

IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE CHEZ DES PATIENTS SURVIVANT À UN COMA

L. TSHIBANDA (1, 2), A. VANHAUDENHUYSE (1), M.A. BRUNO (1), M. BOLY (1, 3), A. SODDU (1), S. LAUREYS (1, 3), G. MOONEN (3)

RESUME : Les états de conscience altérée qui suivent un coma post-traumatique ou non traumatique posent de réels problèmes de diagnostic, de pronostic et d'éthique en plus de leur impact socio-économique non négligeable. Aujourd'hui, environ 40% des patients en état de conscience minimale sont encore mal diagnostiqués et considérés comme étant végétatifs (Schnakers et al., 2009) (1). Les récents progrès des techniques d'imagerie par résonance magnétique (tenseur de diffusion, spectroscopie et imagerie fonctionnelle) fournissent des données qui permettent d'améliorer le diagnostic, l'évaluation pronostique et la prise en charge de ces patients.

MOTS-CLÉS : Coma - Imagerie de tenseur de diffusion - Spectroscopie - Imagerie par résonance magnétique fonctionnelle

INTRODUCTION

La survenue brutale ou progressive d'un état comateux à la suite d'un traumatisme crânien, d'une hémorragie méningée, d'une anoxie/hypoxie ou d'un trouble métabolique requiert d'emblée une prise en charge multidisciplinaire impliquant au moins les réanimateurs, les neuroradiologues, les neurologues, les neurochirurgiens et les neuropsychologues. Ce personnel soignant a non seulement la responsabilité d'établir la cause du coma, mais aussi celle de déterminer de façon aussi précise que possible le pronostic en termes d'éveil. De cette évaluation découle la décision de poursuivre les soins ou, au contraire, d'initier une désescalade thérapeutique quand le pronostic est sombre. Les considérations éthiques, juridiques et socio-économiques d'une telle décision font encore l'objet de débats parfois passionnés dans beaucoup de pays. Par ailleurs, pouvoir prédire l'évolution clinique d'un patient comateux est une préoccupation cruciale pour tous les intervenants médicaux et paramédicaux, aussi bien pour informer de manière fiable la famille du patient, que pour répondre aux impératifs d'une gestion saine des ressources financières de la collectivité, compte tenu du coût très élevé des soins dispensés à ces patients. L'examen clinique seul est peu contributif chez ces patients souvent sous sédation. En effet, la difficulté à déceler la présence de conscience au chevet du patient, se traduit par de

MRI IN COMA SURVIVORS

SUMMARY : Traumatic and non-traumatic brain injured disorders of consciousness patients are still challenging for diagnosis, prognosis, ethical and socio-economic reasons. Currently, there remains a high rate of misdiagnosis of the vegetative state (Schnakers, et al. 2009) (1). Recent advances in MRI techniques (diffusion tensor, magnetic resonance spectroscopy and functional imaging) provide data that could improve the diagnostic and prognostic evaluation and management of these patients.

Keywords : Coma - Diffusion tensor magnetic - Spectroscopy - Resonance imaging - Functional imaging

fréquentes erreurs diagnostiques d'état végétatif (1-3). Pour remédier à cette carence, l'évaluation du patient en état de conscience altérée fait appel à l'Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) multimodale, désormais indispensable à la compréhension de l'état fonctionnel du cerveau. Celle-ci doit idéalement être réalisée durant la troisième semaine qui suit le coma.

LES ÉTATS DE CONSCIENCE ALTÉRÉE

Les troubles sévères de la conscience peuvent survenir suite à une atteinte corticale diffuse consécutive à une lésion de la substance grise ou de la substance blanche qui déconnecte les aires corticales, ou encore suite à une lésion du tronc cérébral. Les structures de l'éveil dont l'atteinte peut conduire à une altération de l'état de conscience sont, notamment, la partie supérieure de la protubérance postérieure où est située la substance réticulée activatrice (4-7), le pédoncule cérébral qui comporte les voies efférentes de la réticulée activatrice (8), les noyaux pulvinaux du thalamus, la région hypothalamique, et la partie inférieure des lobes frontaux (9, 10). L'état de conscience normale se caractérise par une capacité d'éveil et de conscience de soi et de son environnement.

À la suite d'une lésion cérébrale sévère, le patient évoluera du coma à la récupération en passant par plusieurs stades. Le coma est caractérisé par une absence complète d'éveil ainsi qu'une absence de conscience de soi et de l'environnement (11). Le coma peut se prolonger de quelques jours à quelques semaines. Si le réveil du patient ne s'accompagne pas d'une récupération de la conscience, nous parlons alors d'état végétatif. L'état végétatif se différencie du coma

(1) Coma Science Group, Centre de Recherches du Cyclotron, Université de Liège.

(2) Service d'Imagerie médicale, CHU de Liège.

(3) Service de Neurologie, CHU de Liège.

par la présence du cycle veille-sommeil. Le patient végétatif ne démontre aucun signe de conscience, ni de lui-même, ni de son environnement (12). Cet état peut être chronique ou une transition vers une récupération future. Certains patients émergeront de l'état végétatif et montreront des signes fluctuants, mais reproductibles de conscience tels qu'une poursuite visuelle, une localisation de stimulations nociceptives ou une réponse à la commande; le diagnostic posé sera alors celui d'état de conscience minimale (13). Les patients en état de conscience minimale présentent une récupération de signes clairs de conscience, mais sont, par définition, incapables de communiquer de manière fonctionnelle avec l'environnement. La récupération de l'état de conscience minimale est caractérisée par une capacité fonctionnelle de communiquer avec son environnement et/ou d'utiliser de manière fonctionnelle des objets (13). Certains patients, plus rares, entrent en «locked-in syndrome». Ce syndrome est caractérisé par une quadriplégie, une diplégie faciale et une anarthrie. Ces patients sont éveillés et présentent une conservation de la conscience et des facultés intellectuelles, mais ne peuvent communiquer que par le clignement des paupières ou des mouvements oculaires palpébraux (14).

IMAGERIE PAR RÉSONANCE MAGNÉTIQUE CHEZ LES PATIENTS POST-COMA

L'état de conscience altérée peut résulter de plusieurs causes dont les principales sont les traumatismes crâniens et les accidents vasculaires cérébraux. Le nombre élevé de patients victimes de ces affections a facilité la réalisation des nombreuses études sur des groupes importants et homogènes et a permis d'en tirer des renseignements importants, entre autres, sur la neuropathologie et la physiopathologie des troubles de conscience qui en résultent. Les traumatismes crâniens sont responsables de deux lésions principales : à savoir, les contusions et les lésions axonales diffuses. Les contusions sont dues au choc du parenchyme contre le crâne, notamment au niveau des lobes frontaux et temporaux. Les lésions axonales diffuses sont la conséquence des cisaillements des tissus suite aux forces d'accélération-décélération avec une composante rotationnelle. Ces lésions peuvent être hémorragiques ou ischémiques. Elles sont souvent localisées à la jonction entre des structures de densité différente. On les observe au niveau du corps calleux, des noyaux gris centraux, du tronc cérébral (mésencéphale et protubérance) et de la substance blanche lobaire. Elles conditionnent le

pronostic fonctionnel cérébral. D'autre part, les accidents vasculaires occasionnent des lésions anoxiques/hypoxiques qui vont présenter un œdème cytotoxique susceptible d'évoluer vers une récupération progressive ou vers une altération tissulaire jusqu'à la nécrose. Elles peuvent se compliquer d'une transformation hémorragique. Le développement de l'imagerie non invasive par résonance magnétique contribue de manière extraordinaire à une meilleure connaissance de ces lésions et des troubles qu'elles entraînent.

Le choix du moment de réaliser un bilan en Imagerie par Résonance Magnétique (IRM) du patient présentant des troubles de conscience après un coma est crucial. En effet, une exploration très précoce peut favoriser une hypertension intracrânienne chez un patient cérébrolésé, obligé de rester couché en décubitus dorsal strict dans l'appareil de résonance. En outre, elle ne prendrait pas en compte les lésions secondaires, liées à une éventuelle hypertension intracrânienne ou à une altération de l'état général, qui sont susceptibles d'aggraver le pronostic fonctionnel du cerveau (œdème, ischémie, hémorragie, engagement). Une exploration très tardive, quant à elle, n'aura que peu d'impact sur la prise en charge du patient et sur l'évaluation du pronostic fonctionnel. Elle pourra mettre en évidence une atrophie parenchymateuse et des lésions irréversibles. Le moment idéal pour un bilan multimodal en IRM semble être la troisième semaine quand l'œdème cérébral a régressé (15). De plus, une exploration optimale en IRM doit comporter des séquences morphologiques et des séquences d'imagerie avancée, telle la spectroscopie.

LES SÉQUENCES MORPHOLOGIQUES CONVENTIONNELLES

La séquence «FLuid Attenuated Inversion Recovery» (FLAIR) met en évidence les contusions et les zones d'ischémie ainsi que les lésions axonales diffuses non hémorragiques. Ces dernières sont invisibles en tomodynamométrie. Elles permettent d'expliquer les troubles de conscience observés chez certains patients ayant un bilan tomodynamométrique normal.

La séquence T2* détecte les micro-saignements dus aux lésions axonales diffuses hémorragiques sous forme de lésions hypo-intenses, du fait de la présence d'hémossidérine (Fig. 1). Le nombre de ces lésions est inversement corrélé au Glasgow Outcome Scale (16) qui est un score prédictif du pronostic clinique (17).

La séquence tridimensionnelle T1 permet d'évaluer l'atrophie cérébrale. Elle est également utilisée pour le repérage anatomique des

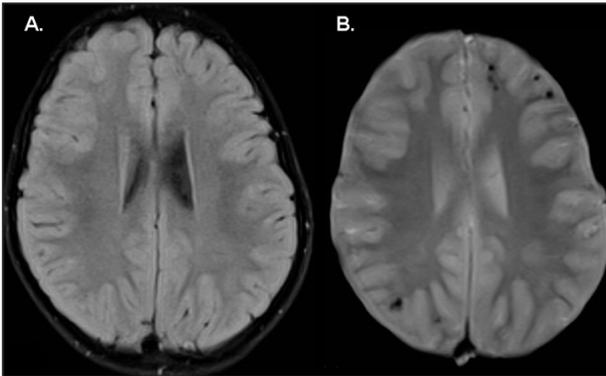


Figure 1. Patient en état de conscience minimale suite à un accident traumatique.

A. Illustration d'une coupe axiale FLAIR passant au même niveau que la coupe droite, sous-estimant les lésions.

B. Illustration d'une coupe axiale T2* démontrant des lésions axonales juxtacorticales dont le signal hypo-intense témoigne de leur caractère hémorragique.

zones d'activation obtenues en imagerie fonctionnelle.

LES SÉQUENCES D'IMAGERIE AVANCÉE

Spectroscopie par Résonance Magnétique (SRM)

La spectroscopie par résonance magnétique (SRM) étudie de manière non invasive le fonctionnement du cerveau en permettant la quantification de plusieurs métabolites dont la choline (Cho), la créatine (Cr) et le N-acétyl-aspartate (NAA). Tandis que la choline est un marqueur de la synthèse et du catabolisme membranaire, caractérisé par un taux augmentant dans toutes les situations où il y a un important renouvellement membranaire, comme dans la prolifération cellulaire et les processus inflammatoires, la créatine est considérée comme un marqueur du métabolisme énergétique aérobie. Elle est présumée stable et, à ce titre, elle sert de référence interne utilisée pour calculer les ratios NAA/Cr ou Cho/Cr. Le N-acétyl-aspartate est un marqueur de la viabilité et de la densité neuronale. Il est présent dans le cytoplasme neuronal et dans les axones. Les taux de ces différents métabolites ne se modifient que plusieurs heures après le traumatisme crânien. Lors du bilan du patient post-coma, les mesures de spectroscopie sont réalisées au niveau de deux tiers postéro-supérieurs de la protubérance incluant la formation réticulée activatrice à l'aide d'un seul voxel (Single Voxel Spectroscopy - SVS) (Fig. 2), et à la hauteur des noyaux gris centraux, à l'aide d'une coupe composée de plusieurs voxels (Chemical Shift Imaging - CSI) incluant le noyau lenticulaire, le thalamus (pulvinar), le cortex insulaire et la substance blanche périventriculaire occipitale (Fig. 3).

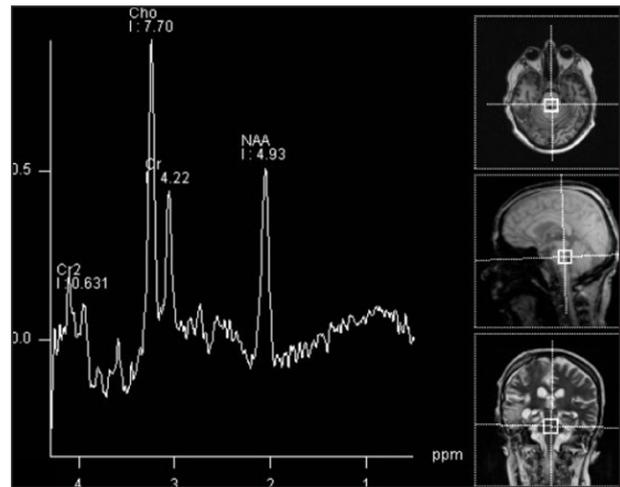


Figure 2. Patient en état végétatif suite à un accident traumatique. La séquence de spectroscopie monovoxel (SVS) réalisée sur la protubérance montre une nette diminution du N-acétyl-aspartate.

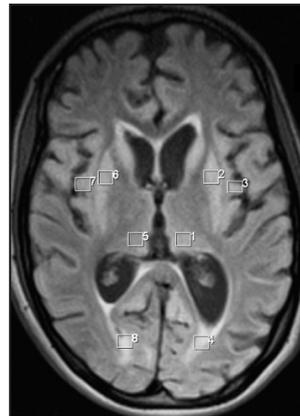


Figure 3. Patient en état végétatif post-anoxique. Illustration des sites de mesure de métabolites sur une coupe de spectroscopie multivoxel (CSI) : thalamus, noyau lenticulaire, insula et substance blanche périventriculaire occipitale.

Imagerie du tenseur de diffusion

Cette technique permet d'étudier *in vivo* la microstructure du parenchyme cérébral. Elle découle de l'étude de la diffusion des molécules d'eau. Celle-ci est libre lorsque les molécules se déplacent de manière aléatoire dans un milieu sans obstacle comme le liquide céphalo-rachidien (mouvements Browniens). Elle est dite «restreinte isotrope» lorsque le déplacement des molécules d'eau est limité dans toutes les directions, et «restreinte anisotrope» lorsque cette limitation se fait uniquement dans certaines directions, créant une hétérogénéité de la vitesse de déplacement des molécules d'eau ou anisotropie. L'organisation particulière des fibres nerveuses est à l'origine d'une anisotropie de diffusion dans la substance blanche cérébrale : la diffusion des molécules d'eau est privilégiée dans le sens des fibres, et restreinte perpendiculairement aux fibres. Le traitement des données de l'imagerie du tenseur de diffusion permet de mesurer la fraction d'anisotropie (FA), dont la valeur est nulle lorsque la diffusion est isotrope.

ou élevée lorsque la diffusion est anisotrope, et d'établir une cartographie de la substance blanche (Fig. 4). La destruction de l'organisation des fibres conduit à une diminution de l'anisotropie de diffusion des molécules d'eau et, donc, de la FA. Celle-ci constitue, par conséquent, un marqueur non invasif de l'intégrité des faisceaux de fibres blanches permettant la détection des lésions axonales diffuses invisibles en séquence T2* et FLAIR (18). L'imagerie du tenseur de diffusion est la seule méthode donnant un aperçu in-vivo de la trajectoire des fibres nerveuses (tractographie).

L'Imagerie par Résonance Magnétique fonctionnelle (IRMf)

Différentes techniques de neuroimagerie fonctionnelle ont été utilisées au cours de la dernière décennie pour évaluer les capacités cognitives résiduelles chez les patients en état de conscience altérée, sans tenir compte de leur capacité de bouger, ni de parler. L'IRMf est largement utilisée en neurosciences pour l'étude non invasive du fonctionnement cérébral *in vivo* avec une résolution temporelle et spatiale élevée. Dans le cadre du bilan des patients présentant des troubles de la conscience, l'IRMf est utilisée pour évaluer les fonctions neuronales de base qui caractérisent l'état de repos et pour identifier les régions cérébrales qui sont activées lorsqu'on utilise des paradigmes passifs consistant à faire entendre au patient son propre prénom, par exemple, ou des paradigmes actifs lorsqu'on demande au patient d'effectuer une tâche mentale consistant à s'imaginer jouant au tennis ou marchant dans un espace familier. On se sert alors des modifications du débit sanguin cérébral régional comme marqueur de substitution de l'activité neuronale.

L'IRMf de repos (appelée aussi «resting state») consiste à réaliser une acquisition fonctionnelle sans aucune stimulation du patient. Elle est basée sur l'existence des variations spontanées du signal dépendant du niveau d'oxygénation du sang (Blood Oxygenation Level Dependent - BOLD) chez des sujets au repos en état d'éveil correspondant à une manifestation des connectivités fonctionnelles du cerveau (19). Ces fluctuations cohérentes du signal BOLD surviennent au sein des réseaux neuroanatomiques fonctionnellement définis (20, 21). Le concept de réseau de mode par défaut ou «Default Mode Network» (DMN) du fonctionnement cérébral a été proposé par Raichle et al. (22) pour décrire un certain nombre de régions du cerveau comprenant le précuneus, le lobe pariétal postérieur et le cortex préfrontal médian, qui sont plus actives au

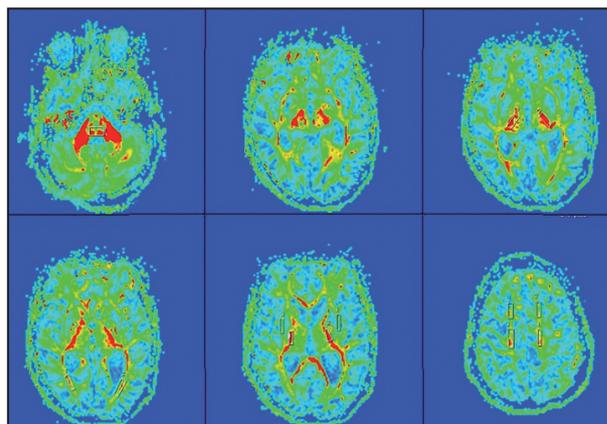


Figure 4. Séquence de tenseur de diffusion. Illustration des sites de mesure de la fraction d'anisotropie (FA) : protubérance postérieure, pédoncule cérébral, bras postérieur de la capsule interne, capsule externe, substance blanche périventriculaire occipitale, substance blanche antérieure et postérieure du centre semi-ovale.

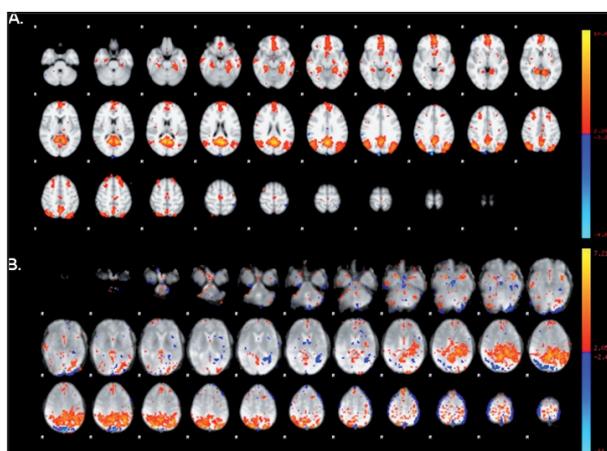


Figure 5. Acquisition EPI au repos. A. Sujets volontaires sains illustrant le réseau du mode par défaut, comprenant les cortex mésofrontal/antérieur, le précuneus/postérieur, le cingulaire et les régions pariétales bilatérales. B. Un patient en état végétatif post-anoxique, illustrant une destruction marquée de l'architecture du réseau du mode par défaut.

repos que lorsque nous sommes impliqués dans des tâches cognitives exigeant l'attention (Fig. 5).

EVALUATION DU PRONOSTIC FONCTIONNEL DES PATIENTS EN ÉTAT DE CONSCIENCE ALTÉRÉE

Une prise en charge adéquate des patients ayant survécu à un coma impose la mise en place d'outils efficaces permettant une évaluation du pronostic fonctionnel. L'examen au lit du malade ne permet pas d'établir ce pronostic de manière probante; d'où, l'intérêt de développer des examens complémentaires parmi lesquels l'IRM occupe une place de plus en plus prépondérante grâce aux évolutions techniques récentes. Les résultats du bilan multimodal en IRM, combinés aux données de l'examen clinique, doivent permettre au clinicien de bien éva-

luer les possibilités de récupération du patient et d'en informer la famille en vue d'une décision de poursuivre ou non les soins. Plusieurs études ont démontré le rôle important de l'IRM dans l'évaluation de la sévérité des lésions et de leur retentissement sur l'état de conscience du patient. Yanagawa et al. (17), ont démontré que le nombre de lésions mises en évidence par les séquences T2* était corrélé à l'issue à long terme. Des résultats similaires ont été mis en évidence avec la séquence FLAIR (23). Par ailleurs, le caractère bilatéral des lésions détectées par ces séquences est de mauvais pronostic avec une mortalité élevée (24) notamment lorsqu'elles touchent le tronc cérébral (25). Ces deux séquences morphologiques ont l'avantage d'être sensibles à la détection des lésions et d'être stables dans le temps, contrairement à la diffusion par exemple. Cependant, elles peuvent être prises en défaut dans certains troubles de la conscience survenant chez des personnes dont elles ne détectent aucune anomalie dans le tronc cérébral. Ces séquences ne sont donc pas suffisantes pour établir un pronostic fonctionnel du patient post-coma; d'où, l'intérêt croissant pour les techniques d'imagerie avancée dont les premiers résultats sont prometteurs quant à leur capacité de détecter des lésions dans des zones d'apparence normale en imagerie morphologique (26, 27) et de permettre une évaluation du fonctionnement cérébral après le coma.

La spectroscopie CSI, réalisée au niveau des noyaux gris centraux, permet de calculer le ratio NAA/Cr dans plusieurs tissus, à savoir la substance grise (insula, noyau lenticulaire et thalamus) et la substance blanche périventriculaire occipitale (28). Cecil et al. (29) ont démontré que le ratio NAA/Cr était plus pertinent dans l'évaluation des traumatismes crâniens que le ratio NAA/Cho. En effet, le NAA/Cr est le reflet de l'activité neuronale. Plusieurs études ont mis en évidence une corrélation significative entre le NAA/Cr et l'évolution clinique des patients (30-33). Une chute de la valeur de ce ratio est un argument de mauvais pronostic.

L'imagerie du tenseur de diffusion diminue en cas de lésions axonales. Tollard et al. (28) ont observé une diminution de la FA à tous les sites de mesure chez les patients qui ont présenté une mauvaise évolution un an après leur accident. Ils ont aussi montré que l'utilisation combinée de la spectroscopie (NAA/Cr) et du tenseur de diffusion (FA) permettait de prédire une évolution défavorable à un an avec une spécificité de 97% contre 75% pour la spectroscopie seule et 85% pour la diffusion seule. Dans les trois cas de figure, la sensibilité est respectivement de 86%,

75% et 79%. Perlberg et al. (34) ont observé une diminution de la FA mesurée au niveau du faisceau longitudinal inférieur, du pédoncule cérébral, du bras postérieur de la capsule interne et du splénium du corps calleux dans le groupe de traumatisés crâniens ayant une évolution défavorable comparativement à ceux ayant une évolution favorable. Ces deux études confirment le fait que la FA constitue un bon bio-marqueur des lésions de la substance blanche (32). Elle peut permettre un monitoring de la dégradation ou de la récupération du fonctionnement cérébral post-traumatique suivant que la valeur de la FA diminue ou augmente dans le temps.

Enfin, les études en IRMf ont permis de confirmer les études antérieures réalisées au H215O PET chez des patients en état végétatif, démontrant une préservation de l'activité de «bas niveau» des cortex sensoriels primaires, déconnectés des réseaux corticaux associatifs de «haut niveau» lors de stimulations auditives (36-38), somatosensorielles (38, 39) ou visuelles (40, 41). L'équipe de Schiff (42) a été la première à démontrer par l'IRMf une capacité résiduelle d'activation de larges réseaux d'intégration neuronale chez deux patients en état de conscience minimale. Ce travail corroborait les études réalisées en PET montrant que les patients en état de conscience minimale avaient une activation résiduelle plus étendue que les patients en état végétatif (37). Cependant, la détection d'une activité cérébrale ne signifie pas que la conscience est conservée. En effet, il n'est pas aisé de distinguer une stimulation automatique d'une stimulation consciente. Cependant, deux exemples dans la littérature permettent d'apprécier le potentiel de l'IRMf de pouvoir attester de la préservation de l'état de conscience chez des patients non communicatifs. Owen et al. (43) ont rapporté le cas d'une jeune femme diagnostiquée comme étant en état végétatif depuis cinq mois suite à un traumatisme cérébral sévère. Lorsqu'ils lui ont demandé d'exécuter deux tâches d'imagerie mentale (s'imaginer jouant au tennis, s'imaginer marchant dans sa maison), grâce à l'IRMf, ils ont observé que la patiente activait les mêmes régions cérébrales que les sujets sains contrôles. Ces résultats démontrent que la patiente était bien consciente d'elle-même et de son environnement. Par ailleurs, cette patiente a recouvré un état de conscience cliniquement objectivable six mois après l'étude. Toujours en IRMf, Di et al. (44) ont rapporté le cas de deux patients considérés comme étant en état végétatif suite à un traumatisme et qui ont présenté une activation du cortex auditif primaire et des aires associatives temporelles, identique à celle des

patients en état de conscience minimale lorsque leur nom était prononcé par une voix familière. Seuls, ces deux patients ont évolué vers un état de conscience minimale trois mois après l'étude. Ces deux études démontrent que l'IRMf d'activation active ou passive est capable de détecter la persistance d'un état de conscience non décelable lors de l'examen clinique et qu'elle peut être un bon outil pronostique. Des travaux récents ont mis en évidence l'intérêt de l'IRMf de repos en clinique pour pouvoir explorer des fonctions cognitives sans avoir besoin de la collaboration du patient. Boly et al. (45, 46) ont observé que les fluctuations cohérentes du signal BOLD caractéristiques du réseau du mode par défaut du sujet sain étaient présentes chez un patient en état végétatif, mais absentes chez un patient en état de mort cérébrale. Ces études préliminaires sont prometteuses pour l'évaluation des états de troubles de la conscience. Un des objectifs de ces explorations consiste à distinguer les patients en état de conscience minimale de ceux en état végétatif.

CONCLUSION

La prise en charge des patients ayant survécu après un coma et qui sont dans l'impossibilité de communiquer reste très problématique. L'IRM multimodale comprenant des séquences morphologiques et fonctionnelles permet de faire un bilan cérébral optimal. Les séquences de tenseur de diffusion et de spectroscopie fournissent des données sur base desquelles un pronostic de récupération à un an peut être établi avec une spécificité de 95% et une sensibilité de 86%. L'IRMf donne des résultats prometteurs pour la détection de patients en état de conscience minimale, erronément classés comme végétatifs. Ces progrès scientifiques en neuroimagerie, et leur traduction clinique potentielle, présentent une opportunité pour mieux répondre aux besoins de ces patients et fournir aux familles une information pertinente sur le diagnostic et le pronostic.

REMERCIEMENTS

Ce travail a bénéficié du soutien du Fonds de la Recherche Scientifique (FRS), la Commission Européenne (DISCOS, Mindbridge, DECODER & CATIA), l'Action de Recherche Concertée (ARC-06/11-340), McDonnell Foundation, Mind Science Foundation, l'Université de Liège et le Centre Hospitalier Universitaire. Les auteurs remercient les infirmiers et technologues de l'Unité d'IRM, ainsi que des services de Neurologie, Neurochirurgie et des Soins Intensifs du

Centre Hospitalier de Liège pour leur participation active aux bilans de patients comateux.

BIBLIOGRAPHIE

1. Andrews K, Murphy L, Munday R, et al.— Misdiagnosis of the vegetative state : retrospective study in a rehabilitation unit. *BMJ*, 1996, **313**, 13-16.
2. Childs NL, Mercer WN, Childs HW.— Accuracy of diagnosis of persistent vegetative state. *Neurology*, 1993, **43**, 1465-1467.
3. Schnakers C, Vanhaudenhuyse A, Giacino J, et al.— Diagnostic accuracy of the vegetative and minimally conscious state: clinical consensus versus standardized neurobehavioral assessment. *BMC Neurol*, 2009, **9**, 35.
4. Kampfl A, Schmutzhard E, Franz G, et al.— Prediction of recovery from post-traumatic vegetative state with cerebral magnetic-resonance imaging. *Lancet*, 1998, **351**, 1763-1767.
5. Shibata Y, Matsumura A, Meguro K, et al.— Differentiation of mechanism and prognosis of traumatic brain stem lesions detected by magnetic resonance imaging in the acute stage. *Clin Neurol Neurosurg*, 2000, **102**, 124-128.
6. Firsching R, Woischneck D, Klein S, et al.— Brain stem lesions after head injury. *Neurol Res*, 2002, **24**, 145-146.
7. Parvizi J, Damasio AR.— Neuroanatomical correlates of brainstem coma. *Brain*, 2003, **126**, 1524-1536.
8. Firsching R, Woischneck D, Klein S, et al.— Classification of severe head injury based on magnetic resonance imaging. *Acta Neurochir (Wien)*, 2001, **143**, 263-271.
9. Uzan M, Albayram S, Dashti SG, et al.— Thalamic proton magnetic resonance spectroscopy in vegetative state induced by traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 2003, **74**, 33-38.
10. Salazar AM, Grafman JH, Vance SC, et al.— Consciousness and amnesia after penetrating head injury : neurology and anatomy. *Neurology*, 1986, **36**, 178-187.
11. Posner J, Saper C, Schiff N, Plum F.— (2007). Plum and Posner's diagnosis of stupor and coma. New York: Oxford University Press.
12. The Multi-Society Task Force on PVS.— Medical aspects of the persistent vegetative state (1). *N Engl J Med*, 1994, **330**, 1499-1508.
13. Giacino JT, Ashwal S, Childs N, et al.— The minimally conscious state : Definition and diagnostic criteria. *Neurology*, 2002, **58**, 349-353.
14. American Congress of Rehabilitation Medicine. Recommendations for use of uniform nomenclature pertinent to patients with severe alterations of consciousness. *Arch Phys Med Rehabil*, 1995, **76**, 205-209.
15. Weiss N, Galanaud D, Carpentier A, et al.— Clinical review : prognostic value of magnetic resonance imaging in acute brain injury and coma. *Crit Care*, 2007, **11**, 230.
16. Jennett B, Bond M.— Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet*, 1975, **1**, 480-484.
17. Yanagawa Y, Tsushima Y, Tokumaru A, et al.— A quantitative analysis of head injury using T2*-weighted gradient-echo imaging. *J Trauma*, 2000, **49**, 272-277.

18. Huisman T, Sorensen A, Hergan K, et al.— Diffusion-weighted imaging for the evaluation of diffuse axonal injury in closed head injury. *J Comput Assist Tomogr*, 2003, **27**, 5-11.
19. Biswal B, Yetkin FZ, Haughton VM, et al.— Functional connectivity in the motor cortex of resting human brain using echo-planar MRI. *Magn Reson Med*, 1995, **34**, 537-541.
20. Raichle ME.— Neuroscience. The brain's dark energy. *Science*, 2006, **314**, 1249-1250.
21. Boly M, Phillips C, Tshibanda L, et al.— Intrinsic brain activity in altered states of consciousness. How conscious is the default mode of brain function? *Ann New York Acad Sciences*, 2008, **1129**, 119-129.
22. Raichle ME, MacLeod AM, Snyder AZ, et al.— A default mode of brain function. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 2001, **98**, 676-682.
23. Carpentier A, Galanaud D, Puybasset L, et al.— Early morphologic and spectroscopic magnetic resonance in severe traumatic brain injuries can detect «invisible brain stem damage» and predict «vegetative states». *J Neurotrauma*, 2006, **23**, 674-685.
24. Firsching R, Woischneck D, Diedrich M, et al.— Early magnetic resonance imaging of brainstem lesions after severe head injury. *J Neurosurg*, 1998, **89**, 707-712.
25. Wedekind C, Fischbach R, Pakos P, et al.— Comparative use of magnetic resonance imaging and electrophysiologic investigation for the prognosis of head injury. *J Trauma*, 1999, **47**, 44-49.
26. Arfanakis K, Haughton VM, Carew JD, et al.— Diffusion tensor MR imaging in diffuse axonal injury. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2002, **23**, 794-802.
27. Garnett MR, Blamire AM, Rajagopalan B, et al.— Evidence for cellular damage in normal-appearing white matter correlates with injury severity in patients following traumatic brain injury : A magnetic resonance spectroscopy study. *Brain*, 2000, **123**, 1403-1409.
28. Tollard E, Galanaud D, Perlberg V, et al.— Experience of diffusion tensor imaging and 1H spectroscopy for outcome prediction in severe traumatic brain injury : Preliminary results. *Crit Care Med*, 2009, **37**, 1448-1455.
29. Cecil KM, Hills EC, Sandel ME, et al.— Proton magnetic resonance spectroscopy for detection of axonal injury in the splenium of the corpus callosum of brain-injured patients. *J Neurosurg*, 1998, **88**, 795-801.
30. Choe BY, Suh TS, Choi KH, et al.— Neuronal dysfunction in patients with closed head injury evaluated by in vivo 1H magnetic resonance spectroscopy. *Invest Radiol*, 1995, **30**, 502-506.
31. Ricci R, Barbarella G, Musi P, et al.— Localised proton MR spectroscopy of brain metabolism changes in vegetative patients. *Neuroradiology*, 1997, **39**, 313-319.
32. Garnett MR, Blamire AM, Corkill RG, et al.— Early proton magnetic resonance spectroscopy in normal-appearing brain correlates with outcome in patients following traumatic brain injury. *Brain*, 2000, **123**, 2046-2054.
33. Garnett MR, Cadoux-Hudson T, Styles P.— How useful is magnetic resonance imaging in predicting severity and outcome in traumatic brain injury? *Curr Opin Neurol*, 2001, **14**, 753-757.
34. Perlberg V, Puybasset L, Tollard E, et al.— Relation between brain lesion location and clinical outcome in patients with severe traumatic brain injury: A diffusion tensor imaging study using voxel-based approaches. *Hum Brain Mapp*, 2009, [Epub ahead of print].
35. Huisman TA, Schwamm LH, Schaefer PW, et al.— Diffusion tensor imaging as potential biomarker of white matter injury in diffuse axonal injury. *AJNR Am J Neuroradiol*, 2004, **25**, 370-376.
36. Laureys S, Faymonville ME, Degueldre C, et al.— Auditory processing in the vegetative state. *Brain*, 2000, **123**, 1589-1601.
37. Boly M, Faymonville ME, Peigneux P, et al.— Auditory processing in severely brain injured patients: differences between the minimally conscious state and the persistent vegetative state. *Archives of neurology*, 2004, **61**, 233-238.
38. Boly M, Faymonville ME, Peigneux P, et al.— Cerebral processing of auditory and noxious stimuli in severely brain injured patients: differences between VS and MCS. *Neuropsychol Rehabil*, 2005, **15**, 283-289.
39. Boly M, Faymonville ME, Schnakers C, et al.— Perception of pain in the minimally conscious state with PET activation: an observational study. *Lancet Neurol*, 2008, **7**, 1013-1020. Epub 2008 Oct 3.
40. Menon DK, Owen AM, Williams EJ, et al.— Cortical processing in persistent vegetative state. *Lancet*, 1998, **352**, 200.
41. Owen AM, Menon DK, Johnsrude IS, et al.— Detecting residual cognitive function in persistent vegetative state. *Neurocase*, 2002, **8**, 394-403.
42. Schiff ND, Rodriguez-Moreno D, Kamal A, et al.— fMRI reveals large-scale network activation in minimally conscious patients. *Neurology*, 2005, **64**, 514-523.
43. Owen AM, Coleman MR, Boly M, et al.— Detecting awareness in the vegetative state. *Science*, 2006, **313**, 1402.s
44. Di HB, Yu SM, Weng XC, et al.— Cerebral response to patient's own name in the vegetative and minimally conscious states. *Neurology*, 2007, **68**, 895-899.
45. Boly M, Phillips C, Baiteau E, et al.— Consciousness and cerebral baseline activity fluctuations. *Hum Brain Mapp*, 2008, **29**, 868-874.
46. Boly M, Tshibanda L, Vanhaudenhuyse A, et al.— Functional connectivity in the default network during resting state is preserved in a vegetative but not in a brain dead patient. *Human Brain Mapp*, 2009, **30**, 393-400.

Les demandes de tirés à part sont à adresser au Pr. S. Laureys, Coma Science Group, Cyclotron Research Center, Allée du 6 août, Sart-Tilman B30, 4000 Liège, Belgique
Email : Steven.laureys@ulg.ac.be