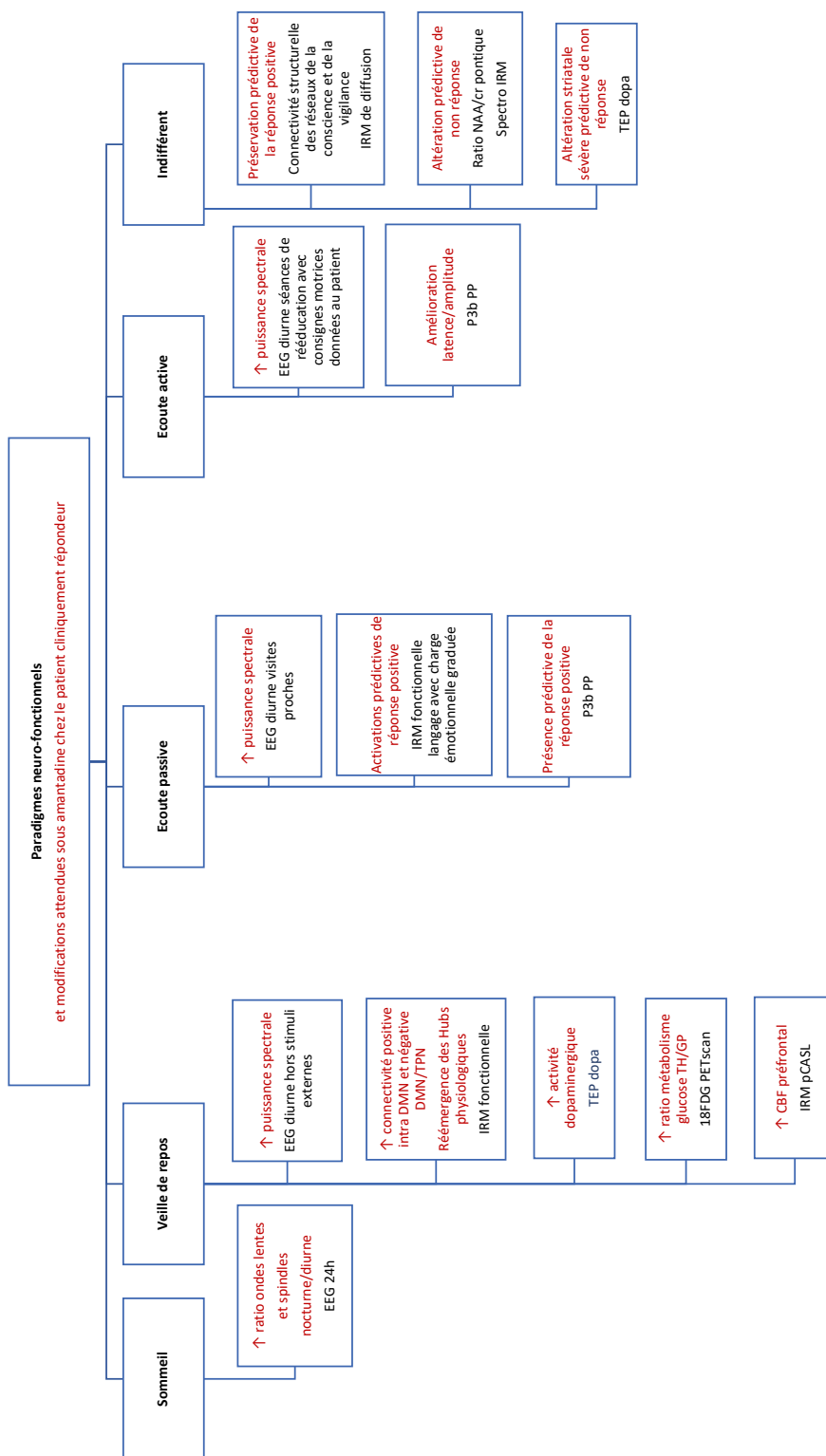


FIGURE 6.2 – Projet AMORCE : hypothèses pharmacodynamiques sous amantadine

6.3.2 Projet OPEN MIND

J'ai entrepris ma thèse de science au CHU de Grenoble et je travaille maintenant dans une structure sanitaire privée partenaire du CHU de St Etienne. J'exerce la médecine à temps partiel depuis deux ans car un ailleurs m'est nécessaire pour être présente et disponible aux patients et à leurs familles. J'ai une vraie liberté dans le choix de mes collaborations et projets scientifiques. Le prix est que mon activité scientifique reste contractuellement inexistante : je ne suis pas rémunérée pour ce travail que j'effectue durant mon temps personnel. La recherche n'en est pas moins une part joyeuse de mon ailleurs. Ce parcours doctoral m'a réappris qu'exister, professionnellement mais aussi en tant que personne, ce n'est pas me conformer au désir de l'autre, mais écouter mon désir. Et espérer qu'il continue de me mener vers de belles rencontres.

6.3.2.1 Partie I : Autre regard

Cette partie m'est inspirée par le **collectif scientifique grenoblois CARMEN** (conscience, attention et représentation mentale) créée par Karin Pernet Gallay et auquel je participe. Ce collectif rassemble une communauté multidisciplinaire, principalement régionale, associant experts en sciences humaines, sciences cognitives, biologiques et médicales, et modélisation. Cette partie m'est aussi inspirée, de longue date, par la **consultation de médecine transculturelle** du Dr Claire Mestre, psychiatre et anthropologue au CHU de Bordeaux. Je m'interroge sur le silence des sciences humaines lors des concertations éthiques de réanimation pour les patients neurolésés sévères. J'ai parfois l'occasion de participer à ces concertations et il me semble qu'y inclure un médecin rééducateur ne suffit pas toujours à ouvrir le champ des possibles. Localement nous évoquons la possibilité de réunion de concertation inter-centre Lyon-St Etienne. a ce propos, le **club coma** du CHU de Lyon, animé par le Dr Florent Gobert a déjà posé les bases d'un échange scientifique spécifique à l'éveil de coma. Il me semble qu'un philosophe spécialisé en éthique médicale et qu'un anthropologue ne seraient pas de trop auprès des médecins réanimateurs et des médecins rééducateurs pour appréhender des situations humaines complexes.

6.3.2.2 Partie II : Devenir

Cette partie m'est inspirée de l'expertise de l'équipe mobile 'EVC-EPR' Auvergne Rhône Alpes animée par le Dr Thierry Sarraf. L'équipe composée d'un médecin MPR, d'une assistante sociale et d'une ergothérapeute, intervient auprès de patients en état de conscience altérée, le plus souvent chronique, pour leur réévaluation diagnostique et leur orientation en structure sanitaire adaptée. Leur vision transversale offre la possibilité d'une meilleure connaissance du devenir des ECA en terme épidémiologique, médical et scientifique. Ainsi il existe au centre médical de l'Argentière deux lits dédiés pour la réévaluation diagnostique et pronostique de patients en ECA. Nous sommes libres d'imaginer implémenter cette activité d'une étude de neuro-imagerie fonctionnelle dans le cadre d'un protocole de neuro-stimulation défini par des acteurs régionaux, neuroréanimateurs, neurorééducateurs, neurochirurgiens et chercheurs en neurosciences.

Chapitre 7

Épilogue

7.1 Histoire de Leïla

Leïla file au volant de sa voiture, baignée dans un après-midi ensoleillé. A la sortie du village de Niolon, le véhicule quitte la route et termine sa course au milieu d'un ravin plongeant droit vers une mer d'un bleu hypnotisant.

A son retour du bloc opératoire Leïla est admise en soins intensifs. Ingrid l'y accueille et de facto elle sera son infirmière référente. Des capteurs, des sondes, des paramètres biologiques et des constantes à relever toutes les 2 heures, des vitesses de perfusion à régler et des dilutions de médicaments à préparer. Pour Ingrid, happée par l'urgence et la charge de travail, voilà à quoi se résume Leïla. Le médecin réanimateur de garde a reçu la famille : le pronostic vital est engagé, en cas de survie un handicap sévère est certain. Pour Ingrid, Leïla était morte avant d'arriver à l'hôpital.

Jérémie apparaît dans l'encadrement de la porte. Silencieux, il observe Leïla. Il semble captivé par le visage de la patiente, comme s'il l'écoutait parler. Jérémie est le philosophe du groupe d'éthique, il est autorisé à visiter les patients avant les réunions. Il s'assied près de Leïla. Tandis qu'il se laisse glisser dans cet état de conscience modifiée qui lui permet de passer dans l'autre monde, il devient sourd aux regards hostiles d'Ingrid, aux stridences incessantes des alarmes du service de soins intensifs, à toute forme de jugement qui pourrait émaner de sa propre pensée. Il devient alors le réceptacle des voix de l'autre monde. Une multitude de voix est audible. Des voix d'enfants, d'hommes, de femmes. Des voix lointaines, des voix en langues inconnues, des chants, parfois des cris. Jérémie explore mentalement cet espace sonore, à la recherche de Leïla et la trouve discutant avec deux personnes : une très vieille femme nommée Aïcha et un homme, Belaouel. Tous trois sont assis à même le sol, agilement, ils devisent. Jérémie s'approche et écoute. Leïla : « Je ne veux pas y retourner, ce serait trop pénible, je ne veux pas passer les cinq prochaines années à lutter contre la douleur, les problèmes de mémoire, les difficultés à marcher. Je suis bien ici avec vous ». Aïcha : « Tu dis n'importe quoi, Dieu seul décide qui doit vivre ou mourir. Personne ne te demande ton avis, ne sois pas si arrogante ! ». Belaouel se met à rire : « Elle a raison ta grand-mère, c'est pas toi dans ton état qui va te lever de ton lit pour arrêter les machines ! ». Leïla, mi-souriante, mi-boudeuse,

répond : « C'est ma vie après tout ». Aïcha l'invective : « Tu as peur voilà tout, ce n'est pas une raison pour te laisser mourir. Retournes-y ! ». Face à l'autorité de sa grand-mère, Leïla, soulagée peut-être de n'avoir pas à renoncer à la vie, se lève et se met en route. Jérémie rouvre les yeux. C'est l'heure du staff d'éthique.

En salle de réunion toute l'équipe est là. L'interne présente le cas de Leïla. Tragique et désespéré, c'est ainsi que chacun se le représente. La discussion converge vers une décision de limitation thérapeutique. Jérémie intervient alors, interroge ces croyances de soignants sur la fatalité du pronostic. Il récolte des réponses agressives de jeunes médecins égrenant des statistiques. Ingrid est la plus virulente : « Laisser advenir un coma végétatif, quel propos insensé ! ». Mais Jérémie tient bon : « La science nous apporte des éléments pronostiques mais pas de certitudes. Finalement : qui décide et pourquoi ? Qui sait ce que veut Leïla ? ». Un jeune étudiant en médecine pouffe de rire, puis, rougissant, s'excuse. Ingrid s'agite sur sa chaise, elle finit par cracher d'une voix hostile : « Vous n'êtes pas médecin ! ». « Vous non plus Ingrid », lui répond la voix calme et sereine du chef de service. Enfin, le Pr Hope conclut : « Nous attendrons encore 48 heures avant de prendre une décision ». Jérémie pense alors à Leïla. Dans son expérience, elle pourra faire le chemin dans le temps imparti. Il est confiant.

7.2 Virginia Woolf : Les Vagues

"Le soleil ne s'était pas encore levé. La mer et le ciel eussent semblé confondus, sans les mille plis légers des ondes pareils aux craquelures d'une étoffe froissée. Peu à peu, à mesure qu'une pâleur se répandait dans le ciel, une barre sombre à l'horizon le sépara de la mer, et la grande étoffe grise se raya de larges lignes bougeant sous la surface, se suivant, se poursuivant l'une l'autre en un rythme sans fin.

Chaque vague se soulevait en s'approchant du rivage, prenait forme, se brisait, et traînait sur le sable un mince voile d'écume blanche. La houle s'arrêtait, puis s'éloignait de nouveau, avec le soupir d'un dormeur dont le souffle va et vient sans qu'il en ait conscience. Peu à peu la barre noire de l'horizon s'éclaircit : on eût dit que de la lie s'était déposée au fond d'une vieille bouteille, laissant leur transparence aux vertes parois de verre. Tout au fond, le ciel lui aussi devint translucide comme si un blanc sédiment s'en était détaché, ou comme si le bras d'une femme couchée sous l'horizon avait soulevé une lampe : des bandes de blanc, de jaune, de vert s'allongèrent sur le ciel comme les branches plates d'un éventail. Puis la femme invisible souleva plus haut sa lampe ; l'air enflammé parut se diviser en fibres rouges et jaunes, s'arracher à la verte surface dans une palpitation brûlante, comme les lueurs fumeuses au sommet des feux de joie. Peu à peu les fibres se fondirent en une seule masse incandescente ; la lourde couverture grise du ciel se souleva, se transmua en un million d'atomes bleu tendre. La surface de la mer devint lentement transparente ; les larges lignes noires disparurent presque sous ces ondulations et sous ces étincelles. Le bras qui tenait la lampe l'éleva sans hâte : une large flamme apparut enfin. Un disque de lumière

brûla sur le rebord du ciel, et la mer tout autour ne fut plus qu'une seule coulée d'or.

La lumière frappa tout à tour les arbres du jardin, et les feuilles devenues transparentes s'éclairèrent l'une après l'autre. Un oiseau gazouilla, très haut ; il y eut un silence ; plus bas, un autre oiseau reprit le même chant. Le soleil rendit aux murs leurs arêtes tranchantes, le bout de l'éventail du soleil s'appuya contre un store blanc ; le doigt du soleil marqua d'ombres bleues un bouquet de feuilles près d'une fenêtre de chambre à coucher. Le store frémit doucement, mais tout dans la maison restait vague et sans substance. Au dehors, les oiseaux chantaient leurs mélodies vides".

7.3 Nissan Engel : Barcarolle II



FIGURE 7.1 – Nissan Engel : Barcarolle II

Chapitre 8

Annexes

8.1 Lexique

- AAL : Automated Anatomical Labeling
- AVC : accident vasculaire cérébral
- BC : Betweenness centrality (centralité)
- BOLD : blood oxygenation level dependent
- **Connexion** : une connexion ou arête exprime l'existence et/ou la force d'une relation, d'une interaction ou d'une dépendance entre deux noeuds d'un réseau. Une connexion peut être binaire ou pondérée, orientée ou non orientée ([van den Heuvel and Sporns, 2013](#)).
- CRS-R : coma recovery scale revised / échelle de récupération du coma révisée
- DAN : dorsal attentional network / réseau attentionnel dorsal
- DMN : default mode network / réseau du mode par défaut
- DRS : disability rating scale / échelle de cotation du handicap
- DTI : diffusion tensor image / image du tenseur de diffusion (à partir d'une séquence IRM de diffusion)
- DVP : dérivation ventriculo-péritonéale (du liquide cérébrospinal)
- **ECA/DOC** : état de conscience altérée / **disorder of consciousness**
- **ECM/EPR/ MCS** : état de conscience minimale / état pauci-relationnel / **minimally conscious state**
- eECA : émergence d'état de conscience altérée
- EEG : électroencéphalogramme
- Eglob : Efficacité globale (métrique de graphe)
- Eloc : Efficacité locale (métrique de graphe)
- **ENR/EV /VS** : état d'éveil non répondant (**unresponsive wakefulness state**) / état végétatif / **vegetative state**
- FLAIR : fluid attenuated inversion recovery (à partir d'une séquence IRM pondérée en T2)

- GABA : acide gamma amino butyrique (neurotransmetteur)
- GOS : Glasgow outcome scale / échelle de devenir fonctionnel de Glasgow
- **HDI : Hub disruption index / index de perturbation du réseau cérébral (de perturbation des hubs)**
- HRF : hemodynamic response function/ fonction de réponse hémodynamique
- IMPACT : International Mission for Prognosis and Analysis of Clinical Trials in TBI (modèle pronostique du traumatisme crânien)
- IRM : imagerie par résonance magnétique
- IRMf : imagerie par résonance magnétique fonctionnelle
- **LAD/DAI : lésions axonales diffuses / diffuse axonal injury**
- LATA : limitation et arrêt des thérapeutiques actives
- LIS : locked in syndrome / syndrome de dé-efférentation motrice
- MMN : miss match negativity / négativité de discordance (potentiel évoqué cognitif)
- **MPR : médecine physique et réadaptation (intitulé de la spécialité médicale du médecin dit 'rééducateur')**
- PET/TEP scan : positron emission tomography/tomographie par émission de positons
- ROI : region of interest
- SN : salient network / réseau de la saillance
- SPECT/TEMP : single photon emission computed tomography/tomographie par émission monophotonique
- SRPR : service de rééducation post-réanimation
- SWI : susceptibility weighted imaging (séquence IRM)
- **TCG/sTBI : traumatisme crânien grave / severe traumatic brain injury**
- TPN : task positive network / réseau exécutif frontopariétal

8.2 Évaluations neurologiques cliniques

8.2.1 L'échelle de Glasgow

L'échelle de Glasgow est une échelle comportementale utilisée à la phase aiguë pour préciser la gravité du traumatisme crânien (TC) à partir de l'observation de l'ouverture des yeux ainsi que des réponses verbales et motrices du patient ([Teasdale and Jennett, 1974](#)). Elle permet d'évaluer la fonctionnalité du cortex cérébral et du diencephale. Le score s'échelonne de 3 (coma profond) à 15 (sujet normalement vigile et conscient). **Un score compris entre 3 et 8 signe un TC grave, entre 9 et 12 un TC modéré, entre 13 et 15 un TC léger.**

- Ouverture des yeux : 1 absente, 2 à la douleur, 3 à l'appel, 4 spontanée
- Réponse verbale : 1 absente, 2 : incompréhensible, 3 : inappropriée, 4 : confuse, 5 : orientée
- Réponse motrice : 1 absente, 2 : stéréotypée en extension, 3 stéréotypée en flexion, 4 : retrait, 5 orientée, 6 : à la demande (ordre moteur simple)

L'échelle de Liège (de 0 à 5/5) complète le score de Glasgow par l'exploration, dans le sens rostro-caudal, des réflexes du tronc cérébral suivants :

- Fronto- orbiculaire : 5 (fermeture palpébrale après percussion glabellaire)
- Oculo-céphalique vertical : 4 (mouvement conjugué des yeux dans le sens vertical dans le sens inverse du mouvement imprimé de flexion/extension de la tête)
- Photo moteur : 3 (contraction pupillaire par stimulation lumineuse)
- Oculo-céphalique horizontal : 2 (mouvement conjugué des yeux dans le sens horizontal dans le sens inverse du mouvement imprimé de rotation de la tête)
- Oculo -cardiaque : 1 (ralentissement cardiaque après compression des globes oculaires)
- Aucun : 0

Les autres réflexes du tronc cérébral explorables en clinique, dans le sens anatomo-fonctionnel rostro-caudal, sont les suivants :

- Cilio-spinal : dilatation pupillaire après stimulation sus-claviculaire
- Cornéen : fermeture de la paupière par stimulation cornéenne
- Massétérin : contraction du masséter par percussion mentonnière

8.2.2 L'échelle Full outline of unresponsiveness (FOUR)

L'échelle FOUR (Full Outline of UnResponsiveness ou évaluation complète chez le sujet non répondant) est désormais recommandée ([Kondziella et al., 2020](#)) pour l'évaluation du patient comateux ou en ECA en soins intensifs. L'étude de la réponse visuelle (ouverture des yeux au score de Glasgow) est complétée par la recherche d'une poursuite visuelle. La FOUR incrémente le score de Glasgow par une analyse de la fonction ventilatoire et des réflexes du tronc cérébral, confère figure 8.1.

FOUR Score - Full Outline of UnResponsiveness

Réponse Visuelle (E)

E4 = Fermeture des yeux sur commande (au moins 2 fois sur 3) ou poursuite visuelle d'un doigt ou objet (au moins 3 fois) - si les yeux sont fermés ouvrez les manuellement. Les mouvements d'un œil suffisent. Si la poursuite visuelle est absente horizontalement examinez la verticalement. Ceci reconnaît un « locked-in syndrome » (patient conscient).⁺

E3 = Yeux ouverts sans poursuite visuelle volontaire.*

E2 = Ouverture des yeux au bruit.*

E1 = Ouverture des yeux à la douleur.*

E0 = Pas d'ouverture des yeux à la douleur.^o

Réponse Motrice (M)

Évaluer la meilleure réponse au niveau des bras.

M4 = Signe du pouce, fermeture du poing ou signe de la paix sur commande (au moins un des 3 avec la meilleure main).⁺

M3 = Localisation de la douleur (touche la main après compression de l'articulation temporomandibulaire ou du nerf supraorbitaire).⁺

M2 = Réponse en flexion (normale ou stéréotypée) à la douleur (compression du lit de l'ongle).

M1 = Réponse en extension stéréotypée.

M0 = Pas de réponse motrice, ou myoclonies si état de mal épileptique.

Réflexes du Tronc Cérébral (B)

B4 = Réflexes pupillaires et cornéens présents (laisser tomber 2-3 gouttes de liquide physiologique sur la cornée d'une distance de +/-30 cm).

B3 = Mydriase fixe unilatérale.

B2 = Réflexes pupillaires OU cornéens absents.

B1 = Réflexes pupillaires ET cornéens absents.

B0 = Réflexes pupillaires ET cornéens ET de toux absents (utiliser succion trachéale).

Respiration (R)

R4 = Respiration spontanée régulière.

R3 = Respiration spontanée Cheyne Stokes.

R2 = Respiration spontanée irrégulière.

R1 = Respiration assistée (déclenche le respirateur).

R0 = Respiration contrôlée ou apnée (envisager d'effectuer le test d'apnée standard).

Scorer toujours la meilleure réponse.

Peut indiquer la sortie de l'état végétatif⁺; état végétatif⁺; coma^o; ou mort cérébrale (E0M0B0R0).

Université de Liège, ©Mayo Clinic (Wijdicks et al, Ann Neurol 2005)

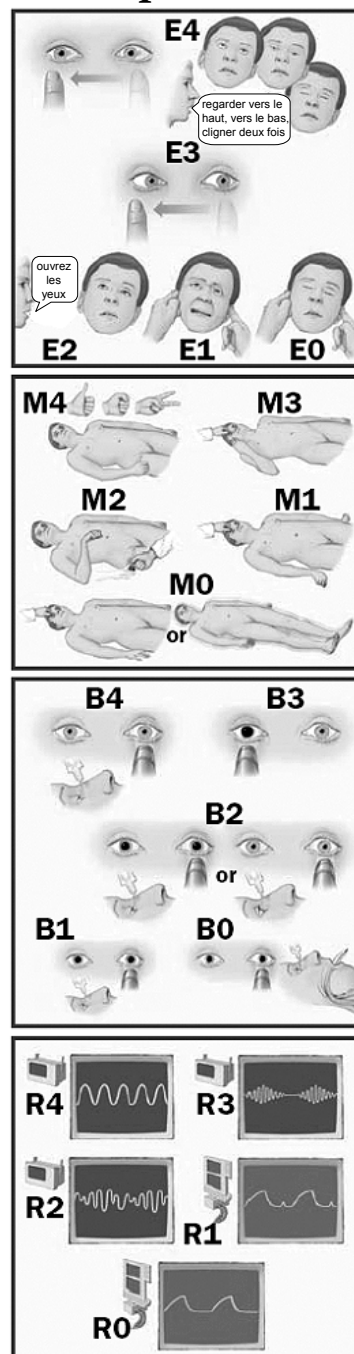


FIGURE 8.1 – Échelle Full Outline of UnResponsiveness FOUR

8.2.3 L'échelle de récupération du coma révisée (CRS-R)

La CRS-R évalue six fonctions neurologiques constituant divers supports ou vecteurs de rapportabilité de la conscience :

- le niveau de vigilance
- l'efficacité de la communication
- la qualité fonctionnelle de la phonation
- la qualité fonctionnelle de la motricité
- le degré d'attention visuelle
- le degré d'attention auditive.

Le score total normal est de 23, un score inférieur ou égal à 9 est très évocateur d'un état d'éveil non répondant, un score compris entre 9 et 21 d'un état de conscience minimale, un score supérieur à 21 d'un état conscient (allant de l'émergence d'état de conscience altérée à la sortie de l'amnésie post-traumatique). Il faut toutefois noter que cette échelle est bi-dimensionnelle avec un aspect quantitatif sus-décrit et un aspect qualitatif qui prime sur le score total pour le diagnostic de l'état de conscience du sujet. Ainsi la présence d'items clés permet d'affirmer l'ECM ou l'émergence d'ECM (confère figure 8.2) (Giacino et al., 2004).

8.2.4 L'échelle de cotation du handicap (DRS)

La DRS consiste en 8 items divisés en 4 catégories (Rappaport et al., 1982) :

- Vigilance et conscience
- Capacité cognitive à effectuer les actes de la vie quotidienne (relatifs à l'alimentation, aux soins d'hygiène et aux soins d'apparence)
- Capacité cognitive, physique et psychosociale à vivre seul
- Capacité psychosociale à occuper un emploi

Le score DRS va de 0 (aucun handicap) à 30 (décès). Dans l'intervalle le handicap peut être catégorisé ainsi :

- 1 Léger
- 2-3 Partiel
- 4-6 Modéré
- 7-11 Modéré à sévère
- 12-16 Sévère
- 17-21 Extrêmement sévère
- 22-24 État d'éveil non répondant
- 25-29 État d'éveil non répondant extrême

Dans notre étude, à partir du score DRS total, nous avons catégorisé la récupération fonctionnelle comme bonne (0-6), moyenne (7-16) ou mauvaise (17-29).

ÉCHELLE DE RÉCUPÉRATION DU COMA VERSION REVUE FRANÇAISE ©2008 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 l'émergence de l'état de conscience minimale *

Indique un état de conscience minimale *

FIGURE 8.2 – Échelle de récupération du coma révisée (CRS-R)

8.3 Évaluations neurologiques paracliniques

8.3.1 Principe de l'IRMf

(Source : Cerveau et psychologie, O Houdé, B et N Mazoyer, p207-230, (Houdé et al., 2002))

L'eau est un constituant prépondérant de l'organisme humain et en particulier du cerveau. L'hydrogène contenu dans les molécules d'eau possède des propriétés physiques utilisables en résonance magnétique nucléaire (RMN). Il s'agit du moment magnétique spontané mu d'un noyau d'hydrogène (ou proton), moment appelé spin (en référence à son mouvement de rotation sur lui-même comme celui d'une toupie).

Le champ magnétique statique B_0 d'un appareil d'IRM (**imagerie par résonance magnétique**) à 3 Tesla équivaut à 60 000 fois le champ magnétique terrestre. Un ensemble de protons placé dans un champ magnétique B_0 s'aimante, soit en parallèle soit de façon anti-parallèle à B_0 . La répartition des protons n'étant pas strictement égale entre ces deux possibilités, un moment magnétique M_0 résultant faible mais non nul devient théoriquement mesurable. Ce moment M_0 est parallèle à B_0 . Ainsi aimantés, les noyaux d'hydrogène effectuent leur mouvement de précession (spin) autour de B_0 à une fréquence qui leur est spécifique, confère figure 8.3.

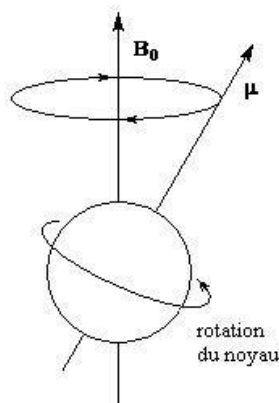


FIGURE 8.3 – IRM : spin ou mouvement de précession d'un proton

Pour que le moment magnétique M_0 des protons soit mesurable en pratique, on applique un champ magnétique B_1 perpendiculaire à B_0 via une antenne de radio-fréquence placée autour de la tête du sujet et ce durant un temps très court (d'où le terme d'impulsion ou pulse en anglais). Il faut que le champ magnétique alternatif B_1 ai une fréquence qui résonne en phase avec le spin des protons (c'est à dire à leur fréquence de précession ou fréquence de Larmor) et ceci pour être en mesure de provoquer un angle de bascule (flip angle) de M_0 vers M_{xy} (xy étant les nouvelles coordonnées du moment du proton, sa position sur l'axe z n'étant pas modifiée par B_1).

Le temps de relaxation se mesure après suppression de B_1 . C'est le temps nécessaire au retour à la valeur initiale M_0 du moment M_{xy} créé par B_1 . Le retour à l'équilibre des spins entraîne l'émission d'une **onde électromagnétique** mesurable

à distance (c'est le signal RMN), dont les constantes de relaxation (T_1 longitudinal ie le long de l'axe parallèle à B_0 , T_2 transversal ie dans le plan perpendiculaire à B_0) caractérisent différents tissus, confère figures 8.4 et 8.5.

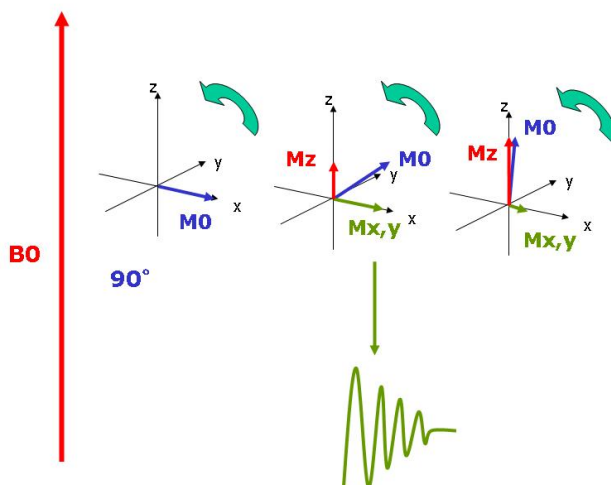


FIGURE 8.4 – Illustration du temps de relaxation

Le recueil du signal RMN nécessite de moduler le champ magnétique B_0 à l'aide d'un gradient dont on inverse la polarité après interruption de B_1 . Plus précisément l'écho (par inversion) de gradient est obtenu en appliquant un gradient de lecture au champ magnétique B_0 après interruption de B_1 puis en inversant ce gradient au bout d'un temps déterminé t (le temps d'écho TE correspond à 2 fois t). On recueille donc un écho du signal RMN initial quelques dizaines de millisecondes après arrêt de B_1 . C'est le principe de la **séquence en écho de gradient**, confère figure 8.6.

Il existe une relation exponentielle entre l'intensité du signal S , le temps de relaxation T_2^* et le temps d'écho TE : $S = S_0 \exp(-T_2^*/TE)$, S étant la valeur du signal RMN mesuré à $t=0$ (arrêt B_1).

L'encodage de la position d'un groupe de spins dans la fréquence du signal observé se fait grâce à une variation linéaire d'intensité du champ magnétique le long d'une direction de l'espace. L'utilisation de gradients de champ magnétique permet ainsi de sélectionner une **coupe** dans un plan de l'espace, et de coder en fréquence et en phase l'origine spatiale des signaux à l'intérieur de cette coupe. Pour ce faire, le traitement du signal RMN par **transformée de Fourier** est nécessaire (décomposer un signal périodique pour en déterminer le spectre de fréquence).

L'activation cérébrale consomme de l'oxygène, cela induit une diminution locale de la concentration en oxygène sanguin (diminution du rapport oxy/desoxy-hémoglobine). La **réponse hémodynamique** à cette demande métabolique est une vasodilatation artériolaire locale soit une augmentation du débit sanguin régional. L'augmentation du débit sanguin local étant nettement supérieure à la demande métabolique, il s'ensuit une augmentation du rapport oxy/desoxy-hémoglobine dans le lit capillaire et veineux d'aval local. L'oxy-hémoglobine est diamagnétique et ne modifie donc pas le champ local. La deoxyhémoglobine est paramagnétique et perturbe

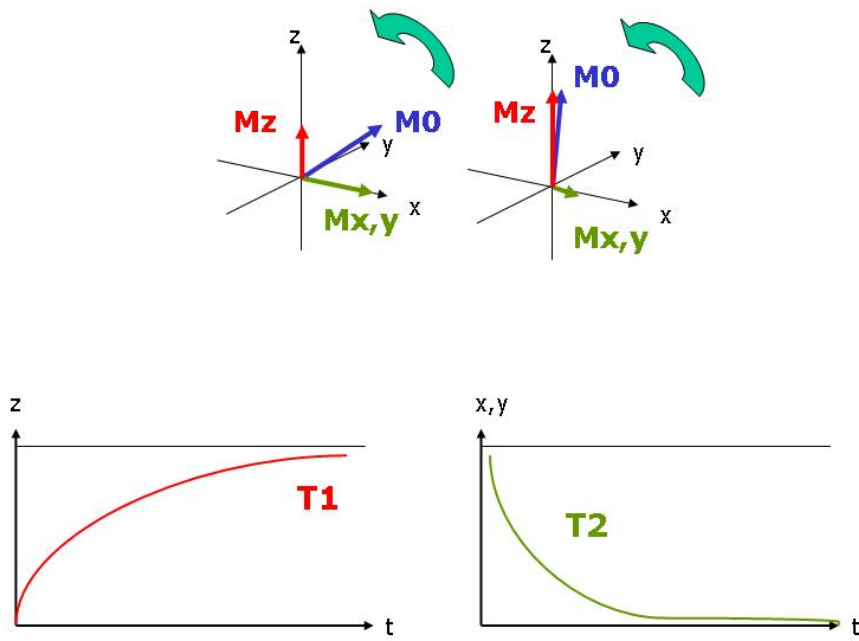


FIGURE 8.5 – Illustration des composantes T_1 et T_2 du temps de relaxation

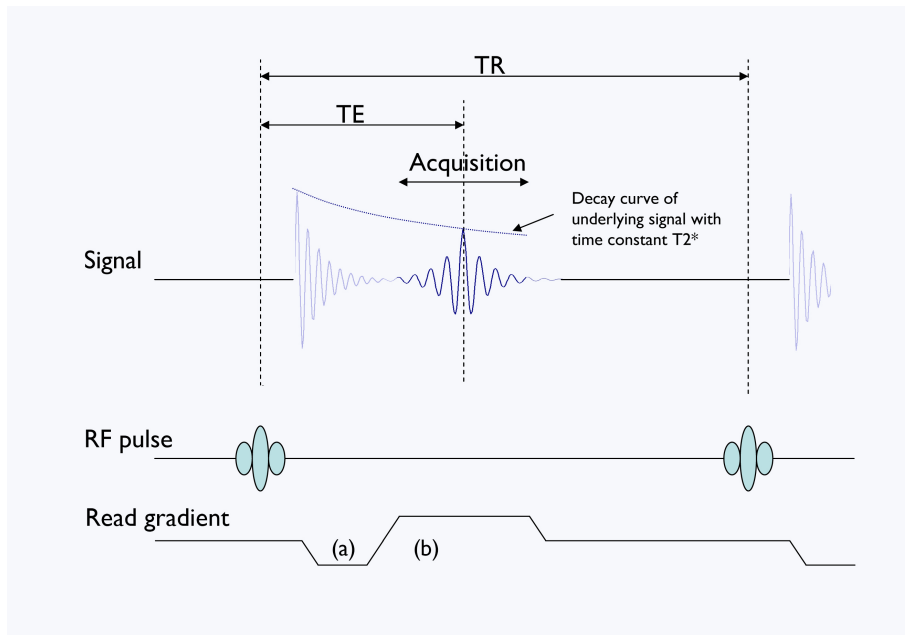


FIGURE 8.6 – Principe d’une séquence IRM écho de gradient. RF pulse : impulsion de radio-fréquence (application d’un champ perturbateur B1). TE : temps d’écho. TR : temps de répétition. Read gradient : gradient de lecture (nommé ainsi car actif lors du recueil du signal RMN), a : polarité durant un temps t, b : polarité inverse durant un temps $2 \times t$

le signal IRM en T2 apparent ($T2^*$). Sa décroissance relative entraîne une diminution de la susceptibilité magnétique dans le voisinage du lit capillaire, qui se traduit par une diminution du paramètre $T2^*$ et donc une augmentation du signal RMN. C’est la source du **Signal BOLD** ou signal dépendant du niveau d’oxygénation sanguine (Ogawa et al., 1990), qui est modélisé selon un modèle canonique pour la fonction de la réponse hémodynamique (Friston et al., 1993), confère figure 8.7.

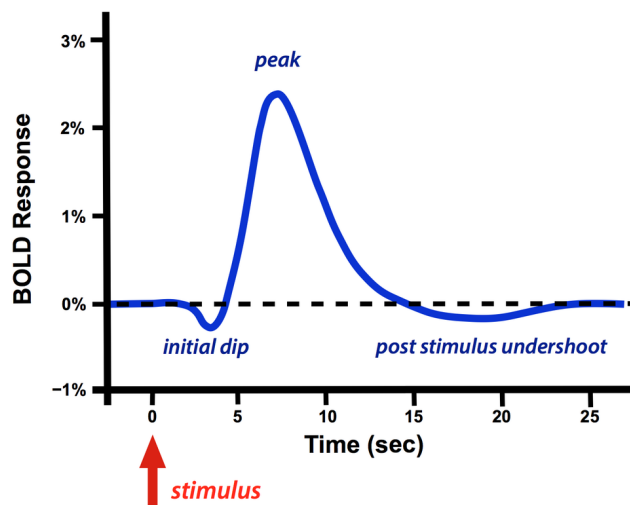


FIGURE 8.7 – IRM : fonction de réponse hémodynamique

Après une brève période de descente du signal (« early dip »), la réponse monte fortement pour atteindre un pic 4 à 6 secondes après la stimulation, puis elle redescend souvent en dessous de la ligne de base avant de retrouver son niveau initial en une vingtaine de secondes. Il existe donc un délai considérable entre l'activité neuronale et la mesure IRMf, qui impose une limite à la résolution temporelle de la méthode dite d'IRMf d'activation. Il est néanmoins possible de réaliser des acquisitions IRMf sans activation spécifique, ce qui permet d'**enregistrer les fluctuations spontanées du signal BOLD**.

Les études chez l'animal ont permis de préciser la source de l'activité cérébrale indirectement mesurée par la réponse hémodynamique : il s'agit essentiellement des potentiels de champ locaux dendritiques (confère figures 8.8 et 8.9), autrement dit d'activités de réception et de traitement de l'information afférente dans une région donnée (Niessing et al., 2005; Logothetis et al., 2001).

Ci-dessous l'atlas AAL (Mazoyer N, 2002) comprenant 90 régions d'intérêt (ROI) (figures 8.10,8.11). C'est l'atlas que nous avons utilisé dans cette étude.

L'acquisition IRMf proprement dite comporte plusieurs volumes ou scan constitués de plusieurs coupes (32 dans notre étude) pour un cerveau entier. Chaque coupe constitue une acquisition bi-dimensionnelle de plusieurs milliers de voxels de 3 mm de largeur chacun. La segmentation spatiale des volumes acquis se fait selon un **atlas anatomique basé sur la cytoarchitectonique du cortex cérébral et des noyaux gris centraux** pour la définition des régions d'intérêt (ROI) définies comme autant de zones présentant une spécialisation fonctionnelle. Les séries temporelles sont issues du moyennage du signal BOLD de l'ensemble des voxels constituant une ROI au cours du temps d'acquisition. La **fréquence d'échantillonnage du signal BOLD** correspond au temps de répétition (TR) ou temps nécessaire pour l'acquisition de chaque volume, en l'occurrence pour 400 volumes acquis en 13 minutes soit 400 points de mesure pour chaque série temporelle, dans notre étude le TR est de 2s.

La modélisation du signal et les tests statistiques utilisés via SPM (statistical parametric mapping), conceptualisés en premier lieu pour extraire le contraste d'activation cérébrale lors des paradigmes IRMf actifs ne sont pas décrits ici.

8.3.2 Principe du 18 FDG PET-scan

Le PET-scan au glucose marqué au 18FDG (fluorodeoxyglucose) est une technique de neuro-imagerie qui permet la quantification du métabolisme glucidique cérébral. Un traceur radioactif (une molécule de glucose à laquelle un radio-isotope, la fluorine 18 a été lié) est administré par voie intraveineuse au patient. Lors de sa décomposition il émet un positron (de charge opposée à un électron). Le positron perd son énergie et décélère au cours de sa trajectoire jusqu'à ce qu'il puisse interagir avec un électron. Cette interaction produit deux rayonnements gamma émis à 180 degré l'un de l'autre et détectés par le scanner. La somme de ces réactions indique les régions cérébrales qui émettent le plus de radioactivité et qui en conséquence ont métabolisé le plus de fluorodeoxyglucose. L'analyse de la captation de fluorodeoxyglucose est un marqueur de la consommation glucosée des neurones, supposée être le reflet de l'activité synaptique et concerne le cerveau entier. La demi-vie du fluor 18 est de 110

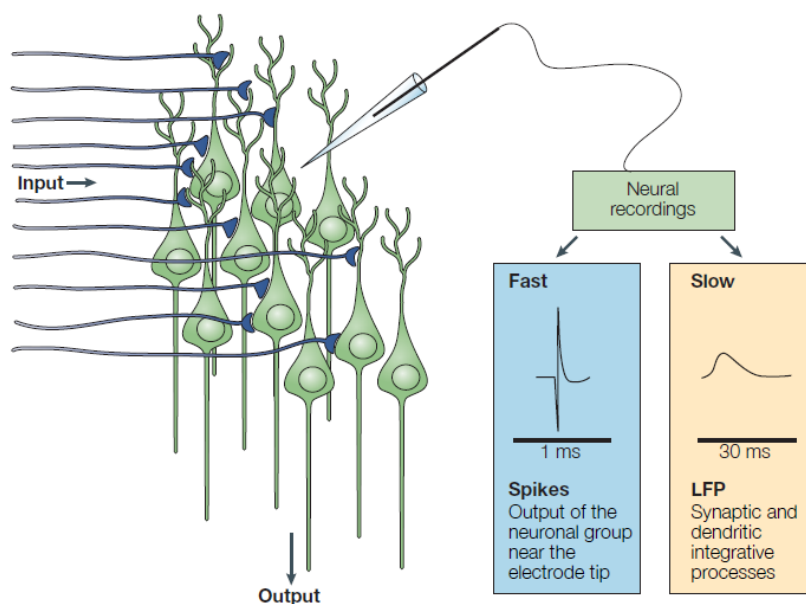


FIGURE 8.8 – Enregistrement de l’activité neuronale par micro électrode intra cérébrale (Iadecola, 2004). Légende : les courants ioniques produits par les potentiels d’action axonaux et la transmission synaptique génèrent des potentiels de champ extra cellulaires. L’enregistrement de l’activité neuronale avec des micro électrodes situées à distance (> 50 micro mètres) d’un groupe de neurones capture le signal électrique indiquant à la fois les activités neuronales de décharge synchrones (outputs) et les activités synaptiques dendritiques générées par les afférences (inputs) dans zone de recueil. Les deux composantes peuvent être dissociées en utilisant des filtres passe bas et passe haut pour extraire les spikes ou potentiels d’action, c’est à dire des activités neuronales rapides reflétant les émissions (outputs) dans la zone de recueil et les champs de potentiels locaux (local field potential, LFP) qui sont lents et indiquent les événements neuronaux locaux d’intégration (essentiellement les potentiels post-synaptiques excitateurs et inhibiteurs et les oscillations de potentiels de membranes).

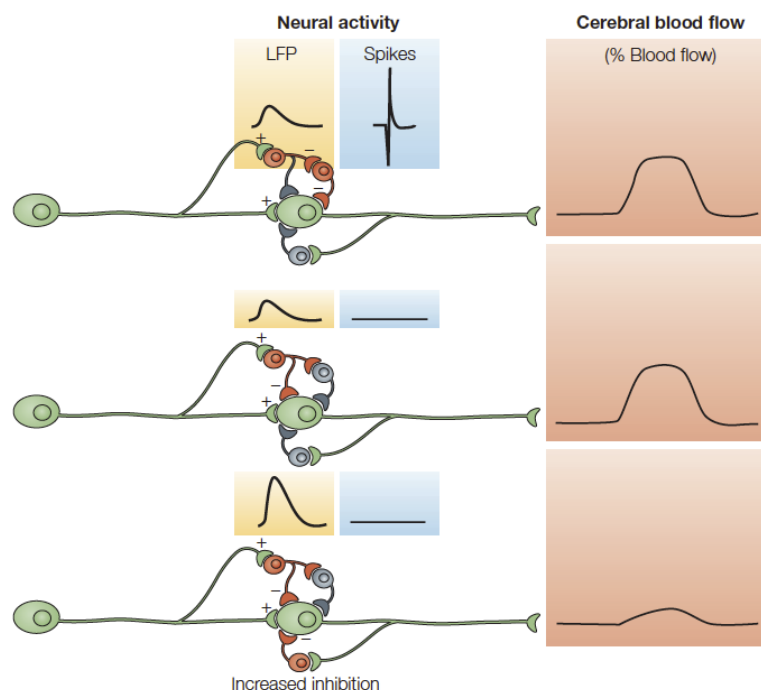


FIGURE 8.9 – Relation entre activité neuronale et débit sanguin cérébral local (Iadecola, 2004). Légende : Si l'équilibre entre excitation et inhibition du circuit neuronal aboutit à un potentiel d'action (schéma du haut), comme dans un paradigme de motricité active impliquant le cortex sensorimoteur, il existe une bonne corrélation entre les potentiels d'action locaux et la réponse hémodynamique. A l'inverse si l'équilibre excitation/inhibition n'aboutit pas à des potentiels d'action, comme dans le cortex cérébelleux (fibres parallèles) ou le cortex visuel, la réponse hémodynamique est corrélée aux potentiels de champ locaux et pas aux potentiels d'action (schéma du milieu). Les potentiels de champ locaux peuvent aussi être dissociés de la réponse hémodynamique (schéma du bas) comme dans le cortex cérébelleux sous l'effet d'un agoniste des récepteurs GABA A lors d'une stimulation des fibres grimpantes. Dans ce cas les potentiels de champs locaux augmentent mais la réponse hémodynamique est atténuée.

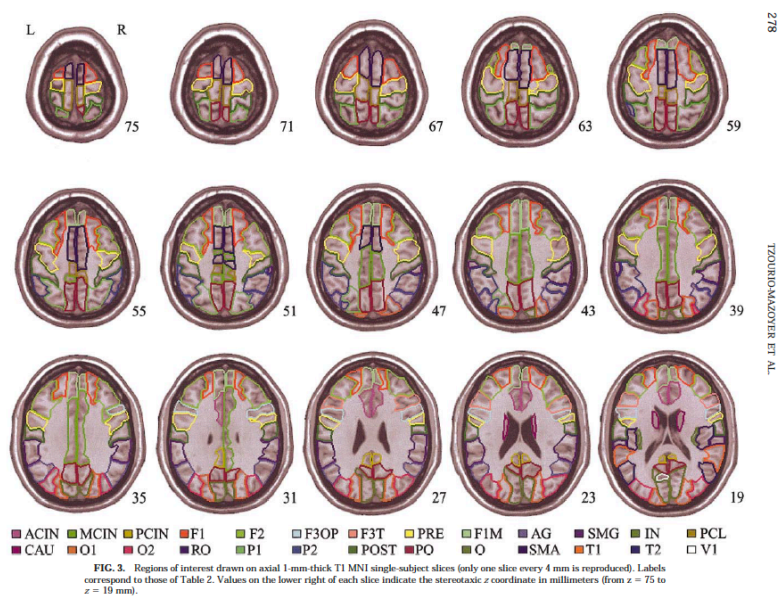


FIGURE 8.10 – Atlas AAL partie supérieure

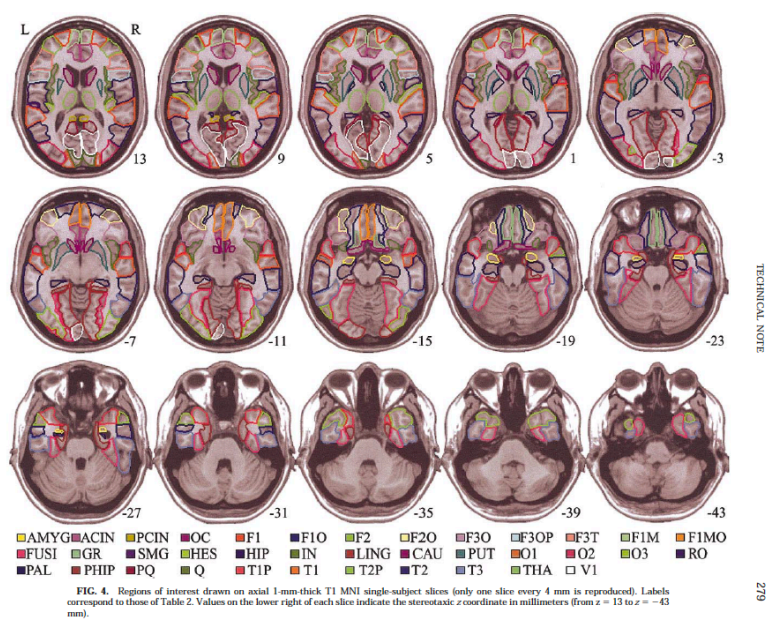


FIGURE 8.11 – Atlas AAL partie inférieure

minutes ce qui est acceptable pour l'étude du cerveau en condition de veille de repos (faible résolution temporelle). La résolution spatiale du 18FDG PET scan cérébral très bonne (5 à 10 mm³).

8.3.3 Principe de l'EEG

L'électroencéphalogramme (EEG) permet l'enregistrement non invasif de l'activité électrique corticale (Guérit and Debatisse, 2007). Le signal recueilli sur le scalp provient majoritairement des courants post-synaptiques dendritiques des neurones pyramidaux. La résolution temporelle est excellente mais la résolution spatiale faible. L'analyse topographique et fréquentielle du signal renseigne sur l'état d'éveil et sur la réactivité corticaux lors de stimulations sensorielles. Le positionnement des électrodes de recueil sur le scalp se fait par convention selon le système '10-20' illustré ci-après (confère 8.12).

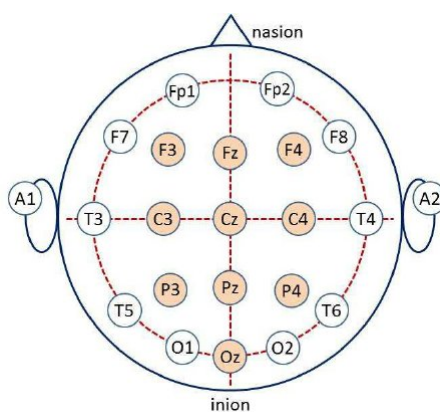


FIGURE 8.12 – EEG : montage 10-20

8.4 Description des résultats EEG

Les cartes temps fréquence ci-après rapportent en abscisse un cycle nycthéral par patient (24h) et en ordonnée l'échelle de fréquence du signal EEG échelonnée de 0,5 à 17 Hz. Le code couleur permet une appréciation visuelle (qualitative) de la densité spectrale du signal en fonction de la bande de fréquence (violet : intense / bleu : absente). Pour chaque cas, nous avons sélectionné les tracés les moins artefactés parmi les différentes dérivations mono ou bipolaires recueillies entre les 20 électrodes du scalp.

8.4.1 Patient 4

Il s'agit d'une femme âgée de 54 ans, dont le score de Glasgow initial est de 4, porteuse de lésions axonales diffuses. Le score CRS-R est de 20/23 à J24 post-TCG (jour de l'IRMf J30). **L'examen EEG est réalisé à J24 post-TCG chez une patiente émergente de l'ECA (consciente).**

Sur la carte temps-fréquence 8.13 sont reportées les signaux recueillis entre les électrodes Cz et C3 (1ere ligne) et entre Cz et O1 (2e ligne) de 16h à 3h (1er et 2e lignes) puis de 3h à 14h (3e et 4e lignes). Le signal est brièvement perdu à 4 reprises (colonnes bleues) et artefacté entre 11h30 et 13h. L'ensemble du tracé montre que la majorité du signal se concentre entre les bandes de fréquence delta (1-4 Hz) et theta (4-8 Hz). L'activité corticale fluctue entre ces deux bandes de fréquences à un cycle rapide (3/heure) à l'exception de quelques plages d'activité delta continues d'une durée d'une heure à 20h et 1h du matin.

Il s'agit donc d'un tracé pathologique car lent et **sans architecture nycthérale**. L'alternance rapide de rythmes delta et theta évoque des **cycles courts de sommeil lent (delta) et de veille altérée (théta)**.

8.4.2 Patient 5

Il s'agit d'un homme de 55 ans dont le score de Glasgow initial est de 4. Il présente des contusions mésiofrontales et pariétales médiales bilatérales (intéressant les precuneus) et des lésions axonales diffuses. Le score CRS-R est de 12/23 à J71 post-TCG (jour de l'IRMf J30). **L'EEG est réalisé à J89 post-TCG chez un patient alors en ECM.**

Sur la carte temps-fréquence 8.14 sont reportés les signaux recueillis au niveau de l'électrode C3 (1er ligne) et C4 (2e ligne) de 15h à 1h20 (1er (C3) et 2e ligne (C4)) puis de 0h à 10h (3e (C3) et 4e ligne (C4)), ce qui recouvre partiellement le tracé précédent (minuit-1h20) et enfin de 5h à 15h (5e (C3) et 6e ligne (C4), ce qui recouvre partiellement les lignes précédentes puisque le tracé est identique entre 5h et 10h). Le tracé est peu artefacté. On observe un cycle nycthéral veille-sommeil avec une activité delta lente entre 23h et 7h du matin (1 Hz) entrecoupés de 7 épisodes brefs (< 10 min) d'activité théta plus rapide (4 Hz). A l'inverse de 7h à 15h

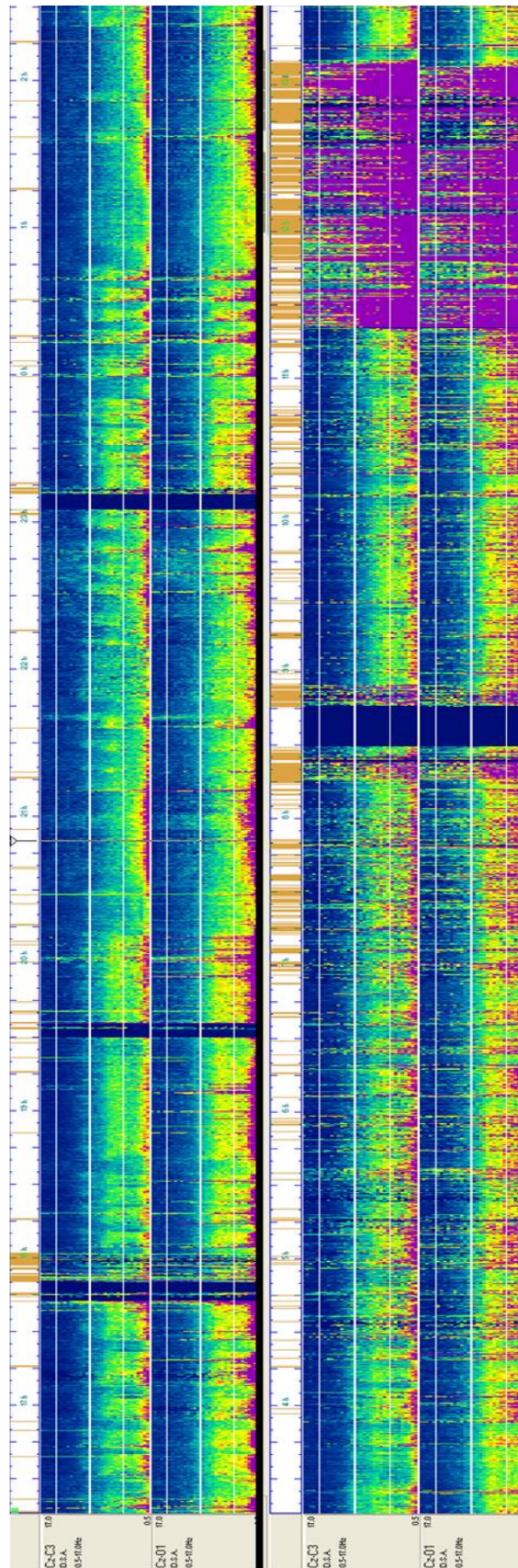


FIGURE 8.13 – Cartes temps-fréquence (EEG de 24h) du patient 4

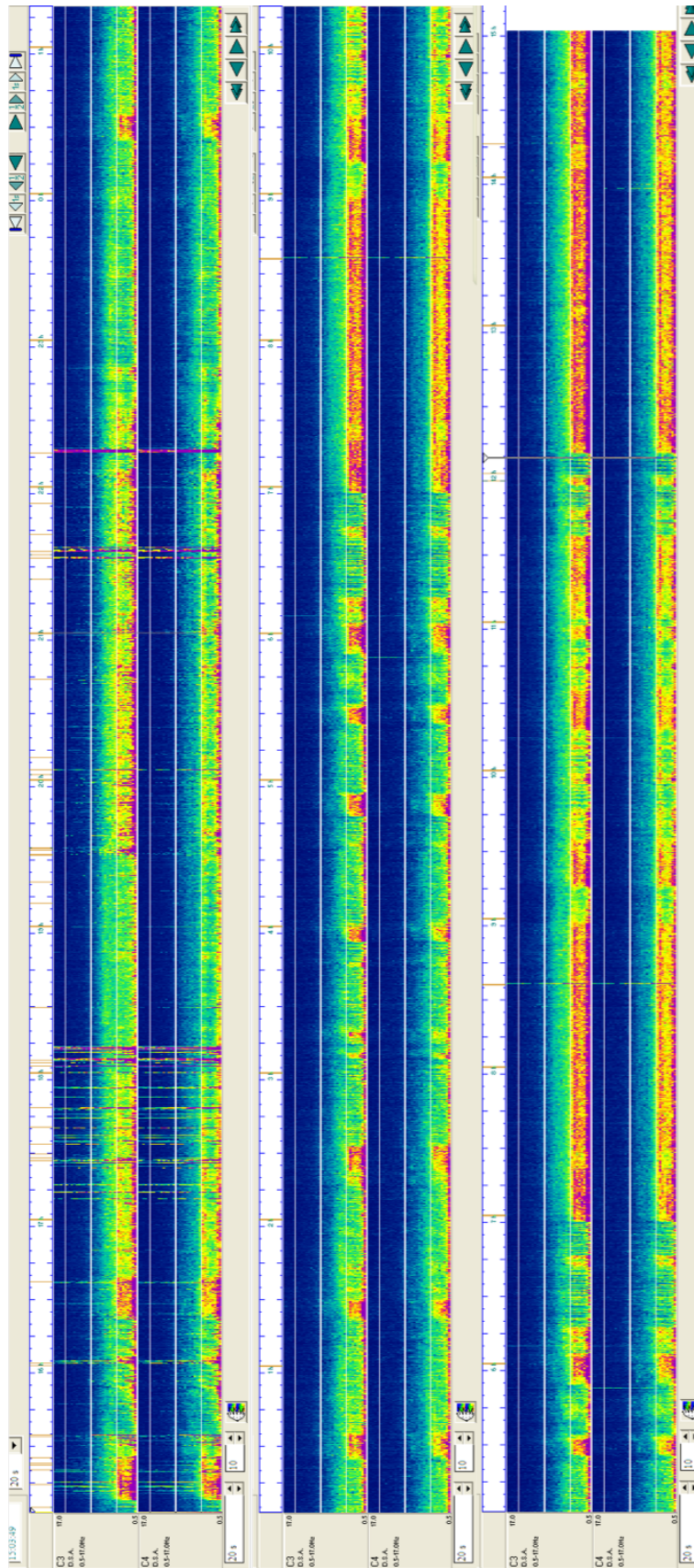


FIGURE 8.14 – Carte temps-fréquence (EEG de 24h) du patient 5

l'activité domine dans la bande de fréquence theta (4 Hz). De 15h à 19h30 l'activité ralenti progressivement du theta au delta. De 19h30 à 23h l'activité est plus instable entre 1 et 4 Hz.

Ce tracé est en faveur d'un **relatif maintien du cycle nyctéméral** chez un patient ECM. Ainsi l'activité corticale est plus lente la nuit (delta), évocatrice d'un sommeil lent entrecoupé de plusieurs éveil brefs (théta), et plus rapide le jour (théta). Toutefois **l'activité de veille reste franchement altérée** (rythme lent théta).

8.4.3 Patient 12

Il s'agit d'une femme âgée de 20 ans dont le score de Glasgow initial est de 6. Elle présente un syndrome des trépanés sur craniectomie droite, des contusions frontales droites et des lésions axonales diffuses. Le score CRS-R est de 9/23 à J58 post-TC. **L'EEG est réalisé à J46 post-TC chez une patiente à la limite entre ENR et ECM.**

Sur la carte temps-fréquence 8.15 sont reportés les signaux recueillis entre Cz et T4 (1er ligne) et Cz et C4 (2e ligne) de 9h45 à 20h10 (1er et 2e ligne), de 19h45 à 6h (3e (Cz-T4) et 4e (Cz-C4) lignes), et enfin de 5h45 à 9h10 (5e (Cz-T4) et 6e lignes (Cz-C4)). Le tracé est totalement monomorphe avec une activité corticale delta lente et très stable (autour de 1,5 Hz) durant les 24 heures d'enregistrement.

Ce tracé enregistré chez une patiente à la limite entre ENR et ECM est très altéré, proche d'un **tracé de coma** c'est à dire très lent (moins de 3 Hz) et à priori non réactif aux stimulations environnementales (nursing, mobilisation en kinésithérapie).

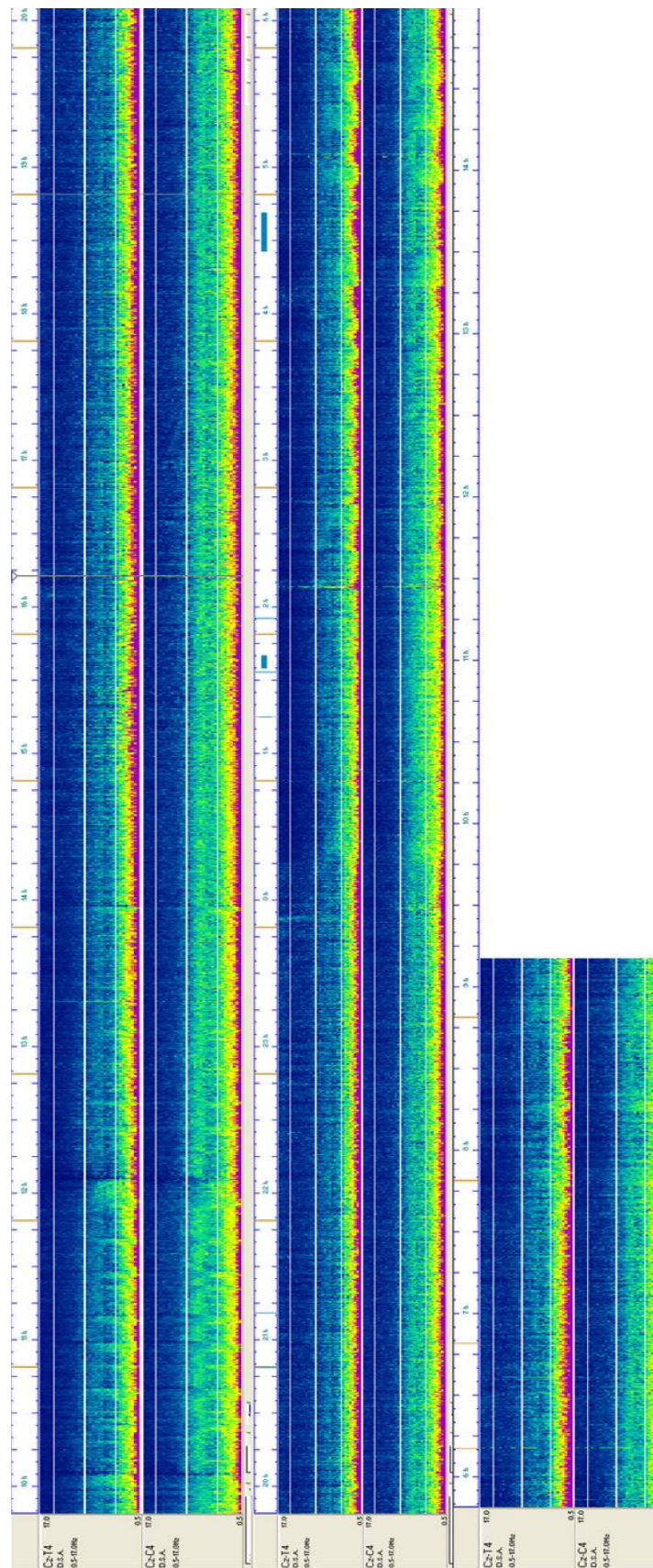


FIGURE 8.15 – Carte temps-fréquence (EEG de 24h) du patient 12

8.5 Comparaison entre HDI et métrique régionale de graphe à J30 : p valeurs

Les tableaux ci-dessous (8.16,8.17, 8.18, 8.19, 8.20, 8.21, 8.22) rapportent, à l'échelle du groupe (n=24), la valeur p (avant et après correction de Benjamini Hochberg) de la corrélation entre métrique régionale et HDI correspondant à J30.

rownames	pvalue-w	order	pvalue-H	starPH
eglob_precuneus_l_j30	.0006931	1	.0005556	-
eglob_hippocampus_l_j30	.005885	2	.0011111	-
eglob_temporal_pole_sup_l_j30	.0234181	3	.0016667	-
eglob_temporal_sup_r_j30	.0327169	4	.0022222	-
eglob_occipital_inf_r_j30	.0345364	5	.0027778	-
eglob_angular_l_j30	.045849	6	.0033333	-
eglob_temporal_pole_sup_r_j30	.0656632	7	.0038889	-
eglob_frontal_mid_orb_l_j30	.0676847	8	.0044444	-
eglob_paracentral_lobule_l_j30	.0846553	9	.005	-
eglob_frontal_inf_oper_r_j30	.0880823	10	.0055556	-
eglob_frontal_sup_orb_l_j30	.090956	11	.0061111	-
eglob_paracentral_lobule_r_j30	.0949301	12	.0066667	-
eglob_frontal_mid_r_j30	.1034879	13	.0072222	-
eglob_occipital_inf_l_j30	.1127728	14	.0077778	-
eglob_insula_r_j30	.1136922	15	.0083333	-
eglob_frontal_mid_l_j30	.1203673	16	.0088889	-
eglob_temporal_mid_l_j30	.1523045	17	.0094444	-
eglob_cingulum_ant_r_j30	.1548963	18	.01	-
eglob_occipital_sup_l_j30	.1659324	19	.0105556	-
eglob_temporal_mid_r_j30	.1672543	20	.0111111	-
eglob_cingulum_post_r_j30	.1687661	21	.0116667	-
eglob_heschl_r_j30	.1704941	22	.0122222	-
eglob parahippocampal_l_j30	.1753404	23	.0127778	-
eglob_frontal_sup_medial_l_j30	.1878714	24	.0133333	-
eglob_postcentral_r_j30	.1922164	25	.0138889	-
eglob_hippocampus_r_j30	.2012129	26	.0144444	-
eglob_precuneus_r_j30	.2141835	27	.015	-
eglob_fusiform_l_j30	.2150732	28	.0155556	-
eglob_cuneus_l_j30	.2172365	29	.0161111	-
eglob_frontal_inf_orb_r_j30	.2278137	30	.0166667	-
eglob_supranarginal_l_j30	.2279184	31	.0172222	-
eglob_frontal_sup_l_j30	.2376681	32	.0177778	-
eglob_putamen_l_j30	.2603212	33	.0183333	-
eglob_caudate_l_j30	.2843074	34	.0188889	-
eglob_frontal_med_orb_r_j30	.2843074	35	.0194444	-
eglob_parietal_sup_l_j30	.2985828	36	.02	-
eglob_parietal_sup_r_j30	.3135169	37	.0205556	-
eglob_olfactory_r_j30	.3256962	38	.0211111	-
eglob_occipital_mid_l_j30	.3422661	39	.0216667	-
eglob_supp_motor_area_l_j30	.3573741	40	.0222222	-
eglob_temporal_inf_l_j30	.3683205	41	.0227778	-
eglob_frontal_inf_orb_l_j30	.3683205	42	.0233333	-
eglob_rolandic_oper_r_j30	.3907867	43	.0238889	-
eglob_temporal_pole_mid_r_j30	.3929703	44	.0244444	-
eglob_frontal_inf_oper_l_j30	.414007	45	.025	-

FIGURE 8.16 – p valeurs des corrélations entre HDI et métrique régionale corres-

eglob_precentral_l_j30	.4211181	46	.0255556	-
eglob_occipital_mid_r_j30	.4526908	47	.0261111	-
eglob_frontal_sup_medial_r_j30	.4551697	48	.0266667	-
eglob_insula_l_j30	.4675725	49	.0272222	-
eglob_calcarine_r_j30	.4702804	50	.0277778	-
eglob_cingulum_post_l_j30	.4956882	51	.0283333	-
eglob_thalamus_l_j30	.5474226	52	.0288889	-
eglob_thalamus_r_j30	.5489588	53	.0294444	-
eglob_amygdala_l_j30	.5680825	54	.03	-
eglob_rolandic_oper_l_j30	.5764064	55	.0305556	-
eglob_rectus_r_j30	.5777155	56	.0311111	-
eglob_parietal_inf_r_j30	.5988604	57	.0316667	-
eglob_frontal_inf_tri_r_j30	.6017724	58	.0322222	-
eglob_frontal_mid_orb_r_j30	.6042935	59	.0327778	-
eglob_lingual_l_j30	.6074533	60	.0333333	-
eglob_supramarginal_r_j30	.6217515	61	.0338889	-
eglob parahippocampal_r_j30	.6449056	62	.0344444	-
eglob_heschl_l_j30	.6507456	63	.035	-
eglob_temporal_sup_l_j30	.6566057	64	.0355556	-
eglob_frontal_med_orb_l_j30	.6624854	65	.0361111	-
eglob_amygdala_r_j30	.6727541	66	.0366667	-
eglob_rectus_l_j30	.6802398	67	.0372222	-
eglob_postcentral_l_j30	.7041082	68	.0377778	-
eglob_frontal_sup_r_j30	.7101961	69	.0383333	-
eglob_pallidum_l_j30	.7253351	70	.0388889	-
eglob_temporal_inf_r_j30	.7313066	71	.0394444	-
eglob_cingulum_ant_l_j30	.7466975	72	.04	-
eglob_olfactory_l_j30	.8164459	73	.0405556	-
eglob_frontal_inf_tri_l_j30	.8164852	74	.0411111	-
eglob_frontal_sup_orb_r_j30	.8180938	75	.0416667	-
eglob_cuneus_r_j30	.8432914	76	.0422222	-
eglob_occipital_sup_r_j30	.847968	77	.0427778	-
eglob_cingulum_mid_r_j30	.8591176	78	.0433333	-
eglob_cingulum_mid_l_j30	.8622894	79	.0438889	-
eglob_fusiform_r_j30	.8861156	80	.0444444	-
eglob_pallidum_r_j30	.8877097	81	.045	-
eglob_temporal_pole_mid_l_j30	.8924943	82	.0455556	-
eglob_calcarine_l_j30	.9036932	83	.0461111	-
eglob angular_r_j30	.9179989	84	.0466667	-
eglob_lingual_r_j30	.9228917	85	.0472222	-
eglob_supp_motor_area_r_j30	.9276826	86	.0477778	-
eglob_caudate_r_j30	.9325073	87	.0483333	-
eglob_precentral_r_j30	.9389229	88	.0488889	-
eglob_putamen_r_j30	.9421321	89	.0494444	-
eglob_parietal_inf_l_j30	.9887366	90	.05	-

FIGURE 8.17 – p valeurs des corrélations entre HDI et métrique régionale corres-

eloc_supramarginal_r_j30	.0074581	1	.0005556	-
eloc_cuneus_r_j30	.0220856	2	.0011111	-
eloc_cuneus_l_j30	.0282495	3	.0016667	-
eloc_rolandic_oper_l_j30	.0303777	4	.0022222	-
eloc_precentral_l_j30	.0432812	5	.0027778	-
eloc parahippocampal_l_j30	.0455734	6	.0033333	-
eloc_precentral_r_j30	.0541465	7	.0038889	-
eloc_cingulum_ant_l_j30	.0564996	8	.0044444	-
eloc_insula_l_j30	.0831227	9	.005	-
eloc_cingulum_mid_r_j30	.0842286	10	.0055556	-
eloc_occipital_sup_l_j30	.0847367	11	.0061111	-
eloc_frontal_mid_orb_r_j30	.0998164	12	.0066667	-
eloc_lingual_l_j30	.1086632	13	.0072222	-
eloc_occipital_inf_r_j30	.1141193	14	.0077778	-
eloc_thalamus_l_j30	.1233613	15	.0083333	-
eloc_temporal_sup_r_j30	.1378533	16	.0088889	-
eloc_caudate_l_j30	.139787	17	.0094444	-
eloc_calcarine_r_j30	.1434652	18	.01	-
eloc_parietal_inf_l_j30	.1559974	19	.0105556	-
eloc_postcentral_r_j30	.1648655	20	.0111111	-
eloc_frontal_inf_oper_r_j30	.1708749	21	.0116667	-
eloc_cingulum_mid_l_j30	.1736765	22	.0122222	-

eloc_frontal_sup_orb_l_j30	.2083434	23	.0127778	-
eloc_frontal_inf_orb_l_j30	.2225219	24	.0133333	-
eloc_cingulum_post_r_j30	.2237202	25	.0138889	-

eloc_supp_motor_area_r_j30	.2329495	26	.0144444	-
eloc_cingulum_ant_r_j30	.2333686	27	.015	-
eloc_occipital_mid_r_j30	.2464531	28	.0155556	-
eloc_hippocampus_r_j30	.2544547	29	.0161111	-
eloc_putamen_r_j30	.2547071	30	.0166667	-

eloc_occipital_inf_l_j30	.2684588	31	.0172222	-
eloc_heschl_l_j30	.2805395	32	.0177778	-
eloc_frontal_mid_orb_l_j30	.2841746	33	.0183333	-
eloc_temporal_inf_r_j30	.3040025	34	.0188889	-
eloc_frontal_mid_l_j30	.3287034	35	.0194444	-

eloc_amygdala_r_j30	.3590147	36	.02	-
eloc_paracentral_lobule_l_j30	.3603346	37	.0205556	-
eloc_postcentral_l_j30	.3647212	38	.0211111	-
eloc_caudate_r_j30	.3723289	39	.0216667	-
eloc_paracentral_lobule_r_j30	.3894361	40	.0222222	-

eloc_frontal_med_orb_r_j30	.4176581	41	.0227778	-
eloc_lingual_r_j30	.4187404	42	.0233333	-
eloc_precuneus_l_j30	.4207676	43	.0238889	-
eloc_parietal_inf_r_j30	.4242683	44	.0244444	-
eloc_frontal_sup_medial_r_j30	.4339207	45	.025	-

eloc_precuneus_r_j30	.4342082	46	.0255556	-
eloc_temporal_pole_mid_l_j30	.445236	47	.0261111	-
eloc_temporal_mid_r_j30	.4731311	48	.0266667	-
eloc_temporal_pole_sup_l_j30	.4805593	49	.0272222	-
eloc_fusiform_l_j30	.4871433	50	.0277778	-

eloc_frontal_inf_oper_l_j30	.5281176	51	.0283333	-
eloc parahippocampal_r_j30	.5455582	52	.0288889	-
eloc_cingulum_post_l_j30	.5543296	53	.0294444	-
eloc_parietal_sup_l_j30	.5692608	54	.03	-
eloc_temporal_pole_mid_r_j30	.611451	55	.0305556	-

eloc_frontal_sup_medial_l_j30	.6160901	56	.0311111	-
eloc_frontal_inf_tri_r_j30	.6165988	57	.0316667	-
eloc_rolandic_oper_r_j30	.6411171	58	.0322222	-
eloc_frontal_inf_tri_l_j30	.6430858	59	.0327778	-
eloc_olfactory_l_j30	.6474639	60	.0333333	-

eloc_supp_motor_area_l_j30	.6748441	61	.0338889	-
eloc_pallidum_l_j30	.6821344	62	.0344444	-
eloc_frontal_sup_r_j30	.6834998	63	.035	-
eloc_temporal_inf_l_j30	.6876225	64	.0355556	-
eloc_temporal_sup_l_j30	.7021229	65	.0361111	-

eloc_frontal_inf_orb_r_j30	.7036766	66	.0366667	-
eloc_rectus_l_j30	.7118934	67	.0372222	-
eloc_rectus_r_j30	.7343779	68	.0377778	-
eloc_thalamus_r_j30	.7587326	69	.0383333	-
eloc_frontal_mid_r_j30	.7607106	70	.0388889	-

eloc_amygdala_l_j30	.7652925	71	.0394444	-
eloc_putamen_l_j30	.7835513	72	.04	-
eloc Angular_r_j30	.7871299	73	.0405556	-

FIGURE 8.19 – p valeurs des corrélations entre HDI et métrique régionale corres-

eloc_olfactory_r_j30	.8172714	74	.0411111	-
eloc_temporal_mid_l_j30	.8332863	75	.0416667	-

eloc_insula_r_j30	.834946	76	.0422222	-
eloc_angular_l_j30	.8363083	77	.0427778	-
eloc_supramarginal_l_j30	.8430215	78	.0433333	-
eloc_calcarine_l_j30	.8613439	79	.0438889	-
eloc_hippocampus_l_j30	.8809497	80	.0444444	-

eloc_temporal_pole_sup_r_j30	.9034992	81	.045	-
eloc_occipital_sup_r_j30	.9197987	82	.0455556	-
eloc_occipital_mid_l_j30	.9284264	83	.0461111	-
eloc_frontal_med_orb_l_j30	.9307536	84	.0466667	-
eloc_pallidum_r_j30	.9383993	85	.0472222	-

eloc_frontal_sup_l_j30	.9662182	86	.0477778	-
eloc_heschl_r_j30	.9692055	87	.0483333	-
eloc_frontal_sup_orb_r_j30	.9797017	88	.0488889	-
eloc_parietal_sup_r_j30	.9855188	89	.0494444	-
eloc_fusiform_r_j30	.9983702	90	.05	-

rownames	pvalue-w	order	pvalue-H	starPH
bc_rectus_r_j30	.0162327	1	.0005556	-
bc_heschl_l_j30	.0275721	2	.0011111	-
bc_frontal_inf_oper_l_j30	.0508339	3	.0016667	-
bc_temporal_pole_sup_l_j30	.0508916	4	.0022222	-
bc parahippocampal_l_j30	.0510365	5	.0027778	-
bc_cingulum_post_r_j30	.0551308	6	.0033333	-
bc_temporal_pole_sup_r_j30	.0663935	7	.0038889	-
bc_occipital_sup_r_j30	.0720057	8	.0044444	-
bc_temporal_sup_r_j30	.0806613	9	.005	-
bc_frontal_med_orb_r_j30	.0911316	10	.0055556	-
bc_precentral_r_j30	.1292804	11	.0061111	-
bc_anygdala_r_j30	.1471678	12	.0066667	-
bc_hippocampus_l_j30	.1660942	13	.0072222	-
bc_caudate_l_j30	.186202	14	.0077778	-
bc_cuneus_r_j30	.1908609	15	.0083333	-
bc_frontal_sup_orb_r_j30	.2081753	16	.0088889	-
bc_frontal_sup_l_j30	.210281	17	.0094444	-
bc_caudate_r_j30	.228633	18	.01	-
bc_cingulum_post_l_j30	.2454283	19	.0105556	-
bc_fusiform_l_j30	.2560743	20	.0111111	-
bc_frontal_sup_medial_r_j30	.2622175	21	.0116667	-
bc_lingual_r_j30	.2676335	22	.0122222	-
bc_thalamus_r_j30	.2729669	23	.0127778	-
bc_parietal_inf_r_j30	.2778625	24	.0133333	-
bc_temporal_mid_r_j30	.2834664	25	.0138889	-
bc_temporal_sup_l_j30	.2910138	26	.0144444	-
bc_rectus_l_j30	.2954453	27	.015	-
bc_supp_motor_area_l_j30	.333212	28	.0155556	-
bc_parietal_inf_l_j30	.3379176	29	.0161111	-
bc_putamen_l_j30	.3678957	30	.0166667	-
bc_rolandic_oper_l_j30	.3700225	31	.0172222	-
bc_parietal_sup_l_j30	.3761568	32	.0177778	-
bc_frontal_inf_tri_r_j30	.3841205	33	.0183333	-
bc_frontal_inf_tri_l_j30	.4000999	34	.0188889	-
bc_calcarine_r_j30	.4140933	35	.0194444	-
bc_frontal_mid_orb_r_j30	.414694	36	.02	-
bc_postcentral_l_j30	.4225049	37	.0205556	-
bc_rolandic_oper_r_j30	.4234008	38	.0211111	-
bc_parietal_sup_r_j30	.4258955	39	.0216667	-
bc_occipital_inf_l_j30	.4354425	40	.0222222	-
bc_paracentral_lobule_l_j30	.4392844	41	.0227778	-
bc_calcarine_l_j30	.4425766	42	.0233333	-
bc_lingual_l_j30	.4575567	43	.0238889	-
bc_temporal_inf_r_j30	.4576522	44	.0244444	-
bc_cingulum_ant_l_j30	.4617926	45	.025	-

FIGURE 8.21 – p valeurs des corrélations entre HDI et métrique régionale corres-

bc_supramarginal_l_j30	.4722321	46	.0255556	-
bc_occipital_inf_r_j30	.4774092	47	.0261111	-
bc_cingulum_ant_r_j30	.4803459	48	.0266667	-
bc_occipital_sup_l_j30	.4833625	49	.0272222	-
bc_frontal_mid_l_j30	.4866896	50	.0277778	-
bc_temporal_inf_l_j30	.4931931	51	.0283333	-
bc_pallidum_r_j30	.5087461	52	.0288889	-
bc_postcentral_r_j30	.5188371	53	.0294444	-
bc parahippocampal_r_j30	.5430187	54	.03	-
bc_cingulum_mid_l_j30	.5458869	55	.0305556	-
bc_insula_l_j30	.557068	56	.0311111	-
bc_amygdala_l_j30	.5690027	57	.0316667	-
bc_insula_r_j30	.5763667	58	.0322222	-
bc_precentral_l_j30	.5873417	59	.0327778	-
bc_supramarginal_r_j30	.5903509	60	.0333333	-
bc_frontal_mid_orb_l_j30	.6071386	61	.0338889	-
bc_hippocampus_r_j30	.6116208	62	.0344444	-
bc_temporal_pole_mid_l_j30	.6469592	63	.035	-
bc angular_l_j30	.6581413	64	.0355556	-
bc_temporal_mid_l_j30	.6610941	65	.0361111	-
bc angular_r_j30	.6756618	66	.0366667	-
bc_olfactory_r_j30	.6759313	67	.0372222	-
bc_temporal_pole_mid_r_j30	.6794893	68	.0377778	-
bc_putamen_r_j30	.7029323	69	.0383333	-
bc_cingulum_mid_r_j30	.7201858	70	.0388889	-
bc_cuneus_l_j30	.7265627	71	.0394444	-
bc_precuneus_l_j30	.7374675	72	.04	-
bc_heschl_r_j30	.7461375	73	.0405556	-
bc_occipital_mid_l_j30	.7498649	74	.0411111	-
bc_frontal_sup_orb_l_j30	.7604872	75	.0416667	-
bc_fusiform_r_j30	.7664565	76	.0422222	-
bc_frontal_med_orb_l_j30	.8086882	77	.0427778	-
bc_frontal_inf_oper_r_j30	.813348	78	.0433333	-
bc_frontal_inf_orb_l_j30	.8273758	79	.0438889	-
bc_frontal_sup_r_j30	.841372	80	.0444444	-
bc_frontal_mid_r_j30	.8740144	81	.045	-
bc_frontal_inf_orb_r_j30	.8762932	82	.0455556	-
bc_olfactory_l_j30	.8811048	83	.0461111	-
bc_pallidum_l_j30	.9387899	84	.0466667	-
bc_frontal_sup_medial_l_j30	.9547802	85	.0472222	-
bc_paracentral_lobule_r_j30	.9580073	86	.0477778	-
bc_thalamus_l_j30	.9741401	87	.0483333	-
bc_supp_motor_area_r_j30	.9771959	88	.0488889	-
bc_occipital_mid_r_j30	.9902258	89	.0494444	-
bc_precuneus_r_j30	.9902648	90	.05	-

FIGURE 8.22 – p valeurs des corrélations entre HDI et métrique régionale corres-

Bibliographie

- Sophie Achard and Ed Bullmore. Efficiency and cost of economical brain functional networks. *PLoS Comput Biol*, 3(2) :e17, 2007.
- Sophie Achard, Raymond Salvador, Brandon Whitcer, John Suckling, and Ed Bullmore. A resilient, low-frequency, small-world human brain functional network with highly connected association cortical hubs. *The Journal of Neuroscience*, 26(1) : 63–72, January 2006. ISSN 0270-6474, 1529-2401. doi : 10.1523/JNEUROSCI.3874-05.2006. URL <http://www.jneurosci.org/content/26/1/63>. 00831.
- Sophie Achard, Chantal Delon-Martin, Petra E. Vértes, Félix Renard, Maleka Schenck, Francis Schneider, Christian Heinrich, Stéphane Kremer, and Edward T. Bullmore. Hubs of brain functional networks are radically reorganized in comatose patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, page 201208933, November 2012. ISSN 0027-8424, 1091-6490. doi : 10.1073/pnas.1208933109. URL <http://www.pnas.org/content/early/2012/11/21/1208933109>. PMID : 23185007.
- Hannelore Aerts, Wim Fias, Karen Caeyenberghs, and Daniele Marinazzo. Brain networks under attack : robustness properties and the impact of lesions. *Brain*, 139(12) :3063–3083, 2016.
- Matt Aldag, Regina C Armstrong, Faris Bandak, Patrick SF Bellgowan, Timothy Bentley, Sean Biggerstaff, Katrina Caravelli, Joan Cmarik, Alicia Crowder, Thomas J DeGraba, et al. The biological basis of chronic traumatic encephalopathy following blast injury : a literature review. *Journal of neurotrauma*, 34(S1) :S–26, 2017.
- Robert W Alexander et al. Use of pixyl software analysis of brain mri (with and without contrast) as valuable metric in clinical trial tracking in study of multiple sclerosis (ms) and related neurodegenerative processes. *Clinical Trials in Degenerative Diseases*, 2(1) :1, 2017.
- Aaron Alexander-Bloch, Renaud Lambiotte, Ben Roberts, Jay Giedd, Nitin Gogtay, and Ed Bullmore. The discovery of population differences in network community structure : new methods and applications to brain functional networks in schizophrenia. *Neuroimage*, 59(4) :3889–3900, 2012.
- Pedro Nascimento Alves, Chris Foulon, Vyacheslav Karolis, Danilo Bzdok, Daniel S Margulies, Emmanuelle Volle, and Michel Thiebaut de Schotten. An improved

- neuroanatomical model of the default-mode network reconciles previous neuroimaging and neuropathological findings. *Communications biology*, 2(1) :1–14, 2019.
- Brain Injury-Interdisciplinary Special Interest Group Disorders of Consciousness Task Force American Congress of Rehabilitation Medicine, R. T. Seel, M. Sherer, J. Whyte, D. I. Katz, J. T. Giacino, A. M. Rosenbaum, F. M. Hammond, K. Kalmár, T. L. Pape, R. Zafonte, R. C. Biester, D. Kaelin, J. Kean, and N. Zasler. Assessment scales for disorders of consciousness : evidence-based recommendations for clinical practice and research. *Arch Phys Med Rehabil*, 91(12) :1795–813, 2010. ISSN 1532-821X (Electronic) 0003-9993 (Linking). doi : 10.1016/j.apmr.2010.07.218. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21112421>.
- Nada Andelic, Erik Bautz-Holter, Pal Ronning, Kjell Olafsen, Solrun Sigurdardottir, Anne-Kristine Schanke, Unni Sveen, Sveinung Tornas, Maria Sandhaug, and Cecilie Roe. Does an early onset and continuous chain of rehabilitation improve the long-term functional outcome of patients with severe traumatic brain injury? *Journal of neurotrauma*, 29(1) :66–74, 2012.
- Nathalie Andre-Obadia, Julie Zyss, Martine Gavaret, Jean-Pascal Lefaucheur, Eric Azabou, Sebastien Boulogne, Jean-Michel Guerit, Aileen Mcgonigal, Philippe Merle, Veronique Mutschler, et al. Recommendations for the use of electroencephalography and evoked potentials in comatose patients. *Neurophysiologie clinique*, 48(3) :143–169, 2018.
- Hisse Arnts, Willemijn S van Erp, Jan CM Lavrijsen, Simon van Gaal, Henk J Groenewegen, and Pepijn van den Munckhof. On the pathophysiology and treatment of akinetic mutism. *Neuroscience and Biobehavioral Reviews*, 112 :270–278, 2020.
- Anat Arzi, Liron Rozenkrantz, Lior Gorodisky, Danit Rozenkrantz, Yael Holtzman, Aharon Ravia, Tristan A Bekinschtein, Tatyana Galperin, Ben-Zion Krimchansky, Gal Cohen, et al. Olfactory sniffing signals consciousness in unresponsive patients with brain injuries. *Nature*, 581(7809) :428–433, 2020.
- John Ashburner. A fast diffeomorphic image registration algorithm. *Neuroimage*, 38(1) :95–113, 2007.
- Eric Azabou, Benjamin Rohaut, Nicholas Heming, Eric Magalhaes, Régine Morizot-Koutlidis, Stanislas Kandelman, Jeremy Allary, Guy Moneger, Andrea Polito, Virginie Maxime, et al. Early impairment of intracranial conduction time predicts mortality in deeply sedated critically ill patients : a prospective observational pilot study. *Annals of intensive care*, 7(1) :63, 2017.
- Albert-László Barabási and Réka Albert. Emergence of scaling in random networks. *science*, 286(5439) :509–512, 1999.
- J. C. Bardin, J. J. Fins, D. I. Katz, J. Hersh, L. A. Heier, K. Tabelow, J. P. Dyke, D. J. Ballon, N. D. Schiff, and H. U. Voss. Dissociations between behavioural and functional magnetic resonance imaging-based evaluations of cognitive function after brain injury. *Brain*, 134(Pt 3) :769–82, 2011. ISSN 1460-2156 (Electronic)

- 0006-8950 (Linking). doi : 10.1093/brain/awr005. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21354974>.
- Caroline Baret, Élodie Cretin, Damien Gabriel, Lionel Pazart, Serge Daneault, and Régis Aubry. Incertitudes concernant l'état de conscience des personnes en état végétatif : conséquences chez les proches et les soignants. *Jusqua la mort accompagner la vie*, (4) :93–110, 2012.
- Alain Barrat, Marc Barthelemy, Romualdo Pastor-Satorras, and Alessandro Vespignani. The architecture of complex weighted networks. *Proceedings of the national academy of sciences*, 101(11) :3747–3752, 2004.
- Pablo Barttfeld, Lynn Uhrig, Jacobo D Sitt, Mariano Sigman, Béchir Jarraya, and Stanislas Dehaene. Signature of consciousness in the dynamics of resting-state brain activity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(3) :887–892, 2015.
- Rachel Anne Bernier, Arnab Roy, Umesh Meyyappan Venkatesan, Emily C Grossner, Einat K Brenner, and Frank Gerard Hillary. Dedifferentiation does not account for hyperconnectivity after traumatic brain injury. *Frontiers in neurology*, 8 :297, 2017.
- Paula C Bickford, Antwoine Flowers, and Bethany Grimmig. Aging leads to altered microglial function that reduces brain resiliency increasing vulnerability to neurodegenerative diseases. *Experimental gerontology*, 94 :4–8, 2017.
- Rasmus M Birn, Erin K Molloy, Rémi Patriat, Taurean Parker, Timothy B Meier, Gregory R Kirk, Veena A Nair, M Elizabeth Meyerand, and Vivek Prabhakaran. The effect of scan length on the reliability of resting-state fmri connectivity estimates. *Neuroimage*, 83 :550–558, 2013.
- Hal Blumenfeld, Kelly A McNally, Susan D Vanderhill, A LeBron Paige, Richard Chung, Kathryn Davis, Andrew D Norden, Rik Stokking, Colin Studholme, Edward J Novotny Jr, et al. Positive and negative network correlations in temporal lobe epilepsy. *Cerebral cortex*, 14(8) :892–902, 2004.
- Yelena G Bodien, Cecilia A Carlowicz, Camille Chatelle, and Joseph T Giacino. Sensitivity and specificity of the coma recovery scale–revised total score in detection of conscious awareness. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 97 (3) :490–492, 2016.
- Yelena G Bodien, Camille Chatelle, and Brian L Edlow. Functional networks in disorders of consciousness. In *Seminars in neurology*, volume 37, page 485. NIH Public Access, 2017.
- M. Boly, M. I. Garrido, O. Gosseries, M. A. Bruno, P. Boveroux, C. Schnakers, M. Massimini, V. Litvak, S. Laureys, and K. Friston. Preserved feedforward but impaired top-down processes in the vegetative state. *Science*, 332(6031) :858–62, 2011. ISSN 1095-9203 (Electronic) 0036-8075 (Linking). doi : 10.1126/science.1202043. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21566197>.

- Martin N Bomalaski, Edward S Claffin, Whitney Townsend, and Mark D Peterson. Zolpidem for the treatment of neurologic disorders : a systematic review. *Jama Neurology*, 74(9) :1130–1139, 2017.
- Valerie Bonnelle, Timothy E Ham, Robert Leech, Kirsi M Kinnunen, Mitul A Mehta, Richard J Greenwood, and David J Sharp. Saliency network integrity predicts default mode network function after traumatic brain injury. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 109(12) :4690–4695, 2012.
- C. Brefel-Courbon, P. Payoux, F. Ory, A. Sommet, T. Slaoui, G. Raboyeau, B. Lemesle, M. Puel, J. L. Montastruc, J. F. Demonet, and D. Cardebat. Clinical and imaging evidence of zolpidem effect in hypoxic encephalopathy. *Ann Neurol*, 62(1) :102–5, 2007. ISSN 0364-5134 (Print) 0364-5134 (Linking). doi : 10.1002/ana.21110. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17357126>.
- Molly G Bright, Christopher R Tench, and Kevin Murphy. Potential pitfalls when denoising resting state fmri data using nuisance regression. *Neuroimage*, 154 : 159–168, 2017.
- Korbinian Brodmann. *Vergleichende Lokalisationslehre der Grosshirnrinde in ihren Prinzipien dargestellt auf Grund des Zellenbaues*. Barth, 1909.
- Marie-Aurélié Bruno, Audrey Vanhauzenhuysse, Caroline Schnakers, Mélanie Boly, Olivia Gosseries, Athena Demertzi, Steve Majerus, Gustave Moonen, Roland Hustinx, and Steven Laureys. Visual fixation in the vegetative state : an observational case series pet study. *BMC neurology*, 10(1) :35, 2010.
- Randy L Buckner, Jessica R Andrews-Hanna, and Daniel L Schacter. The brain’s default network : anatomy, function, and relevance to disease. 2008.
- Ed Bullmore and Olaf Sporns. Complex brain networks : graph theoretical analysis of structural and functional systems. *Nature Reviews Neuroscience*, 10(3) :186–198, March 2009. ISSN 1471-003X. doi : 10.1038/nrn2575. URL <http://www.nature.com/nrn/journal/v10/n3/full/nrn2575.html>. 01680.
- Joshua E Burda, Alexander M Bernstein, and Michael V Sofroniew. Astrocyte roles in traumatic brain injury. *Experimental neurology*, 275 :305–315, 2016.
- E Bérard, M Chougrani, and F Tasseau. An evaluation of a post-acute rehabilitation unit after five years of operations. *Annals of physical and rehabilitation medicine*, 53(8) :457–473, 2010.
- Alberto Cacciola, Antonino Naro, Demetrio Milardi, Alessia Bramanti, Leonardo Malatucca, Maurizio Spitaleri, Antonino Leo, Alessandro Muscoloni, Carlo Vittorio Cannistraci, Placido Bramanti, et al. Functional brain network topology discriminates between patients with minimally conscious state and unresponsive wakefulness syndrome. *Journal of clinical medicine*, 8(3) :306, 2019.
- K. Caeyenberghs, H. Verhelst, A. Clemente, and P. H. Wilson. Mapping the functional connectome in traumatic brain injury : What can graph metrics

- tell us? *Neuroimage*, 2016. ISSN 1095-9572 (Electronic) 1053-8119 (Linking). doi : 10.1016/j.neuroimage.2016.12.003. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27919750>.
- Michael S Cardwell. Locked-in syndrome. *Texas medicine*, 109(2) :e1–e1, 2013.
- Alexandre Carpentier, Damien Galanaud, Louis Puybasset, Jean-Charles Muller, Thomas Lescot, Anne-Laure Boch, Valentin Riedl, Philippe Cornu, Pierre Coriat, Didier Dormont, et al. Early morphologic and spectroscopic magnetic resonance in severe traumatic brain injuries can detect “invisible brain stem damage” and predict “vegetative states”. *Journal of neurotrauma*, 23(5) :674–685, 2006.
- S. Casarotto, A. Comanducci, M. Rosanova, S. Sarasso, M. Fecchio, M. Napolitani, A. Pigorini, G. Casali A, P. D. Trimarchi, M. Boly, O. Gosseries, O. Bardard, F. Curto, C. Landi, M. Mariotti, G. Devalle, S. Laureys, G. Tononi, and M. Massimini. Stratification of unresponsive patients by an independently validated index of brain complexity. *Ann Neurol*, 80(5) :718–729, 2016. ISSN 1531-8249 (Electronic) 0364-5134 (Linking). doi : 10.1002/ana.24779. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27717082>.
- Carlo Cavaliere, Sivayini Kandeepan, Marco Aiello, Demetrius Ribeiro de Paula, Rocco Marchitelli, Salvatore Fiorenza, Mario Orsini, Luigi Trojano, Orsola Massotta, Keith St Lawrence, et al. Multimodal neuroimaging approach to variability of functional connectivity in disorders of consciousness : a pet/mri pilot study. *Frontiers in neurology*, 9 :861, 2018.
- Marianna Cavinato, Clara Genna, Emanuela Formaggio, Caterina Gregorio, Silvia F Storti, Paolo Manganotti, Emanuela Casanova, Roberto Piperno, and Francesco Piccione. Behavioural and electrophysiological effects of tdcS to prefrontal cortex in patients with disorders of consciousness. *Clinical Neurophysiology*, 130(2) : 231–238, 2019.
- C. Chang, D. A. Leopold, M. L. Scholvinck, H. Mandelkow, D. Picchioni, X. Liu, F. Q. Ye, J. N. Turchi, and J. H. Duyn. Tracking brain arousal fluctuations with fmri. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 113(16) :4518–23, 2016. ISSN 1091-6490 (Electronic) 0027-8424 (Linking). doi : 10.1073/pnas.1520613113. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27051064>.
- Shanshan Chen, Xinhuai Wu, Lubin Wang, Yituo Wang, Bing Wu, Mingmei Ge, Zhan Xu, B Douglas Ward, Shi-Jiang Li, Xiaolin Liu, et al. Disrupted interactions between arousal and cortical awareness networks in mcs and vs/uws patients : evidence from resting-state functional imaging connectivity. *Neuroscience*, 382 : 115–124, 2018.
- Zhen Chen, Yanhui Yang, Ge Chen, and Maobin Wang. Impact of ventriculoperitoneal shunting on chronic normal pressure hydrocephalus in consciousness rehabilitation. *Journal of rehabilitation medicine*, 46(9) :876–881, 2014.

- S. Chennu and T. A. Bekinschtein. Arousal modulates auditory attention and awareness : insights from sleep, sedation, and disorders of consciousness. *Front Psychol*, 3 :65, 2012. ISSN 1664-1078 (Electronic) 1664-1078 (Linking). doi : 10.3389/fpsyg.2012.00065. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22403565>.
- J. Claassen, K. Doyle, A. Matory, C. Couch, K. M. Burger, A. Velazquez, J. U. Okonkwo, J. R. King, S. Park, S. Agarwal, D. Roh, M. Megjhani, A. Eliseyev, E. S. Connolly, and B. Rohaut. Detection of brain activation in unresponsive patients with acute brain injury. *N Engl J Med*, 380(26) :2497–2505, 2019. ISSN 1533-4406 (Electronic) 0028-4793 (Linking). doi : 10.1056/NEJMoa1812757. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31242361>.
- F Cohadon and E Richer. Deep cerebral stimulation in patients with post-traumatic vegetative state. 25 cases. *Neuro-chirurgie*, 39(5) :281–292, 1993.
- Michael W Cole, Sudhir Pathak, and Walter Schneider. Identifying the brain’s most globally connected regions. *Neuroimage*, 49(4) :3132–3148, 2010.
- Martin R Coleman, Matthew H Davis, Jennifer M Rodd, Tracy Robson, A Ali, Adrian M Owen, and John D Pickard. Towards the routine use of brain imaging to aid the clinical diagnosis of disorders of consciousness. *Brain*, 132(9) :2541–2552, 2009.
- Martina Corazzol, Guillaume Lio, Arthur Lefevre, Gianluca Deiana, Laurence Tell, Nathalie André-Obadia, Pierre Bourdillon, Marc Guenot, Michel Desmurget, Jacques Luauté, et al. Restoring consciousness with vagus nerve stimulation. *Current Biology*, 27(18) :R994–R996, 2017.
- Steven C Cramer, Mriganka Sur, Bruce H Dobkin, Charles O’Brien, Terence D Sanger, John Q Trojanowski, Judith M Rumsey, Ramona Hicks, Judy Cameron, Dao-fen Chen, et al. Harnessing neuroplasticity for clinical applications. *Brain*, 134 (6) :1591–1609, 2011.
- Julia Sophia Crone, Andrea Soddu, Yvonne Höller, Audrey Vanhauzenhuyse, Matthias Schurz, Jürgen Bergmann, Elisabeth Schmid, Eugen Trinkla, Steven Laureys, and Martin Kronbichler. Altered network properties of the fronto-parietal network and the thalamus in impaired consciousness. *NeuroImage : Clinical*, 4 :240–248, 2014.
- Julia Sophia Crone, Evan Scott Lutkenhoff, Branden Joseph Bio, Steven Laureys, and Martin Max Monti. Testing proposed neuronal models of effective connectivity within the cortico-basal ganglia-thalamo-cortical loop during loss of consciousness. *Cerebral Cortex*, 27(4) :2727–2738, 2017.
- Nicolas A Crossley, Andrea Mechelli, Jessica Scott, Francesco Carletti, Peter T Fox, Philip McGuire, and Edward T Bullmore. The hubs of the human connectome are generally implicated in the anatomy of brain disorders. *Brain*, 137(8) :2382–2395, 2014.

- Damian Cruse, Srivas Chennu, Davinia Fernández-Espejo, William L Payne, G Bryan Young, and Adrian M Owen. Detecting awareness in the vegetative state : electroencephalographic evidence for attempted movements to command. *PLoS One*, 7(11) :e49933, 2012.
- Farr A Curlin, Chinyere Nwodim, Jennifer L Vance, Marshall H Chin, and John D Lantos. To die, to sleep : Us physicians' religious and other objections to physician-assisted suicide, terminal sedation, and withdrawal of life support. *American Journal of Hospice and Palliative Medicine*®, 25(2) :112–120, 2008.
- Jessica S Damoiseaux, SARB Rombouts, Frederik Barkhof, Philip Scheltens, Cornelis J Stam, Stephen M Smith, and Christian F Beckmann. Consistent resting-state networks across healthy subjects. *Proceedings of the national academy of sciences*, 103(37) :13848–13853, 2006.
- S. Dehaene and J. P. Changeux. Experimental and theoretical approaches to conscious processing. *Neuron*, 70(2) :200–27, 2011a. ISSN 1097-4199 (Electronic) 0896-6273 (Linking). doi : 10.1016/j.neuron.2011.03.018. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21521609>.
- S. Dehaene, C. Sergent, and J. P. Changeux. A neuronal network model linking subjective reports and objective physiological data during conscious perception. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 100(14) :8520–5, 2003. ISSN 0027-8424 (Print) 0027-8424 (Linking). doi : 10.1073/pnas.1332574100. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12829797>.
- Stanislas Dehaene and Jean-Pierre Changeux. Experimental and theoretical approaches to conscious processing. *Neuron*, 70(2) :200–227, 2011b.
- Renata Del Giudice, Julia Lechinger, Malgorzata Wislowska, Dominik PJ Heib, Kerstin Hoedlmoser, and Manuel Schabus. Oscillatory brain responses to own names uttered by unfamiliar and familiar voices. *Brain research*, 1591 :63–73, 2014.
- A. Demertzi, G. Antonopoulos, L. Heine, H. U. Voss, J. S. Crone, C. de Los Angeles, M. A. Bahri, C. Di Perri, A. Vanhaudenhuyse, V. Charland-Verville, M. Kronbichler, E. Trinka, C. Phillips, F. Gomez, L. Tshibanda, A. Soddu, N. D. Schiff, S. Whitfield-Gabrieli, and S. Laureys. Intrinsic functional connectivity differentiates minimally conscious from unresponsive patients. *Brain*, 138(Pt 9) :2619–31, 2015. ISSN 1460-2156 (Electronic) 0006-8950 (Linking). doi : 10.1093/brain/awv169. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26117367>.
- Athena Demertzi, Francisco Gomez, Julia Sophia Crone, Audrey Vanhaudenhuyse, Luaba Tshibanda, Quentin Noirhomme, Marie Thonnard, Vanessa Charland-Verville, Murielle Kirsch, Steven Laureys, et al. Multiple fmri system-level baseline connectivity is disrupted in patients with consciousness alterations. *Cortex*, 52 : 35–46, 2014.

- Athena Demertzi, Enzo Tagliazucchi, Stanislas Dehaene, Gustavo Deco, Pablo Barttfeld, Federico Raimondo, Charlotte Martial, Davinia Fernández-Espejo, Benjamin Rohaut, HU Voss, et al. Human consciousness is supported by dynamic complex patterns of brain signal coordination. *Science advances*, 5(2) :eaat7603, 2019.
- Emily L Dennis, David Baron, Brenda Bartnik-Olson, Karen Caeyenberghs, Carrie Esopenko, Frank G Hillary, Kimbra Kenney, Inga K Koerte, Alexander P Lin, Andrew R Mayer, et al. Enigma brain injury : Framework, challenges, and opportunities. *Human brain mapping*, 2020.
- C. Di Perri, M. A. Bahri, E. Amico, A. Thibaut, L. Heine, G. Antonopoulos, V. Charland-Verville, S. Wannez, F. Gomez, R. Hustinx, L. Tshibanda, A. Demertzi, A. Soddu, and S. Laureys. Neural correlates of consciousness in patients who have emerged from a minimally conscious state : a cross-sectional multimodal imaging study. *Lancet Neurol*, 15(8) :830–842, 2016. ISSN 1474-4465 (Electronic) 1474-4422 (Linking). doi : 10.1016/S1474-4422(16)00111-3. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27131917>.
- Carol Di Perri, Stefano Bastianello, Andreas J Bartsch, Caterina Pistarini, Giorgio Maggioni, Lorenzo Magrassi, Roberto Imberti, Anna Pichiecchio, Paolo Vitali, Steven Laureys, et al. Limbic hyperconnectivity in the vegetative state. *Neurology*, 81(16) :1417–1424, 2013.
- C. Duclos, M. Dumont, C. Arbour, J. Paquet, H. Blais, D. K. Menon, L. De Beaumont, F. Bernard, and N. Gosselin. Parallel recovery of consciousness and sleep in acute traumatic brain injury. *Neurology*, 88(3) :268–275, 2017a. ISSN 1526-632X (Electronic) 0028-3878 (Linking). doi : 10.1212/WNL.0000000000003508. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28003503>.
- Catherine Duclos, Marie Dumont, Caroline Arbour, Jean Paquet, H el ene Blais, David K Menon, Louis De Beaumont, Francis Bernard, and Nadia Gosselin. Parallel recovery of consciousness and sleep in acute traumatic brain injury. *Neurology*, 88(3) :268–275, 2017b.
- Catherine Duclos, Marie Dumont, Jean Paquet, H el ene Blais, Solenne Van der Maren, David K Menon, Francis Bernard, and Nadia Gosselin. Sleep-wake disturbances in hospitalized patients with traumatic brain injury : association with brain trauma but not with an abnormal melatonin circadian rhythm. *Sleep*, 43(1) :zsz191, 2020.
- Brian L Edlow, Joseph T Giacino, Ronald E Hirschberg, Jason Gerrard, Ona Wu, and Leigh R Hochberg. Unexpected recovery of function after severe traumatic brain injury : the limits of early neuroimaging-based outcome prediction. *Neurocritical care*, 19(3) :364–375, 2013.
- P Enriquez and Ross Bullock. Molecular and cellular mechanisms in the pathophysiology of severe head injury. *Current pharmaceutical design*, 10(18) :2131, 2004.

- A Estraneo, Pasquale Moretta, Vincenzo Loreto, Bernardo Lanzillo, Lucio Santoro, and Luigi Trojano. Late recovery after traumatic, anoxic, or hemorrhagic long-lasting vegetative state. *Neurology*, 75(3) :239–245, 2010.
- Anna Estraneo, Angelo Pascarella, Pasquale Moretta, Orsola Masotta, Salvatore Fiorenza, Grazia Chirico, Emanuela Crispino, Vincenzo Loreto, and Luigi Trojano. Repeated transcranial direct current stimulation in prolonged disorders of consciousness : a double-blind cross-over study. *Journal of the neurological sciences*, 375 :464–470, 2017.
- Anna Estraneo, Vincenzo Loreto, Orsola Masotta, Angelo Pascarella, and Luigi Trojano. Do medical complications impact long-term outcomes in prolonged disorders of consciousness? *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 99(12) :2523–2531, 2018.
- Anna Estraneo, Salvatore Fiorenza, Alfonso Magliacano, Rita Formisano, Donatella Mattia, Antonello Grippo, Anna Maria Romoli, Efthymios Angelakis, Helena Cas-sol, Aurore Thibaut, et al. Multi-center prospective study on predictors of short-term outcome in disorders of consciousness. *Neurology*, 2020.
- Véronique Fabre, Joëlle Adrien, Patricia Bonnavion, and Michel Hamon. Régulation de la veille et du sommeil : Les acteurs moléculaires. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 2011.
- Chiara Falletta Caravasso, Francesco De Pasquale, Paola Ciurli, Sheila Catani, Rita Formisano, and Umberto Sabatini. The default mode network connectivity predicts cognitive recovery in severe acquired brain injured patients : a longitudinal study. *Journal of neurotrauma*, 33(13) :1247–1262, 2016.
- Frédéric Faugeras, Benjamin Rohaut, Mélanie Valente, Jacobo Sitt, Sophie Deme-ret, Francis Bolgert, Nicolas Weiss, Alexandra Grinea, Clémence Marois, Marion Quirins, et al. Survival and consciousness recovery are better in the minimally conscious state than in the vegetative state. *Brain Injury*, 32(1) :72–77, 2018.
- D. Fernandez-Espejo, S. Rossit, and A. M. Owen. A thalamocortical mechanism for the absence of overt motor behavior in covertly aware patients. *JAMA Neurol*, 72(12) :1442–50, 2015. ISSN 2168-6157 (Electronic) 2168-6149 (Linking). doi : 10.1001/jamaneurol.2015.2614. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26501399>.
- Davinia Fernandez-Espejo, Tristan Bekinschtein, Martin M Monti, John D Pickard, Carme Junque, Martin R Coleman, and Adrian M Owen. Diffusion weighted imaging distinguishes the vegetative state from the minimally conscious state. *Neuroimage*, 54(1) :103–112, 2011.
- Catherine Fischer, Jacques Luauté, Patrice Adeleine, and Dominique Morlet. Predictive value of sensory and cognitive evoked potentials for awakening from coma. *Neurology*, 63(4) :669–673, 2004.

- Michael D Fox, Abraham Z Snyder, Justin L Vincent, Maurizio Corbetta, David C Van Essen, and Marcus E Raichle. The human brain is intrinsically organized into dynamic, anticorrelated functional networks. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 102(27) :9673–9678, 2005.
- E. A. Fridman, B. J. Beattie, A. Broft, S. Laureys, and N. D. Schiff. Regional cerebral metabolic patterns demonstrate the role of anterior forebrain mesocircuit dysfunction in the severely injured brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 111(17) : 6473–8, 2014. ISSN 1091-6490 (Electronic) 0027-8424 (Linking). doi : 10.1073/pnas.1320969111. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24733913>.
- E. A. Fridman, J. R. Osborne, P. D. Mozley, J. D. Victor, and N. D. Schiff. Presynaptic dopamine deficit in minimally conscious state patients following traumatic brain injury. *Brain*, 142(7) :1887–1893, 2019. ISSN 1460-2156 (Electronic) 0006-8950 (Linking). doi : 10.1093/brain/awz118. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/31505542>.
- K. J. Friston, M. Lin, C. D. Frith, G. Pezzulo, J. A. Hobson, and S. Ondobaka. Active inference, curiosity and insight. *Neural Comput*, pages 1–51, 2017. ISSN 1530-888X (Electronic) 0899-7667 (Linking). doi : 10.1162/neco_a_00999. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28777724>.
- KJ Friston, CD Frith, PF Liddle, and RSJ Frackowiak. Functional connectivity : the principal-component analysis of large (pet) data sets. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 13(1) :5–14, 1993.
- Raphaël Gaillard, Stanislas Dehaene, Claude Adam, Stéphane Clémenceau, Dominique Hasboun, Michel Baulac, Laurent Cohen, and Lionel Naccache. Converging intracranial markers of conscious access. *PLoS Biol*, 7(3) :e1000061, 2009.
- Damien Galanaud, Vincent Perlbarg, Rajiv Gupta, Robert D Stevens, Paola Sanchez, Eléonore Tollard, Nicolas Menjot De Champfleury, Julien Dinkel, Sébastien Faivre, Gustavo Soto-Ares, et al. Assessment of white matter injury and outcome in severe brain trauma: a prospective multicenter cohort. *Anesthesiology : The Journal of the American Society of Anesthesiologists*, 117(6) :1300–1310, 2012.
- J. T. Giacino, S. Ashwal, N. Childs, R. Cranford, B. Jennett, D. I. Katz, J. P. Kelly, J. H. Rosenberg, J. Whyte, R. D. Zafonte, and N. D. Zasler. The minimally conscious state : definition and diagnostic criteria. *Neurology*, 58(3) :349–53, 2002. ISSN 0028-3878 (Print) 0028-3878 (Linking). URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/11839831>.
- J. T. Giacino, K. Kalmar, and J. Whyte. The jfk coma recovery scale-revised : measurement characteristics and diagnostic utility. *Arch Phys Med Rehabil*, 85 (12) :2020–9, 2004. ISSN 0003-9993 (Print) 0003-9993 (Linking). URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15605342>.
- J. T. Giacino, J. Whyte, E. Bagiella, K. Kalmar, N. Childs, A. Khademi, B. Eifert, D. Long, D. I. Katz, S. Cho, S. A. Yablon, M. Luther, F. M. Hammond,

- A. Nordenbo, P. Novak, W. Mercer, P. Maurer-Karattup, and M. Sherer. Placebo-controlled trial of amantadine for severe traumatic brain injury. *N Engl J Med*, 366(9) :819–26, 2012. ISSN 1533-4406 (Electronic) 0028-4793 (Linking). doi : 10.1056/NEJMoa1102609. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/22375973>.
- J. T. Giacino, D. I. Katz, N. D. Schiff, J. Whyte, E. J. Ashman, S. Ashwal, R. Barbano, F. M. Hammond, S. Laureys, G. S. F. Ling, R. Nakase-Richardson, R. T. Seel, S. Yablon, T. S. D. Getchius, G. S. Gronseth, and M. J. Armstrong. Practice guideline update recommendations summary : Disorders of consciousness : Report of the guideline development, dissemination, and implementation subcommittee of the american academy of neurology ; the american congress of rehabilitation medicine ; and the national institute on disability, independent living, and rehabilitation research. *Neurology*, 91(10) :450–460, 2018. ISSN 1526-632X (Electronic) 0028-3878 (Linking). doi : 10.1212/WNL.0000000000005926. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/30089618>.
- Joseph T Giacino, John Whyte, Risa Nakase-Richardson, Douglas I Katz, David B Arciniegas, Sonja Blum, Kristin Day, Brian D Greenwald, Flora M Hammond, Theresa Bender Pape, et al. Minimum competency recommendations for programs that provide rehabilitation services for persons with disorders of consciousness : a position statement of the american congress of rehabilitation medicine and the national institute on disability, independent living and rehabilitation research traumatic brain injury model systems. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 2020.
- Nicholas Gilbert, Rachel A Bernier, Vincent D Calhoun, Einat Brenner, Emily Grossner, Sarah M Rajtmajer, and Frank G Hillary. Diminished neural network dynamics after moderate and severe traumatic brain injury. *PloS one*, 13(6) : e0197419, 2018.
- Matthew F Glasser, Timothy S Coalson, Emma C Robinson, Carl D Hacker, John Harwell, Essa Yacoub, Kamil Ugurbil, Jesper Andersson, Christian F Beckmann, Mark Jenkinson, et al. A multi-modal parcellation of human cerebral cortex. *Nature*, 536(7615) :171–178, 2016.
- Grant RJ Gordon, Hyun B Choi, Ravi L Rungta, Graham CR Ellis-Davies, and Brian A MacVicar. Brain metabolism dictates the polarity of astrocyte control over arterioles. *Nature*, 456(7223) :745–749, 2008.
- Caterina Gratton, Emi M Nomura, Fernando Pérez, and Mark D’Esposito. Focal brain lesions to critical locations cause widespread disruption of the modular organization of the brain. *Journal of cognitive neuroscience*, 24(6) :1275–1285, 2012.
- Michael D Greicius, Ben Krasnow, Allan L Reiss, and Vinod Menon. Functional connectivity in the resting brain : a network analysis of the default mode hypothesis. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 100(1) :253–258, 2003.

- Michael D Greicius, Vesa Kiviniemi, Osmo Tervonen, Vilho Vainionpää, Seppo Alahuhta, Allan L Reiss, and Vinod Menon. Persistent default-mode network connectivity during light sedation. *Human brain mapping*, 29(7) :839–847, 2008.
- Michael D Greicius, Kaustubh Supekar, Vinod Menon, and Robert F Dougherty. Resting-state functional connectivity reflects structural connectivity in the default mode network. *Cerebral cortex*, 19(1) :72–78, 2009.
- Henk J Groenewegen and Henk W Berendse. The specificity of the ‘nonspecific’ midline and intralaminar thalamic nuclei. *Trends in neurosciences*, 17(2) :52–57, 1994.
- Emily C Grossner, Rachel A Bernier, Einat K Brenner, Kathy S Chiou, Justin Hong, and Frank G Hillary. Enhanced default mode connectivity predicts metacognitive accuracy in traumatic brain injury. *Neuropsychology*, 2019.
- Maxime Guye, Gaelle Bettus, Fabrice Bartolomei, and Patrick J Cozzone. Graph theoretical analysis of structural and functional connectivity mri in normal and pathological brain networks. *Magnetic Resonance Materials in Physics, Biology and Medicine*, 23(5-6) :409–421, 2010.
- J-M Guérit and D Debatisse. Bases neurophysiologiques et principes d’interprétation de l’électroencéphalogramme en réanimation. *Réanimation*, 16(6) :546–552, 2007.
- Patric Hagmann, Leila Cammoun, Xavier Gigandet, Reto Meuli, Christopher J Honey, Van J Wedeen, and Olaf Sporns. Mapping the structural core of human cerebral cortex. *PLoS Biol*, 6(7) :e159, 2008.
- Kihwan Han, Christine L Mac Donald, Ann M Johnson, Yolanda Barnes, Linda Wierzechowski, David Zonies, John Oh, Stephen Flaherty, Raymond Fang, Marcus E Raichle, et al. Disrupted modular organization of resting-state cortical functional connectivity in us military personnel following concussive ‘mild’blast-related traumatic brain injury. *Neuroimage*, 84 :76–96, 2014.
- Y. Hannawi, M. A. Lindquist, B. S. Caffo, H. I. Sair, and R. D. Stevens. Resting brain activity in disorders of consciousness : a systematic review and meta-analysis. *Neurology*, 84(12) :1272–80, 2015. ISSN 1526-632X (Electronic) 0028-3878 (Linking). doi : 10.1212/WNL.0000000000001404. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25713001>.
- O Hebb Donald. The organization of behavior, 1949.
- Nils Henninger, Rebecca A Compton, Muhammad W Khan, Raphael Carandang, Wiley Hall, and Susanne Muehlschlegel. “don’t lose hope early” : Hemorrhagic diffuse axonal injury on head ct is not associated with poor outcome in moderate-severe tbi patients. *The journal of trauma and acute care surgery*, 84(3) :473, 2018.
- Bertrand Hermann, Federico Raimondo, Lukas Hirsch, Yu Huang, Mélanie Denis-Valente, Pauline Pérez, Denis Engemann, Frédéric Faugeras, Nicolas Weiss, Sophie Demeret, et al. Combined behavioral and electrophysiological evidence for a direct

- cortical effect of prefrontal tdcS on disorders of consciousness. *Scientific reports*, 10(1) :1–16, 2020a.
- Bertrand Hermann, Amina Ben Salah, Vincent Perlberg, Mélanie Valente, Nadya Pyatigorskaya, Marie-Odile Habert, Federico Raimondo, Johan Stender, Damien Galanaud, Aurélie Kas, et al. Habituation of auditory startle reflex is a new sign of minimally conscious state. *Brain*, 143(7) :2154–2172, 2020b.
- F. G. Hillary, S. M. Rajtmajer, C. A. Roman, J. D. Medaglia, J. E. Slocumb-Dluzen, V. D. Calhoun, D. C. Good, and G. R. Wylie. The rich get richer : brain injury elicits hyperconnectivity in core subnetworks. *PLoS One*, 9(8) :e104021, 2014. ISSN 1932-6203 (Electronic) 1932-6203 (Linking). doi : 10.1371/journal.pone.0104021. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25121760>.
- Frank G Hillary, Cristina A Roman, Umesh Venkatesan, Sarah M Rajtmajer, Ricardo Bajo, and Nazareth D Castellanos. Hyperconnectivity is a fundamental response to neurological disruption. *Neuropsychology*, 29(1) :59, 2015.
- GD Honey, J Suckling, F Zelaya, C Long, C Routledge, S Jackson, V Ng, PC Fletcher, SCR Williams, J Brown, et al. Dopaminergic drug effects on physiological connectivity in a human cortico-striato-thalamic system. *Brain*, 126(8) :1767–1781, 2003.
- Olivier Houdé, Bernard Mazoyer, Nathalie Tzourio-Mazoyer, and Fabrice Crivello. *Cerveau et psychologie : Introduction à l'imagerie cérébrale anatomique et fonctionnelle*. Presses universitaires de France, 2002.
- Jen-Fu Huang, Chun-Hsiang Ou Yang, Chih-Yuan Fu, and Yu-Tung Wu. Deep coma does not always predict poor outcomes among patients with polytrauma. *European journal of trauma and emergency surgery*, 45(3) :455–460, 2019.
- Anthony G Hudetz and George A Mashour. Disconnecting consciousness : is there a common anesthetic end-point? *Anesthesia and analgesia*, 123(5) :1228, 2016.
- Corrado Iaccarino, Alessandro Carretta, Federico Nicolosi, and Carlotta Morselli. Epidemiology of severe traumatic brain injury. *Journal of neurosurgical sciences*, 62(5) :535–541, 2018.
- Costantino Iadecola. Neurovascular regulation in the normal brain and in alzheimer's disease. *Nature Reviews Neuroscience*, 5(5) :347–360, 2004.
- Phoebe Imms, Adam Clemente, Mark Cook, Wendyl D'Souza, Peter H Wilson, Derek K Jones, and Karen Caeyenberghs. The structural connectome in traumatic brain injury : A meta-analysis of graph metrics. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 99 :128–137, 2019.
- Grant L Iverson, Andrew J Gardner, Sandy R Shultz, Gary S Solomon, Paul McCrory, Ross Zafonte, George Perry, Lili-Naz Hazrati, C Dirk Keene, and Rudolph J Castellani. Chronic traumatic encephalopathy neuropathology might not be inexorably progressive or unique to repetitive neurotrauma. *Brain*, 142(12) :3672–3693, 2019.

- Saef Izzy, Nicole L Mazwi, Sergi Martinez, Camille A Spencer, Joshua P Klein, Gunjan Parikh, Mel B Glenn, Steven M Greenberg, David M Greer, Ona Wu, et al. Revisiting grade 3 diffuse axonal injury : not all brainstem microbleeds are prognostically equal. *Neurocritical care*, 27(2) :199–207, 2017.
- Simon N Jacob and Hendrikje Nienborg. Monoaminergic neuromodulation of sensory processing. *Frontiers in neural circuits*, 12 :51, 2018.
- Ravinder Jerath and Molly W Crawford. Layers of human brain activity : a functional model based on the default mode network and slow oscillations. *Frontiers in Human Neuroscience*, 9 :248, 2015.
- Agnes Job, Chloé Jaroszynski, Anne Kavounoudias, Assia Jaillard, and Chantal Delon-Martin. Functional connectivity in chronic non-bothersome tinnitus following acoustic trauma : a seed-based resting state fmri study. *Brain Connectivity*, (ja), 2020.
- Claire Jourdan, Eleonore Bayen, Vanessa Bosserelle, Sylvie Azerad, François Genet, Christophe Fermanian, Philippe Aegerter, Pascale Pradat-Diehl, Jean-Jacques Weiss, Philippe Azouvi, et al. Referral to rehabilitation after severe traumatic brain injury : results from the paris-tbi study. *Neurorehabilitation and neural repair*, 27(1) :35–44, 2013.
- M Jouvett. Waking mechanisms : multiple networks in the mesencephalic reticular formation. *Archives of physiology and biochemistry*, 104(6) :762–769, 1996.
- Marcus Kaiser and Claus C Hilgetag. Nonoptimal component placement, but short processing paths, due to long-distance projections in neural systems. *PLoS computational biology*, 2(7), 2006.
- Andreas Kampfl, Erich Schmutzhard, Gerhard Franz, Bettina Pfausler, Hans-Peter Haring, Hanno Ulmer, Stefan Felber, Stefan Golaszewski, and Franz Aichner. Prediction of recovery from post-traumatic vegetative state with cerebral magnetic-resonance imaging. *The Lancet*, 351(9118) :1763–1767, 1998.
- Seong-Gi Kim and Seiji Ogawa. Biophysical and physiological origins of blood oxygenation level-dependent fmri signals. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 32(7) :1188–1206, 2012.
- Jenny Kitzinger and Celia Kitzinger. Deaths after feeding-tube withdrawal from patients in vegetative and minimally conscious states : A qualitative study of family experience. *Palliative medicine*, 32(7) :1180–1188, 2018.
- Anke-Maria Klein, Kaitlen Howell, Jana Vogler, Eva Grill, Andreas Straube, and Andreas Bender. Rehabilitation outcome of unconscious traumatic brain injury patients. *Journal of neurotrauma*, 30(17) :1476–1483, 2013.
- D. Kondziella, C. K. Friberg, V. G. Frokjaer, M. Fabricius, and K. Moller. Preserved consciousness in vegetative and minimal conscious states : systematic review and

- meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 87(5) :485–92, 2016a. ISSN 1468-330X (Electronic) 0022-3050 (Linking). doi : 10.1136/jnnp-2015-310958. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26139551>.
- D Kondziella, A Bender, K Diserens, W van Erp, A Estraneo, R Formisano, S Laureys, L Naccache, S Ozturk, B Rohaut, et al. European academy of neurology guideline on the diagnosis of coma and other disorders of consciousness. *European Journal of Neurology*, 2020.
- Daniel Kondziella, Christian K Friberg, Vibe G Frokjaer, Martin Fabricius, and Kirsten Møller. Preserved consciousness in vegetative and minimal conscious states : systematic review and meta-analysis. *Journal of Neurology, Neurosurgery & Psychiatry*, 87(5) :485–492, 2016b.
- Marsh Königs, Eva A Beurskens, Lian Snoep, Erik J Scherder, and Jaap Oosterlaan. Effects of timing and intensity of neurorehabilitation on functional outcome after traumatic brain injury : a systematic review and meta-analysis. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 99(6) :1149–1159, 2018.
- Boris Kotchoubey and Yuri G Pavlov. A systematic review and meta-analysis of the relationship between brain data and the outcome in disorders of consciousness. *Frontiers in neurology*, 9 :315, 2018.
- Nikolaus Kriegeskorte, W Kyle Simmons, Patrick SF Bellgowan, and Chris I Baker. Circular analysis in systems neuroscience : the dangers of double dipping. *Nature neuroscience*, 12(5) :535, 2009.
- A. Kuceyeski, S. Shah, J. P. Dyke, S. Bickel, F. Abdelnour, N. D. Schiff, H. U. Voss, and A. Raj. The application of a mathematical model linking structural and functional connectomes in severe brain injury. *Neuroimage Clin*, 11 :635–47, 2016. ISSN 2213-1582 (Electronic) 2213-1582 (Linking). doi : 10.1016/j.nicl.2016.04.006. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27200264>.
- Asenath La Rue. Healthy brain aging : role of cognitive reserve, cognitive stimulation, and cognitive exercises. *Clinics in geriatric medicine*, 26(1) :99–111, 2010.
- Pradyumna Lanka and Gopikrishna Deshpande. Combining prospective acquisition correction (pace) with retrospective correction to reduce motion artifacts in resting state fmri data. *Brain and behavior*, 9(8) :e01341, 2019.
- S. Laureys, S. Goldman, C. Phillips, P. Van Bogaert, J. Aerts, A. Luxen, G. Franck, and P. Maquet. Impaired effective cortical connectivity in vegetative state : preliminary investigation using pet. *Neuroimage*, 9(4) :377–82, 1999a. ISSN 1053-8119 (Print) 1053-8119 (Linking). doi : 10.1006/nimg.1998.0414. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10191166>.
- S. Laureys, C. Lemaire, P. Maquet, C. Phillips, and G. Franck. Cerebral metabolism during vegetative state and after recovery to consciousness. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 67(1) :121, 1999b. ISSN 0022-3050 (Print) 0022-3050

- (Linking). doi : 10.1136/jnmp.67.1.121. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10454871>.
- S. Laureys, M. E. Faymonville, A. Luxen, M. Lamy, G. Franck, and P. Maquet. Restoration of thalamocortical connectivity after recovery from persistent vegetative state. *Lancet*, 355(9217) :1790–1, 2000. ISSN 0140-6736 (Print) 0140-6736 (Linking). doi : 10.1016/s0140-6736(00)02271-6. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/10832834>.
- Steven Laureys, Gastone G Celesia, Francois Cohadon, Jan Lavrijsen, José León-Carrión, Walter G Sannita, Leon Sazbon, Erich Schmutzhard, Klaus R von Wild, Adam Zeman, et al. Unresponsive wakefulness syndrome : a new name for the vegetative state or apallic syndrome. *BMC medicine*, 8(1) :1–4, 2010.
- Steven Laureys, Olivia Gosseries, and Giulio Tononi. *The neurology of consciousness : cognitive neuroscience and neuropathology*. Academic Press, 2015.
- Christos Lazaridis. Withdrawal of life-sustaining treatments in perceived devastating brain injury : the key role of uncertainty. *Neurocritical care*, 30(1) :33–41, 2019.
- Guillaume Leblanc, Amélie Boutin, Michèle Shemilt, François Lauzier, Lynne Moore, Véronique Potvin, Ryan Zarychanski, Patrick Archambault, François Lamontagne, Caroline Léger, et al. Incidence and impact of withdrawal of life-sustaining therapies in clinical trials of severe traumatic brain injury : A systematic review. *Clinical trials*, 15(4) :398–412, 2018.
- UnCheol Lee and George A Mashour. The role of network science in the study of anesthetic state transitions. *Anesthesiology*, 129(5) :1029, 2018.
- Jean-Jacques Lemaire, Anna Sontheimer, Bruno Pereira, Jérôme Coste, Sarah Rosenberg, Catherine Sarret, Guillaume Coll, Jean Gabrillargues, Betty Jean, Thierry Gillart, et al. Deep brain stimulation in five patients with severe disorders of consciousness. *Annals of clinical and translational neurology*, 5(11) :1372–1384, 2018.
- Jian Li, Lei Gao, Kai Xie, Jie Zhan, Xiaoping Luo, Huifang Wang, Huifang Zhang, Jing Zhao, Fuqing Zhou, Xianjun Zeng, et al. Detection of functional homotopy in traumatic axonal injury. *European radiology*, 27(1) :325–335, 2017.
- Kaiming Li, Lei Guo, Jingxin Nie, Gang Li, and Tianming Liu. Review of methods for functional brain connectivity detection using fmri. *Computerized Medical Imaging and Graphics*, 33(2) :131–139, 2009.
- Xia Liang, Qihong Zou, Yong He, and Yihong Yang. Coupling of functional connectivity and regional cerebral blood flow reveals a physiological basis for network hubs of the human brain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(5) :1929–1934, 2013.
- Hester F Lingsma, Bob Roozenbeek, Ewout W Steyerberg, Gordon D Murray, and Andrew IR Maas. Early prognosis in traumatic brain injury : from prophecies to predictions. *The Lancet Neurology*, 9(5) :543–554, 2010.

- Careesa C Liu, Sujoy Ghosh Hajra, Teresa PL Cheung, Xiaowei Song, and Ryan CN D'Arcy. Spontaneous blinks activate the precuneus : characterizing blink-related oscillations using magnetoencephalography. *Frontiers in human neuroscience*, 11 : 489, 2017a.
- Xiaoyan Liu, Jingqi Li, Jian Gao, Zhen Zhou, Fanxia Meng, Gang Pan, and Benyan Luo. Association of medial prefrontal cortex connectivity with consciousness level and its outcome in patients with acquired brain injury. *Journal of Clinical Neuroscience*, 42 :160–166, 2017b.
- Rodolfo R Llinas and Mircea Steriade. Bursting of thalamic neurons and states of vigilance. *Journal of neurophysiology*, 95(6) :3297–3308, 2006.
- Nikos K Logothetis, Jon Pauls, Mark Augath, Torsten Trinath, and Axel Oeltermann. Neurophysiological investigation of the basis of the fmri signal. *nature*, 412 (6843) :150–157, 2001.
- Jacques Luauté, François Cotton, Jean-Jacques Lemaire, Laurence Tell, Jean Iwaz, Catherine Fischer, and Nathalie André-Obadia. Let live or let die after traumatic coma : Scrutinizing somatosensory evoked potentials. *Neurology : Clinical Practice*, 2(1) :24–32, 2012.
- JMDP Luaute, DMDP Maucourt-Boulch, Laurence Tell, François Quelard, T Sarraf, J Iwaz, D Boisson, and C Fischer. Long-term outcomes of chronic minimally conscious and vegetative states. *Neurology*, 75(3) :246–252, 2010.
- J. Luauté, D. Maucourt-Boulch, L. Tell, F. Quelard, T. Sarraf, J. Iwaz, D. Boisson, and C. Fischer. Long-term outcomes of chronic minimally conscious and vegetative states. *Neurology*, 75(3) :246–52, 2010. ISSN 1526-632X (Electronic) 0028-3878 (Linking). doi : 10.1212/WNL.0b013e3181e8e8df. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20554940>.
- Zulay R Lugo, Lucia R Quitadamo, Luigi Bianchi, Frédéric Pellas, Sandra Vesper, Damien Lesenfants, Ruben GL Real, Cornelia Herbert, Christoph Guger, Boris Kotchoubey, et al. Cognitive processing in non-communicative patients : what can event-related potentials tell us? *Frontiers in human neuroscience*, 10 :569, 2016.
- Andrea I Luppi, Michael M Craig, Ioannis Pappas, Paola Finoia, Guy B Williams, Judith Allanson, John D Pickard, Adrian M Owen, Lorina Naci, David K Menon, et al. Consciousness-specific dynamic interactions of brain integration and functional diversity. *Nature communications*, 10(1) :1–12, 2019.
- Andrew IR Maas, David K Menon, P David Adelson, Nada Andelic, Michael J Bell, Antonio Belli, Peter Bragge, Alexandra Brazinova, András Büki, Randall M Chesnut, et al. Traumatic brain injury : integrated approaches to improve prevention, clinical care, and research. *The Lancet Neurology*, 16(12) :987–1048, 2017.

- Ilija Makedonov, Sandra E. Black, and Bradley J. MacIntosh. BOLD fMRI in the White Matter as a Marker of Aging and Small Vessel Disease. *PLoS ONE*, 8(7) : e67652, July 2013. ISSN 1932-6203. doi : 10.1371/journal.pone.0067652. URL <https://dx.plos.org/10.1371/journal.pone.0067652>.
- B. Malagurski, P. Peran, B. Sarton, B. Riu, L. Gonzalez, F. Vardon-Bouines, T. Seguin, T. Geeraerts, O. Fourcade, F. de Pasquale, and S. Silva. Neural signature of coma revealed by posteromedial cortex connection density analysis. *NeuroImage Clin*, 15 :315–324, 2017. ISSN 2213-1582 (Electronic) 2213-1582 (Linking). doi : 10.1016/j.nicl.2017.03.017. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28560156>.
- Brigitta Malagurski, Patrice Péran, Benjamine Sarton, Hélène Vinour, Edouard Naboulsi, Béatrice Riu, Fanny Bouines, Thierry Seguin, Jean Albert Lotterie, Olivier Fourcade, et al. Topological disintegration of resting state functional connectomes in coma. *NeuroImage*, 195 :354–361, 2019.
- D. Mantini, M. G. Perrucci, C. Del Gratta, G. L. Romani, and M. Corbetta. Electrophysiological signatures of resting state networks in the human brain. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 104(32) :13170–5, 2007. ISSN 0027-8424 (Print) 0027-8424 (Linking). doi : 10.1073/pnas.0700668104. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/17670949>.
- Anthony Marmarou, Juan Lu, Isabella Butcher, Gillian S McHugh, Gordon D Murray, Ewout W Steyerberg, Nino A Mushkudiani, Sung Choi, and Andrew IR Maas. Prognostic value of the glasgow coma scale and pupil reactivity in traumatic brain injury assessed pre-hospital and on enrollment : an impact analysis. *Journal of neurotrauma*, 24(2) :270–280, 2007.
- Darwin E Martínez, Jorge Rudas, Athena Demertzi, Vanessa Charland-Verville, Andrea Soddu, Steven Laureys, and Francisco Gómez. Reconfiguration of large-scale functional connectivity in patients with disorders of consciousness. *Brain and behavior*, 10(1) :e1476, 2020.
- David K Menon, Karen Schwab, David W Wright, Andrew I Maas, et al. Position statement : definition of traumatic brain injury. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 91(11) :1637–1640, 2010.
- V Menon. Large-scale functional brain organization. *Brain mapping : An encyclopedic reference*, 2 :449–459, 2015.
- M-Marsel Mesulam. From sensation to cognition. *Brain : a journal of neurology*, 121(6) :1013–1052, 1998.
- M-Marsel Mesulam. Behavioral neuroanatomy. *Principles of behavioral and cognitive neurology*, 2 :1–120, 2000.
- M-MARSEL Mesulam. Les centres nerveux : lieux topographiques et lieux fonctionnels. *Traité de neuropsychologie clinique*, pages 125–140, 2008.

- K. Meyer. The role of dendritic signaling in the anesthetic suppression of consciousness. *Anesthesiology*, 122(6) :1415–31, 2015. ISSN 1528-1175 (Electronic) 0003-3022 (Linking). doi : 10.1097/ALN.0000000000000673. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25901843>.
- Róisín Ní Mhuircheartaigh, Debbie Rosenorn-Lanng, Richard Wise, Saad Jbabdi, Richard Rogers, and Irene Tracey. Cortical and subcortical connectivity changes during decreasing levels of consciousness in humans : a functional magnetic resonance imaging study using propofol. *Journal of Neuroscience*, 30(27) :9095–9102, 2010.
- Martin M Monti, Audrey Vanhaudenhuyse, Martin R Coleman, Melanie Boly, John D Pickard, Luaba Tshibanda, Adrian M Owen, and Steven Laureys. Willful modulation of brain activity in disorders of consciousness. *New England Journal of Medicine*, 362(7) :579–589, 2010.
- Timothy H Murphy and Dale Corbett. Plasticity during stroke recovery : from synapse to behaviour. *Nature reviews neuroscience*, 10(12) :861–872, 2009.
- Gordon D Murray, Isabella Butcher, Gillian S McHugh, Juan Lu, Nino A Mushkudiani, Andrew IR Maas, Anthony Marmarou, and Ewout W Steyerberg. Multi-variable prognostic analysis in traumatic brain injury : results from the impact study. *Journal of neurotrauma*, 24(2) :329–337, 2007.
- Lionel Naccache. Minimally conscious state or cortically mediated state? *Brain*, 141(4) :949–960, 2018.
- R. Nakase-Richardson, J. Whyte, J. T. Giacino, S. Pavawalla, S. D. Barnett, S. A. Yablon, M. Sherer, K. Kalmar, F. M. Hammond, B. Greenwald, L. J. Horn, R. Seel, M. McCarthy, J. Tran, and W. C. Walker. Longitudinal outcome of patients with disordered consciousness in the nidrr tbi model systems programs. *J Neurotrauma*, 29(1) :59–65, 2012. ISSN 1557-9042 (Electronic) 0897-7151 (Linking). doi : 10.1089/neu.2011.1829. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21663544>.
- Assemblée Nationale. Décret n 2005-949 du 2 aout 2005 relatif aux conditions de prélèvements des organes, des tissus et des cellules. *Journal Officiel de la République Française n 182, 6 August 2005*, 12898, 2005.
- Jörn Niessing, Boris Ebisch, Kerstin E Schmidt, Michael Niessing, Wolf Singer, and Ralf AW Galuske. Hemodynamic signals correlate tightly with synchronized gamma oscillations. *science*, 309(5736) :948–951, 2005.
- Randolph J Nudo, Birute M Wise, Frank SiFuentes, and Garrett W Milliken. Neural substrates for the effects of rehabilitative training on motor recovery after ischemic infarct. *Science*, 272(5269) :1791–1794, 1996.
- Mauro Oddo, Joshua M Levine, Larami Mackenzie, Suzanne Frangos, François Feihl, Scott E Kasner, Michael Katsnelson, Bryan Pukenas, Eileen Macmurtrie, Eileen Maloney-Wilensky, et al. Brain hypoxia is associated with short-term outcome

- after severe traumatic brain injury independently of intracranial hypertension and low cerebral perfusion pressure. *Neurosurgery*, 69(5) :1037–1045, 2011.
- Seiji Ogawa, Tso-Ming Lee, Alan R Kay, and David W Tank. Brain magnetic resonance imaging with contrast dependent on blood oxygenation. *proceedings of the National Academy of Sciences*, 87(24) :9868–9872, 1990.
- Amir Omidvarnia, Mangor Pedersen, Richard E Rosch, Karl J Friston, and Graeme D Jackson. Hierarchical disruption in the bayesian brain : Focal epilepsy and brain networks. *NeuroImage : Clinical*, 15 :682–688, 2017.
- Multi-Society Task Force on PVS. Medical aspects of the persistent vegetative state. *New England Journal of Medicine*, 330(21) :1499–1508, 1994.
- L Oujamaa, A Marquer, G Francony, P Davoine, A Chrispin, J-F Payen, and D Pérennou. Intérêt d’une rééducation précoce pour les patients neurologiques. In *Annales françaises d’anesthésie et de réanimation*, volume 31, pages e253–e263. Elsevier, 2012.
- L Oujamaa, G Francony, P Boucheix, C Schilte, P Bouzat, D Perennou, and JF Payen. Dynamics of clinical recovery during the early phase of rehabilitation in patients with severe traumatic and non-traumatic brain injury. *Brain injury*, 31(11) :1463–1468, 2017.
- Smadar Ovadia-Caro, Yuval Nir, Andrea Soddu, Michal Ramot, Guido Hesselmann, Audrey Vanhauzenhuyse, Ilan Dinstein, Jean-Flory L Tshibanda, Melanie Boly, Michal Harel, et al. Reduction in inter-hemispheric connectivity in disorders of consciousness. *PLoS One*, 7(5) :e37238, 2012.
- Adrian M Owen, Martin R Coleman, Melanie Boly, Matthew H Davis, Steven Laureys, and John D Pickard. Detecting awareness in the vegetative state. *science*, 313(5792) :1402–1402, 2006.
- E. M. Palacios, R. Sala-Llonch, C. Junque, T. Roig, J. M. Tormos, N. Bargallo, and P. Vendrell. Resting-state functional magnetic resonance imaging activity and connectivity and cognitive outcome in traumatic brain injury. *JAMA Neurol*, 70(7) :845–51, 2013. ISSN 2168-6157 (Electronic) 2168-6149 (Linking). doi : 10.1001/jamaneurol.2013.38. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23689958>.
- A. S. Pandit, P. Expert, R. Lambiotte, V. Bonnelle, R. Leech, F. E. Turkheimer, and D. J. Sharp. Traumatic brain injury impairs small-world topology. *Neurology*, 80(20) :1826–33, 2013. ISSN 1526-632X (Electronic) 0028-3878 (Linking). doi : 10.1212/WNL.0b013e3182929f38. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/23596068>.
- Hyeong-Dong Park, Stéphanie Correia, Antoine Ducorps, and Catherine Tallon-Baudry. Spontaneous fluctuations in neural responses to heartbeats predict visual detection. *Nature neuroscience*, 17(4) :612–618, 2014.

- Patrice Peran, Briguitta Malagurski, Federico Nemmi, Benjamine Sarton, Hélène Vinour, Fabrice Ferre, Fanny Bounes, David Rousset, Segolène Mrozeck, Thierry Seguin, et al. Functional and structural integrity of frontoparietal connectivity in traumatic and anoxic coma. *Critical Care Medicine*, 2020.
- Fabien Perrin, Caroline Schnakers, Manuel Schabus, Christian Degueldre, Serge Goldman, Serge Brédart, Marie-Elisabeth Faymonville, Maurice Lamy, Gustave Moonen, André Luxen, et al. Brain response to one's own name in vegetative state, minimally conscious state, and locked-in syndrome. *Archives of neurology*, 63(4) :562–569, 2006.
- Andrew Peterson. Consilience, clinical validation, and global disorders of consciousness. *Neuroscience of consciousness*, 2016(1), 2016.
- Federica Edith Pisa, Emanuele Biasutti, Daniela Drigo, and Fabio Barbone. The prevalence of vegetative and minimally conscious states : a systematic review and methodological appraisal. *The Journal of head trauma rehabilitation*, 29(4) :E23–E30, 2014.
- F. Plum and J. B. Posner. The diagnosis of stupor and coma. *Contemp Neurol Ser*, 10 :1–286, 1972. ISSN 0069-9446 (Print) 0069-9446 (Linking). URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/4664014>.
- Jonathan D Power, Kelly A Barnes, Abraham Z Snyder, Bradley L Schlaggar, and Steven E Petersen. Spurious but systematic correlations in functional connectivity mri networks arise from subject motion. *Neuroimage*, 59(3) :2142–2154, 2012.
- Jonathan D Power, Bradley L Schlaggar, Christina N Lessov-Schlaggar, and Steven E Petersen. Evidence for hubs in human functional brain networks. *Neuron*, 79(4) :798–813, 2013.
- Jonathan D Power, Anish Mitra, Timothy O Laumann, Abraham Z Snyder, Bradley L Schlaggar, and Steven E Petersen. Methods to detect, characterize, and remove motion artifact in resting state fmri. *Neuroimage*, 84 :320–341, 2014.
- P Pradat-Diehl, P-A Joseph, F Beuret-Blanquart, J Luauté, F Tasseau, O Remy-Neris, P Azouvi, J Sengler, É Bayen, A Yelnik, et al. Physical and rehabilitation medicine (prm) care pathways : adults with severe traumatic brain injury. *Annals of physical and rehabilitation medicine*, 55(8) :546–556, 2012.
- David A Prince, Isabel Parada, Karina Scalise, Kevin Graber, Xiaoming Jin, and Fran Shen. Epilepsy following cortical injury : cellular and molecular mechanisms as targets for potential prophylaxis. *Epilepsia*, 50 :30–40, 2009.
- Pengmin Qin and Georg Northoff. How is our self related to midline regions and the default-mode network ? *Neuroimage*, 57(3) :1221–1233, 2011.
- Pengmin Qin, Xuehai Wu, Zirui Huang, Niall W Duncan, Weijun Tang, Annemarie Wolff, Jin Hu, Liang Gao, Yi Jin, Xing Wu, et al. How are different neural networks related to consciousness ? *Annals of neurology*, 78(4) :594–605, 2015.

- Amanda R Rabinowitz and Harvey S Levin. Cognitive sequelae of traumatic brain injury. *The Psychiatric Clinics of North America*, 37(1) :1, 2014.
- Marcus E Raichle. Neuroscience. the brain’s dark energy. *Science (New York, NY)*, 314(5803) :1249–1250, 2006.
- Marcus E Raichle, Ann Mary MacLeod, Abraham Z Snyder, William J Powers, Debra A Gusnard, and Gordon L Shulman. A default mode of brain function. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 98(2) :676–682, 2001.
- D Rangaprakash, Michael N Dretsch, Wenjing Yan, Jeffrey S Katz, Thomas S Denney Jr, and Gopikrishna Deshpande. Hemodynamic variability in soldiers with trauma : implications for functional mri connectivity studies. *NeuroImage : Clinical*, 16 :409–417, 2017.
- M Rappaport, KM Hall, K Hopkins, T Belleza, and DN Cope. Disability rating scale for severe head trauma : coma to community. *Archives of physical medicine and rehabilitation*, 63(3) :118–123, 1982.
- Michelle J Redinbaugh, Jessica M Phillips, Niranjana A Kambi, Sounak Mohanta, Samantha Andryk, Gaven L Dooley, Mohsen Afrasiabi, Aeyal Raz, and Yuri B Saalman. Thalamus modulates consciousness via layer-specific control of cortex. *Neuron*, 2020.
- Ali Rezaei Haddad, Vanessa Lythe, and Alexander L Green. Deep brain stimulation for recovery of consciousness in minimally conscious patients after traumatic brain injury : a systematic review. *Neuromodulation : Technology at the Neural Interface*, 22(4) :373–379, 2019.
- A. Rigon, M. C. Duff, E. McAuley, A. F. Kramer, and M. W. Voss. Is traumatic brain injury associated with reduced inter-hemispheric functional connectivity? a study of large-scale resting state networks following traumatic brain injury. *J Neurotrauma*, 33(11) :977–89, 2016. ISSN 1557-9042 (Electronic) 0897-7151 (Linking). doi : 10.1089/neu.2014.3847. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25719433>.
- Jennifer Rizkallah, Jitka Annen, Julien Modolo, Olivia Gosseries, Pascal Benquet, Sepehr Mortaheb, Hassan Amoud, Helena Cassol, Ahmad Mheich, Aurore Thibaut, et al. Decreased integration of eeg source-space networks in disorders of consciousness. *NeuroImage : Clinical*, 23 :101841, 2019.
- Benjamin Rohaut and Jan Claassen. Decision making in perceived devastating brain injury : a call to explore the impact of cognitive biases. *British Journal of Anaesthesia*, 120(1) :5–9, 2018.
- M Rosanova, M Fecchio, S Casarotto, S Sarasso, AG Casali, A Pigorini, A Comanducci, F Seregini, G Devalle, Giuseppe Citerio, et al. Sleep-like cortical off-periods disrupt causality and complexity in the brain of unresponsive wakefulness syndrome patients. *Nature communications*, 9(1) :1–10, 2018.

- C Rosazza, A Andronache, D Sattin, MG Bruzzone, G Marotta, A Nigri, S Ferraro, D Rossi Sebastiano, L Porcu, A Bersano, et al. on behalf of the coma research center, besta institute, “multimodal study of default-mode network integrity in disorders of consciousness : Dmn integrity in doc,”. *Annals of Neurology*, 79(5) : 841–853, 2016.
- Andrea O Rossetti, Kaspar Schindler, Raoul Sutter, Stephan Rüegg, Frédéric Zuber, Jan Novy, Mauro Oddo, Loane Warpelin-Decrausaz, and Vincent Alvarez. Continuous vs routine electroencephalogram in critically ill adults with altered consciousness and no recent seizure : A multicenter randomized clinical trial. *JAMA neurology*, 2020.
- A. Roy, R. A. Bernier, J. Wang, M. Benson, Jr. French, J. J., D. C. Good, and F. G. Hillary. The evolution of cost-efficiency in neural networks during recovery from traumatic brain injury. *PLoS One*, 12(4) :e0170541, 2017. ISSN 1932-6203 (Electronic) 1932-6203 (Linking). doi : 10.1371/journal.pone.0170541. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28422992>.
- et al. Royal College of Physicians. The vegetative state : guidance on diagnosis and management. *Clin Med (Lond)*, 3(3) :249–54, 2003. ISSN 1470-2118 (Print) 1470-2118 (Linking). URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12848260>.
- Mikail Rubinov and Olaf Sporns. Complex network measures of brain connectivity : uses and interpretations. *Neuroimage*, 52(3) :1059–1069, 2010.
- Alexis Ruet, Eleonore Bayen, Claire Jourdan, Idir Ghout, Layidé Meaude, Astrid Lalanne, Pascale Pradat-Diehl, Gaëlle Nelson, James Charanton, Philippe Aegerter, et al. A detailed overview of long-term outcomes in severe traumatic brain injury eight years post-injury. *Frontiers in neurology*, 10 :120, 2019.
- Kristin Salottolo, A Stewart Levy, Denetta S Slone, Charles W Mains, and David Bar-Or. The effect of age on glasgow coma scale score in patients with traumatic brain injury. *JAMA surgery*, 149(7) :727–734, 2014.
- Stefan J Schaller, Flora T Scheffenbichler, Somnath Bose, Nicole Mazwi, Hao Deng, Franziska Krebs, Christian L Seifert, George Kasotakis, Stephanie D Grabitz, Nicola Latronico, et al. Influence of the initial level of consciousness on early, goal-directed mobilization : a post hoc analysis. *Intensive care medicine*, 45(2) : 201–210, 2019.
- N. D. Schiff. Cognitive motor dissociation following severe brain injuries. *JAMA Neurol*, 72(12) :1413–5, 2015. ISSN 2168-6157 (Electronic) 2168-6149 (Linking). doi : 10.1001/jamaneurol.2015.2899. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26502348>.
- Nicholas D Schiff. Mesocircuit mechanisms underlying recovery of consciousness following severe brain injuries : model and predictions. In *Brain Function and Responsiveness in Disorders of Consciousness*, pages 195–204. Springer, 2016.

- Nicholas D Schiff, Joseph T Giacino, Kathy Kalmar, JD Victor, Kenneth Baker, M Gerber, B Fritz, B Eisenberg, J O'connor, EJ Kobylarz, et al. Behavioural improvements with thalamic stimulation after severe traumatic brain injury. *Nature*, 448(7153) :600–603, 2007.
- C. Schnakers, A. Vanhaudenhuyse, J. Giacino, M. Ventura, M. Boly, S. Majerus, G. Moonen, and S. Laureys. Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state : clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment. *BMC Neurol*, 9 :35, 2009. ISSN 1471-2377 (Electronic) 1471-2377 (Linking). doi : 10.1186/1471-2377-9-35. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19622138>.
- Caroline Schnakers, Roland Hustinx, Gilles Vandewalle, Steve Majerus, Gustave Moonen, Mélanie Boly, Audrey Vanhaudenhuyse, and Steven Laureys. Measuring the effect of amantadine in chronic anoxic minimally conscious state. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*, 79(2) :225–227, 2008a.
- Caroline Schnakers, Steve Majerus, Joseph Giacino, Audrey Vanhaudenhuyse, Marie-Aurelie Bruno, Melanie Boly, Gustave Moonen, Pierre Damas, Bernard Lambermont, Maurice Lamy, et al. A french validation study of the coma recovery scale-revised (crs-r). *Brain injury*, 22(10) :786–792, 2008b.
- JR. Schwartz and T. Roth. Neurophysiology of sleep and wakefulness : basic science and clinical implications. *Curr Neuropsychopharmacol*, 6(4) :367–78, 2008. ISSN 1570-159X (Print) 1570-159X (Linking). doi : 10.2174/157015908787386050. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/19587857>.
- Adam J Schwarz, Alessandro Gozzi, Torsten Reese, Christian A Heidebreder, and Angelo Bifone. Pharmacological modulation of functional connectivity : the correlation structure underlying the phmri response to d-amphetamine modified by selective dopamine d3 receptor antagonist sb277011a. *Magnetic resonance imaging*, 25(6) :811–820, 2007.
- Davide Rossi Sebastiano, Elisa Visani, Ferruccio Panzica, Davide Sattin, Anna Bersano, Anna Nigri, Stefania Ferraro, Eugenio Parati, Matilde Leonardi, and Silvana Franceschetti. Sleep patterns associated with the severity of impairment in a large cohort of patients with chronic disorders of consciousness. *Clinical Neurophysiology*, 129(3) :687–693, 2018.
- William W Seeley, Vinod Menon, Alan F Schatzberg, Jennifer Keller, Gary H Glover, Heather Kenna, Allan L Reiss, and Michael D Greicius. Dissociable intrinsic connectivity networks for salience processing and executive control. *Journal of Neuroscience*, 27(9) :2349–2356, 2007.
- Jai Jai Shiva Shankar, Rob Green, Karim Virani, Helen Wong, Katie Eddy, and Robert Vandorpe. Admission perfusion ct for classifying early in-hospital mortality of patients with severe traumatic brain injury : A pilot study. *American Journal of Roentgenology*, 214(4) :872–876, 2020.

- D. J. Sharp, G. Scott, and R. Leech. Network dysfunction after traumatic brain injury. *Nat Rev Neurol*, 10(3) :156–66, 2014. ISSN 1759-4766 (Electronic) 1759-4758 (Linking). doi : 10.1038/nrneurol.2014.15. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24514870>.
- David J Sharp, Christian F Beckmann, Richard Greenwood, Kirsi M Kinnunen, Valerie Bonnelle, Xavier De Boissezon, Jane H Powell, Serena J Counsell, Maneesh C Patel, and Robert Leech. Default mode network functional and structural connectivity after traumatic brain injury. *Brain*, 134(8) :2233–2247, 2011.
- Francesca Siclari, Benjamin Baird, Lampros Perogamvros, Giulio Bernardi, Joshua J LaRocque, Brady Riedner, Melanie Boly, Bradley R Postle, and Giulio Tononi. The neural correlates of dreaming. *Nature neuroscience*, 20(6) :872, 2017.
- Annette Sidaros, Aase W Engberg, Karam Sidaros, Matthew G Liptrot, Margrethe Herning, Palle Petersen, Olaf B Paulson, Terry L Jernigan, and Egill Rostrup. Diffusion tensor imaging during recovery from severe traumatic brain injury and relation to clinical outcome : a longitudinal study. *Brain*, 131(2) :559–572, 2008.
- M Signorino, S D’acunto, F Angeleri, and P Pietropaoli. Eliciting p300 in comatose patients. *The Lancet*, 345(8944) :255–256, 1995.
- Solrun Sigurdardottir, Nada Andelic, Cecilie Røe, and Anne-Kristine Schanke. Trajectory of 10-year neurocognitive functioning after moderate–severe traumatic brain injury : Early associations and clinical application. *Journal of the International Neuropsychological Society*, pages 1–14, 2020.
- S Silva, X Alacoque, O Fourcade, K Samii, P Marque, R Woods, J Mazziotta, F Chollet, and I Loubinoux. Wakefulness and loss of awareness : brain and brainstem interaction in the vegetative state. *Neurology*, 74(4) :313–320, 2010.
- Stein Silva, Francesco De Pasquale, Corine Vuillaume, Beatrice Riu, Isabelle Loubinoux, Thomas Geeraerts, Thierry Seguin, Vincent Bounes, Olivier Fourcade, Jean-Francois Demonet, et al. Disruption of posteromedial large-scale neural communication predicts recovery from coma. *Neurology*, 85(23) :2036–2044, 2015.
- Yevgeniy B Sirotin and Aniruddha Das. Anticipatory haemodynamic signals in sensory cortex not predicted by local neuronal activity. *Nature*, 457(7228) :475–479, 2009.
- J. D. Sitt, J. R. King, I. El Karoui, B. Rohaut, F. Faugeras, A. Gramfort, L. Cohen, M. Sigman, S. Dehaene, and L. Naccache. Large scale screening of neural signatures of consciousness in patients in a vegetative or minimally conscious state. *Brain*, 137(Pt 8) :2258–70, 2014. ISSN 1460-2156 (Electronic) 0006-8950 (Linking). doi : 10.1093/brain/awu141. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24919971>.
- Samuel B Snider, Yelena G Bodien, Marta Bianciardi, Emery N Brown, Ona Wu, and Brian L Edlow. Disruption of the ascending arousal network in acute traumatic disorders of consciousness. *Neurology*, 93(13) :e1281–e1287, 2019.

- Andrea Soddu, Audrey Vanhaudenhuyse, Mohamed Ali Bahri, Marie-Aurélie Bruno, Melanie Boly, Athena Demertzi, Jean-Flory Tshibanda, Christophe Phillips, Mario Stanziano, Smadar Ovadia-Caro, et al. Identifying the default-mode component in spatial ic analyses of patients with disorders of consciousness. *Human brain mapping*, 33(4) :778–796, 2012.
- Andrea Soddu, Francisco Gómez, Lizette Heine, Carol Di Perri, Mohamed Ali Bahri, Henning U Voss, Marie-Aurélie Bruno, Audrey Vanhaudenhuyse, Christophe Phillips, Athena Demertzi, et al. Correlation between resting state fmri total neuronal activity and pet metabolism in healthy controls and patients with disorders of consciousness. *Brain and Behavior*, 6(1) :e00424, 2016.
- Berkan Solmaz, Birkan Tunç, Drew Parker, John Whyte, Tessa Hart, Amanda Rabinowitz, Morgan Rohrbach, Junghoon Kim, and Ragini Verma. Assessing connectivity related injury burden in diffuse traumatic brain injury. *Human brain mapping*, 38(6) :2913–2922, 2017.
- Ming Song, Yi Yang, Jianghong He, Zhengyi Yang, Shan Yu, Qiuyou Xie, Xiaoyu Xia, Yuanyuan Dang, Qiang Zhang, Xinhuai Wu, et al. Prognostication of chronic disorders of consciousness using brain functional networks and clinical characteristics. *Elife*, 7 :e36173, 2018.
- Olaf Sporns. The non-random brain : efficiency, economy, and complex dynamics. *Frontiers in computational neuroscience*, 5 :5, 2011.
- Olaf Sporns. Network attributes for segregation and integration in the human brain. *Current opinion in neurobiology*, 23(2) :162–171, 2013.
- R Nathan Spreng. The fallacy of a “task-negative” network. *Frontiers in psychology*, 3 :145, 2012.
- R Nathan Spreng, W Dale Stevens, Jon P Chamberlain, Adrian W Gilmore, and Daniel L Schacter. Default network activity, coupled with the frontoparietal control network, supports goal-directed cognition. *Neuroimage*, 53(1) :303–317, 2010.
- Johan Stender, Olivia Gosseries, Marie-Aurélie Bruno, Vanessa Charland-Verville, Audrey Vanhaudenhuyse, Athena Demertzi, Camille Chatelle, Marie Thonnard, Aurore Thibaut, Lizette Heine, et al. Diagnostic precision of pet imaging and functional mri in disorders of consciousness : a clinical validation study. *The Lancet*, 384(9942) :514–522, 2014.
- Johan Stender, Ron Kupers, Anders Rodell, Aurore Thibaut, Camille Chatelle, Marie-Aurélie Bruno, Michael Gejl, Claire Bernard, Roland Hustinx, Steven Laureys, et al. Quantitative rates of brain glucose metabolism distinguish minimally conscious from vegetative state patients. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 35(1) :58–65, 2015.
- Johan Stender, Kristian Nygaard Mortensen, Aurore Thibaut, Sune Darkner, Steven Laureys, Albert Gjedde, and Ron Kupers. The minimal energetic requirement of sustained awareness after brain injury. *Current Biology*, 26(11) :1494–1499, 2016.

- Inga Steppacher, Simon Eickhoff, Todor Jordanov, Michael Kaps, Wolfgang Witzke, and Johanna Kissler. N400 predicts recovery from disorders of consciousness. *Annals of Neurology*, 73(5) :594–602, 2013.
- Ewout W Steyerberg, Nino Mushkudiani, Pablo Perel, Isabella Butcher, Juan Lu, Gillian S McHugh, Gordon D Murray, Anthony Marmarou, Ian Roberts, J Dik F Habbema, et al. Predicting outcome after traumatic brain injury : development and international validation of prognostic scores based on admission characteristics. *PLoS medicine*, 5(8), 2008.
- Nino Stocchetti, Marco Carbonara, Giuseppe Citerio, Ari Ercole, Markus B Skrifvars, Peter Smielewski, Tommaso Zoerle, and David K Menon. Severe traumatic brain injury : targeted management in the intensive care unit. *The Lancet Neurology*, 16(6) :452–464, 2017.
- Diederick Stoffers, Johannes LW Bosboom, Erik Ch Wolters, Cornelis J Stam, and Henk W Berendse. Dopaminergic modulation of cortico-cortical functional connectivity in parkinson’s disease : an meg study. *Experimental neurology*, 213(1) :191–195, 2008.
- Matthew G Stovell, Marius O Mada, T Adrian Carpenter, Jiun-Lin Yan, Mathew R Guilfoyle, Ibrahim Jalloh, Karen E Welsh, Adel Helmy, Duncan J Howe, Peter Grice, et al. Phosphorus spectroscopy in acute tbi demonstrates metabolic changes that relate to outcome in the presence of normal structural mri. *Journal of Cerebral Blood Flow & Metabolism*, 40(1) :67–84, 2020.
- Federica Stretti, Stephanie Klinzing, Ulrike Ehlers, Peter Steiger, Reto Schuepbach, Tanja Krones, and Giovanna Brandi. Low level of vegetative state after traumatic brain injury in a swiss academic hospital. *Anesthesia & Analgesia*, 127(3) :698–703, 2018.
- Xufei Tan, Zhen Zhou, Jian Gao, Fanxia Meng, Yamei Yu, Jie Zhang, Fangping He, Ruili Wei, Junyang Wang, Guoping Peng, et al. Structural connectome alterations in patients with disorders of consciousness revealed by 7-tesla magnetic resonance imaging. *NeuroImage : Clinical*, 22 :101702, 2019.
- Qilin Tang, Jin Lei, Guoyi Gao, Junfeng Feng, Qing Mao, and Jiyao Jiang. Prevalence of persistent vegetative state in patients with severe traumatic brain injury and its trend during the past four decades : A meta-analysis. *NeuroRehabilitation*, 40(1) :23–31, 2017.
- Graham Teasdale and Bryan Jennett. Assessment of coma and impaired consciousness : a practical scale. *The Lancet*, 304(7872) :81–84, 1974.
- Maite Termenon, Sophie Achard, Assia Jaillard, and Chantal Delon-Martin. The “hub disruption index,” a reliable index sensitive to the brain networks reorganization. a study of the contralesional hemisphere in stroke. *Frontiers in computational neuroscience*, 10 :84, 2016a.

- Maité Termenon, Assia Jaillard, Chantal Delon-Martin, and Sophie Achard. Reliability of graph analysis of resting state fmri using test-retest dataset from the human connectome project. *Neuroimage*, 142 :172–187, 2016b.
- Aurore Thibaut, Marie-Aurélié Bruno, Camille Chatelle, Olivia Gosseries, Audrey Vanhauzenhuyse, Athina Demertzi, Caroline Schnakers, Marie Thonnard, Vanessa Charland-Verville, Claire Bernard, et al. Metabolic activity in external and internal awareness networks in severely brain-damaged patients. *Journal of rehabilitation medicine*, 44(6) :487–94, 2012.
- Aurore Thibaut, Yelena G Bodien, Steven Laureys, and Joseph T Giacino. Minimally conscious state “plus” : diagnostic criteria and relation to functional recovery. *Journal of neurology*, 267(5) :1245–1254, 2020.
- Zachary D Threlkeld, Yelena G Bodien, Eric S Rosenthal, Joseph T Giacino, Alfonso Nieto-Castanon, Ona Wu, Susan Whitfield-Gabrieli, and Brian L Edlow. Functional networks reemerge during recovery of consciousness after acute severe traumatic brain injury. *Cortex*, 106 :299–308, 2018.
- D Tomasi, E Shokri-Kojori, and ND Volkow. Temporal changes in local functional connectivity density reflect the temporal variability of the amplitude of low frequency fluctuations in gray matter. *PLoS One*, 11(4) :e0154407, 2016.
- Dardo Tomasi and Nora D Volkow. Functional connectivity hubs in the human brain. *Neuroimage*, 57(3) :908–917, 2011.
- Dardo Tomasi, Gene-Jack Wang, and Nora D Volkow. Energetic cost of brain functional connectivity. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 110(33) :13642–13647, 2013.
- G. Tononi, M. Boly, M. Massimini, and C. Koch. Integrated information theory : from consciousness to its physical substrate. *Nat Rev Neurosci*, 17(7) :450–61, 2016. ISSN 1471-0048 (Electronic) 1471-003X (Linking). doi : 10.1038/nrn.2016.44. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27225071>.
- Takashi Tsubokawa, Takamitsu Yamamoto, Yoichi Katayama, Teruyasu Hirayama, Sadahio Maejima, and Takashi Moriya. Deep-brain stimulation in a persistent vegetative state : follow-up results and criteria for selection of candidates. *Brain Injury*, 4(4) :315–327, 1990.
- Nathalie Tzourio-Mazoyer, Brigitte Landeau, Dimitri Papathanassiou, Fabrice Crivello, Olivier Etard, Nicolas Delcroix, Bernard Mazoyer, and Marc Joliot. Automated anatomical labeling of activations in spm using a macroscopic anatomical parcellation of the mni mri single-subject brain. *Neuroimage*, 15(1) :273–289, 2002.
- Martijn P Van Den Heuvel and Olaf Sporns. Rich-club organization of the human connectome. *Journal of Neuroscience*, 31(44) :15775–15786, 2011.

- Martijn P van den Heuvel and Olaf Sporns. Network hubs in the human brain. *Trends in cognitive sciences*, 17(12) :683–696, 2013.
- Ysbrand D Van der Werf, Menno P Witter, and Henk J Groenewegen. The intralaminar and midline nuclei of the thalamus. anatomical and functional evidence for participation in processes of arousal and awareness. *Brain research reviews*, 39(2-3) :107–140, 2002.
- Koene RA Van Dijk, Mert R Sabuncu, and Randy L Buckner. The influence of head motion on intrinsic functional connectivity mri. *Neuroimage*, 59(1) :431–438, 2012.
- WS Van Erp, JCM Lavrijsen, Floris Alexander Van De Laar, Pieter E Vos, Steven Laureys, and RTCM Koopmans. The vegetative state/unresponsive wakefulness syndrome : a systematic review of prevalence studies. *European journal of neurology*, 21(11) :1361–1368, 2014.
- David C Van Essen, Stephen M Smith, Deanna M Barch, Timothy EJ Behrens, Essa Yacoub, Kamil Ugurbil, Wu-Minn HCP Consortium, et al. The wu-minn human connectome project : an overview. *Neuroimage*, 80 :62–79, 2013.
- A. Vanhauzenhuyse, Q. Noirhomme, L. J. Tshibanda, M. A. Bruno, P. Boveroux, C. Schnakers, A. Soddu, V. Perlberg, D. Ledoux, J. F. Bricchant, G. Moonen, P. Maquet, M. D. Greicius, S. Laureys, and M. Boly. Default network connectivity reflects the level of consciousness in non-communicative brain-damaged patients. *Brain*, 133(Pt 1) :161–71, 2010. ISSN 1460-2156 (Electronic) 0006-8950 (Linking). doi : 10.1093/brain/awp313. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/20034928>.
- Mariska J Vansteensel and Beata Jarosiewicz. Brain-computer interfaces for communication. In *Handbook of Clinical Neurology*, volume 168, pages 67–85. Elsevier, 2020.
- Francisco Varela, Jean-Philippe Lachaux, Eugenio Rodriguez, and Jacques Martinerie. The brainweb : phase synchronization and large-scale integration. *Nature reviews neuroscience*, 2(4) :229–239, 2001.
- Umesh M Venkatesan and Frank G Hillary. Functional connectivity within lateral posterior parietal cortex in moderate to severe traumatic brain injury. *Neuropsychology*, 33(6) :893, 2019.
- Umesh M Venkatesan, Nancy A Dennis, and Frank G Hillary. Chronology and chronicity of altered resting-state functional connectivity after traumatic brain injury. *Journal of neurotrauma*, 32(4) :252–264, 2015.
- Helena Verhelst, Catharine Vander Linden, Toon De Pauw, Guy Vingerhoets, and Karen Caeyenberghs. Impaired rich club and increased local connectivity in children with traumatic brain injury : Local support for the rich? *Human brain mapping*, 39(7) :2800–2811, 2018.

- Justin L Vincent, Abraham Z Snyder, Michael D Fox, Benjamin J Shannon, Jessica R Andrews, Marcus E Raichle, and Randy L Buckner. Coherent spontaneous activity identifies a hippocampal-parietal memory network. *Journal of neurophysiology*, 96(6) :3517–3531, 2006.
- Constantin von Monakow. *Die Lokalisation im Grosshirn und der Abbau der Funktion durch kortikale Herde*. JF Bergmann, 1914.
- Derick T Wade. How many patients in a prolonged disorder of consciousness might need a best interests meeting about starting or continuing gastrostomy feeding? *Clinical rehabilitation*, 32(11) :1551–1564, 2018.
- F. Wang, H. Di, X. Hu, S. Jing, A. Thibaut, C. Di Perri, W. Huang, Y. Nie, C. Schnakers, and S. Laureys. Cerebral response to subject’s own name showed high prognostic value in traumatic vegetative state. *BMC Med*, 13 :83, 2015. ISSN 1741-7015 (Electronic) 1741-7015 (Linking). doi : 10.1186/s12916-015-0330-7. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/25880206>.
- Jiahui Wang, Junwei Han, Vinh T Nguyen, Lei Guo, and Christine C Guo. Improving the test-retest reliability of resting state fmri by removing the impact of sleep. *Frontiers in neuroscience*, 11 :249, 2017.
- S. Wannez, L. Heine, M. Thonnard, O. Gosseries, S. Laureys, and collaborators Coma Science Group. The repetition of behavioral assessments in diagnosis of disorders of consciousness. *Ann Neurol*, 81(6) :883–889, 2017. ISSN 1531-8249 (Electronic) 0364-5134 (Linking). doi : 10.1002/ana.24962. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28543735>.
- Nicolas Weiss, Damien Galanaud, Alexandre Carpentier, Lionel Naccache, and Louis Puybasset. Clinical review : Prognostic value of magnetic resonance imaging in acute brain injury and coma. *Critical Care*, 11(5) :230, 2007.
- John Whyte and Robin Myers. Incidence of clinically significant responses to zolpidem among patients with disorders of consciousness : a preliminary placebo controlled trial. *American Journal of Physical Medicine & Rehabilitation*, 88(5) : 410–418, 2009.
- Debra L Wiegand, Jooyoung Cheon, and Giora Netzer. Seeing the patient and family through : nurses and physicians experiences with withdrawal of life-sustaining therapy in the icu. *American Journal of Hospice and Palliative Medicine®*, 36 (1) :13–23, 2019.
- Eelco FM Wijdicks, Panayiotis N Varelas, Gary S Gronseth, and David M Greer. Evidence-based guideline update : determining brain death in adults : report of the quality standards subcommittee of the american academy of neurology. *Neurology*, 74(23) :1911–1918, 2010.
- VJM Wijnen, GJM Van Boxtel, HJ Eilander, and B De Gelder. Mismatch negativity predicts recovery from the vegetative state. *Clinical neurophysiology*, 118(3) :597–605, 2007.

- M. Wislowska, R. D. Giudice, J. Lechinger, T. Wielek, D. P. Heib, A. Pitiot, G. Pichler, G. Michitsch, J. Donis, and M. Schabus. Night and day variations of sleep in patients with disorders of consciousness. *Sci Rep*, 7(1) :266, 2017. ISSN 2045-2322 (Electronic) 2045-2322 (Linking). doi : 10.1038/s41598-017-00323-4. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28325926>.
- Guo-Rong Wu, Wei Liao, Sebastiano Stramaglia, Ju-Rong Ding, Huaifu Chen, and Daniele Marinazzo. A blind deconvolution approach to recover effective connectivity brain networks from resting state fMRI data. *Medical Image Analysis*, 17(3) :365–374, April 2013. ISSN 1361-8423. doi : 10.1016/j.media.2013.01.003.
- Min Wu, Yamei Yu, Lunjie Luo, Yuehao Wu, Jian Gao, Xiangming Ye, and Benyan Luo. Efficiency of repetitive transcranial direct current stimulation of the dorsolateral prefrontal cortex in disorders of consciousness : a randomized sham-controlled study. *Neural plasticity*, 2019, 2019.
- Wayne Wu. The neuroscience of consciousness. 2018.
- X. Wu, Q. Zou, J. Hu, W. Tang, Y. Mao, L. Gao, J. Zhu, Y. Jin, X. Wu, L. Lu, Y. Zhang, Y. Zhang, Z. Dai, J. H. Gao, X. Weng, L. Zhou, G. Northoff, J. T. Giacino, Y. He, and Y. Yang. Intrinsic functional connectivity patterns predict consciousness level and recovery outcome in acquired brain injury. *J Neurosci*, 35(37) :12932–46, 2015. ISSN 1529-2401 (Electronic) 0270-6474 (Linking). doi : 10.1523/JNEUROSCI.0415-15.2015. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/26377477>.
- Glenn R Wylie, Helen Genova, John DeLuca, Nancy Chiaravalloti, and James F Sumowski. Functional magnetic resonance imaging movers and shakers : Does subject-movement cause sampling bias ? *Human brain mapping*, 35(1) :1–13, 2014.
- C Xerri, Yi Zennou-Azogui, K Sadlaoud, and D Sauvajon. Interplay between intra- and interhemispheric remodeling of neural networks as a substrate of functional recovery after stroke : adaptive versus maladaptive reorganization. *Neuroscience*, 283 :178–201, 2014.
- Shun Yao, Jian Song, Lichen Gao, Yan Yan, Cheng Huang, Huichao Ding, He Huang, Yuanzhi He, Ronghui Sun, and Guozheng Xu. Thalamocortical sensorimotor circuit damage associated with disorders of consciousness for diffuse axonal injury patients. *Journal of the neurological sciences*, 356(1-2) :168–174, 2015.
- Theodore P Zanto and Adam Gazzaley. Fronto-parietal network : flexible hub of cognitive control. *Trends in cognitive sciences*, 17(12) :602–603, 2013.
- H. Zhang, R. Dai, P. Qin, W. Tang, J. Hu, X. Weng, X. Wu, Y. Mao, X. Wu, and G. Northoff. Posterior cingulate cross-hemispheric functional connectivity predicts the level of consciousness in traumatic brain injury. *Sci Rep*, 7(1) :387, 2017a. ISSN 2045-2322 (Electronic) 2045-2322 (Linking). doi : 10.1038/s41598-017-00392-5. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28341824>.

- Jie Zhang, Rui-Li Wei, Guo-Ping Peng, Jia-Jia Zhou, Min Wu, Fang-Ping He, Gang Pan, Jian Gao, and Ben-Yan Luo. Correlations between diffusion tensor imaging and levels of consciousness in patients with traumatic brain injury : a systematic review and meta-analysis. *Scientific reports*, 7(1) :1–11, 2017b.
- Li Zhang, Lunjie Luo, Zhen Zhou, Kaibin Xu, Lijuan Zhang, Xiaoyan Liu, Xufei Tan, Jie Zhang, Xiangming Ye, Jian Gao, et al. Functional connectivity of anterior insula predicts recovery of patients with disorders of consciousness. *Frontiers in neurology*, 9 :1024, 2018.
- Ye Zhang, Ran Li, Jubao Du, Su Huo, Jianhui Hao, and Weiqun Song. Coherence in p300 as a predictor for the recovery from disorders of consciousness. *Neuroscience Letters*, 653 :332–336, 2017c.
- Q. Zou, X. Wu, J. Hu, W. Tang, Y. Mao, J. Zhu, L. Lu, Y. Zhang, and J. H. Gao. Longitudinal recovery of local neuronal activity and consciousness level in acquired brain injury. *Hum Brain Mapp*, 2017. ISSN 1097-0193 (Electronic) 1065-9471 (Linking). doi : 10.1002/hbm.23611. URL <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/28422373>.