

**Lien entre le métabolisme de certaines zones du cerveau et une altération de la conscience en cas de dommages diffus au cerveau d'origine traumatique, sans lésions focales importantes :**  
*Une étude FDG-PET avec analyse de tracé paramétrique statistique*

**N Nakayama A Okumura J Shinoda T Takashima T Iwama**  
j neur neuros psychiatry 2006

FDG – PET = tomographie d'émission de position  
SPM = statistical parametric mapping = tracé paramétrique statistique

### **CONTEXTE**

le métabolisme des patients au stade chronique après des dommages diffus au cerveau (TDBI) n'a pas été complètement étudié.

### **BUT**

Etudier le lien entre le métabolisme de certaines zones du cerveau (rCM) et l'altération de la conscience chez les patients avec TDBI

### **METHODE**

52 patients avec TDBI au stade chronique sans lésions focales importantes ont été choisis et leur rCM évalué par la méthode FDG-PET avec SPM. Tous les patients présentaient une altération de la conscience ou de la fonction cognitive et on été répartis en 3 groupes :  
groupe A : (n=22): des patients avec un dysfonctionnement cérébral majeur  
groupe B : (n=13) des patients dans un état de conscience minimal  
groupe C : (n=17) des patients au stade végétatif  
Les aspects rCM sur FDG-PET ont été évalués dans ces groupes et comparés à ceux des témoins de comparaison normaux sur SPM.

### **RESULTATS**

Un hypométabolisme apparaissait nettement latéralement dans les zones préfrontales médianes, les zones frontobasales médianes, le gyrus cingulate et le thalamus. L'hypométabolisme dans ces zones était le plus généralisé et le plus important dans le groupe C, et ceci était aussi plus répandu et plus important dans le groupe B que dans le groupe A.

### **CONCLUSION**

Il se peut que l'hypométabolisme dans les zones préfrontales médianes, les zones frontobasales, le gyrus cingulate et le thalamus, soit la conséquence d'une détérioration clinique de TDBI, qui est due à des disconnexions fonctionnelles et structurelles, plutôt qu'une conséquence de la contusion cérébrale focale directe.

---

Les dommages diffus d'axonal (dai) ont pour conséquence toute une gamme de déficits neuropsychologiques et neurologiques. Les patients avec DAI présentent des combinaisons complexes de troubles de la mémoire, de la concentration et des fonctions d'exécution, la lenteur dans le processus d'information des modifications du comportement et de la personnalité et des troubles de la conscience et de la communication. Ces troubles peuvent être un fardeau pour la famille du patient traumatisé crânien et compromettre sa réintégration psychosociale et sa réintégration au travail. En effet, des changements dans la cognition, le comportement et la personnalité sont des causes majeures de l'échec des patients avec DAI lorsqu'il s'agit de retourner au travail.

Chez les patients avec DAI, l'IRM montre des lésions dans le corps calleux, le tronc cérébral, la capsule interne et la jonction entre la substance grise et la substance blanche ou la substance profonde. Des signes révélateurs visibles à l'IRM général chez les patients avec DAI telles qu'une hypertrophie ventriculaire ou une atrophie de la substance blanche (le corps calleux, le fornix et la capsule interne) correspondent bien aux conséquences sur la cognition. A l'inverse, d'après des études faites, les troubles neuro-comportementaux après DAI ont peu de lien avec les lésions focales détectées grâce aux techniques de neuro-imagerie morphologique tels que CT ou l'IRM.

L'imagerie métabolique cérébrale avec tomographie d'émission de position (PET) est utile pour évaluer le métabolisme cérébral d'une zone (rCM). Des études avec PET sur le métabolisme cérébral des patients traumatisés crâniens ont été menées aux stades sévères et moins sévères chronique, et celles qui ont été faites par les techniques ROI (région of interest) ont révélé un lien étroit entre les troubles cognitifs et comportementaux et une baisse du métabolisme cortical dans les cortex préfrontaux et cingulé chez les patients avec de graves DAI.

Les patients avec DAI connaissent des dysfonctionnements neurologiques, cognitifs et comportementaux qui deviennent stables au stade chronique. Le lien entre ces dysfonctionnements et des changements de rCM n'a jamais été étudié dans les détails. Il existe bien des limites quant à l'évaluation du rCM avec les techniques ROI. Les techniques ROI dépendent soit d'une évaluation subjective pour établir des différences avec une répartition normale sur les tracés d'activité fonctionnelle ou sur une position, une forme, ou une taille relativement arbitraire de ROIs. En conséquence, certaines zones du cerveau peuvent ne pas être explorées. L'analyse SPM est une méthode d'analyse voxel – par – voxel qui peut éviter la subjectivité. Pour étudier le lien entre les troubles cognitifs et comportementaux, l'altération de la conscience et le rCM, nous avons mené une étude FDG-PET avec analyse SPM chez des patients traumatisés crâniens (TDBI) au stade chronique, qui, d'un point de vue histopathologique, est considéré comme étant essentiellement DAI (dommage diffus d'axonal).

## **MATERIELS ET METHODES**

	Group A	Group B	Group C	Control	Significance
Age (years)	38.9 (15.5)	29.8 (8.2)	30.8 (13.7)	34.7 (8.9)	NS
Age range (years)	17-66	21-50	18-59	21-49	
Sex (male:female)	13:9	9:4	10:7	21:9	
Interval between head injuries and initiation of assessments (months)	19.7 (19.1)	12.9 (6.4)	21.5 (17.0)		NS
Interval range (months)	6-70	6-26	6-63		

Continuous data are mean (SD).

Au centre médical CHUBU, GIFU au Japon, pour des dysfonctionnements durables liés au traumatisme crânien, ces 4 dernières années, nous avons traité 202 patients avec des dysfonctionnements prolongés causés par une blessure due à une grande vitesse et un lourd impact lors d'un accident de véhicule à moteur.. Sur les 202 patients, 52 diagnostics TDBI sans importantes lésions focales ont été retenus pour l'étude. Les 52 patients avaient eu des troubles de la conscience pendant plus de 6 heures, qui n'étaient pas dus à des lésions massives ou *ischaemic insults* aux stades sévères ou moyennement sévères. Pour les patients ayant eu encore quelques troubles de la conscience ou des dysfonctionnements cognitifs 6 mois ou plus après l'accident, nous avons effectué des évaluations neuropsychologiques et des études FDG-PET pour mesurer leurs corrélations. Nous avons exclu les patients ayant soit une contusion corticale ou un hématome d'un volume > 10 cm<sup>3</sup> au stade sévère sur le scanner CT ou l'IRM. Les patients ayant connu par le passé des blessures à la tête, des attaques cérébrales, des opérations intra-crâniennes, des maladies psychiatriques, l'alcoolisme ou l'abus de drogue, ont été exclus.

Table 2 Neuropsychological data of group A patients and normal controls

Factor	Group A	Normal	p Value
Wechsler Adult Intelligence Scale-Revised			
Full scale intelligence quotient	80.4 (11.2)	110.2 (16.2)	<0.0001
Verbal intelligence quotient	84.6 (12.2)	113.4 (11.9)	<0.0001
Performance intelligence quotient	78.0 (13.5)	105.2 (14.8)	<0.0001
Hasegawa Dementia Scale-Revised	24.5 (4.9)	29.9 (0.3)	<0.0001
Mini-Mental State Examination	26.3 (4.5)	29.8 (0.6)	0.0001
Wechsler Memory Scale-Revised			
General memory	71.7 (14.6)	104.6 (14.2)	<0.0001
Delayed memory	66.8 (13.2)	102.5 (10.6)	<0.0001
Verbal memory	71.0 (14.0)	104.5 (6.8)	<0.0001
Visual memory	85.3 (16.3)	105.7 (8.3)	<0.0001
Attention	92.5 (11.3)	108.3 (7.4)	0.0002
Paced Auditory Serial Addition Test	34.5 (10.6)	46 (7.2)	0.0003

Values are mean (SD).

Les patients ont été divisés en 3 groupes selon leur degré de trouble de la conscience. Dans le groupe A, 22 patients (moyenne d'âge 38,9, allant de 17 à 66 ans) 13 hommes et 9 femmes dans un état de dysfonctionnement cérébral majeur. Ils pouvaient communiquer par le langage mais la fonction cognitive était perturbée (mémoire, concentration, fonctions d'exécution, processus d'information ralenti et modification du comportement et de la personnalité), d'après l'évaluation neuropsychologique (WMS – R, PASAT, etc...) ; tous les tests utilisés étaient en japonais. Chaque patient du groupe a eu un résultat en-dessous de 2SDs par rapport aux valeurs témoin dans au moins 1 sur 11 évaluations neuropsychologiques (tableaux 1 et 2). Le groupe 2 comprenait 13 patients (moyenne d'âge 29,8 allant de 21 à 50 ans) 9 hommes et 4 femmes, dans un état de conscience minimal. Ils n'étaient pas dans un état végétatif mais étaient incapables de communiquer efficacement. Leur nombre n'était pas suffisant pour faire des tests d'évaluation neuropsychologiques avec une détérioration de la communication verbale et gestuelle (tableau 1). Dans le groupe C il y avait 17 patients (moyenne d'âge 30,8 de 18 à 59 ans) dans un état végétatif.

## **TEMOINS DE COMPARAISON**

30 adultes volontaires en bonne santé (moyenne d'âge 34,7 de 21 à 49 ans) 21 hommes et 9 femmes, ont été recrutés comme témoins de comparaison. Aucun d'entre eux n'avait d'antécédents de blessures à la tête, ou de troubles neurologiques, physiques ou psychiatriques majeurs, y compris l'abus d'alcool ou de drogue. Les tableaux 1 et 2 résument les données démographiques et les résultats de l'évaluation neuropsychologique pour les témoins de comparaison. Tous les patients et témoins ont donné avant leur consentement écrit précisant qu'ils étaient informés. (Pour les patients inconscients, le consentement a été donné par un parent ou un tuteur). Le comité de recherche de la fondation du Mémorial Hospital de Kizawa avait approuvé le protocole.

## L'EXAMEN PAR PET

Le scanner PET utilisé pour l'étude était un ADVANCENXI de chez General Electric, qui fournit 35 images transaxiales à 4,25 mm d'intervalle (the in-plane... was 4.8 mm) non traduit. Ma manière de scanner était le mode classique en 2 dimensions. Les participants étaient placés dans le PET-Scanner de manière à ce que les tranches soient parallèles à la ligne canthoméatale. L'immobilité était vérifiée d'après l'alignement de 3 rayons laser, avec des lignes tracées sur le visages des participants. Les participants étaient à jeun depuis au moins 4 heures avant l'injection de FDG. Une dose de 0,12 Ci/kg de FDG a été injectée par intraveineuse dans la veine cubitale durant 1 mn. Les participants étaient confortablement assis, les yeux ouverts, et les bruits environnementaux maintenus au minimum pendant environ 40 mn.. Après ce repos de 40 mn une source « germanium – 68 gallien-68 rotativé a été utilisée pour obtenir 3 mn de clichés de transmission. Un cliché PET statique a été effectué en continu pendant 7 mn. Un cliché statique a été reconstruit pour l'atténuation du photon avec des données des clichés de transmission des temps morts, du hasard et de l'éparpillement.

## ANALYSE DES DONNEES

Non traduit

## RESULTATS

Sur les 202 patients, 52 (32 hommes et 20 femmes, moyenne d'âge 33,2) dont nous avons obtenu le consentement, ont été recrutés pour cette étude. **Le laps de temps moyen entre l'accident et la mise en route de ces études était de 18,6 mois.** Nous n'avons noté aucune différence significative entre les groupes concernant l'âge ( $P=0,058$ ) et le laps de temps entre les traumatismes crâniens et la mise en route des évaluations ( $P=0,367$ ) (Kruskal – Wallis –test ; tableau 1).

Nous avons trouvé des différences significatives dans toutes les évaluations entre les patients du groupe A et les témoins de comparaison. Chez les patients du groupe A, il y avait des dysfonctionnements cognitifs, une altération neurocomportementale et une inadaptation sans déficits physiques. Cependant, ils ont pu communiquer verbalement avec les autres.

Nous avons défini les contours structurels de la zone médiale préfrontale, la zone médiale frontobasale, la zone antérieure et postérieure du gyrus cingulate et du thalamus, sur un cerveau en verre en 3 plans orthogonaux pour l'observation visuelle (fig1).

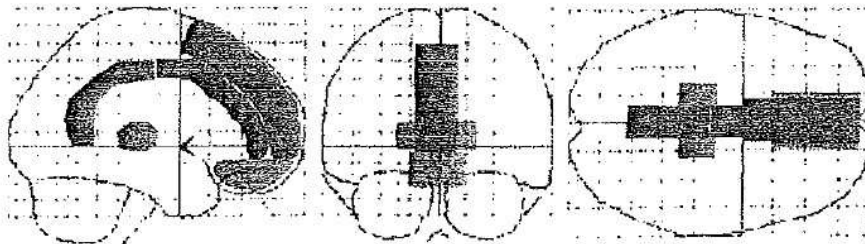
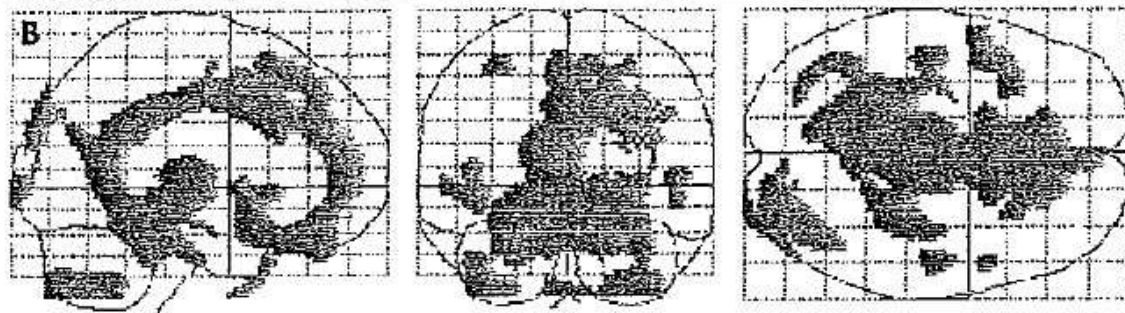
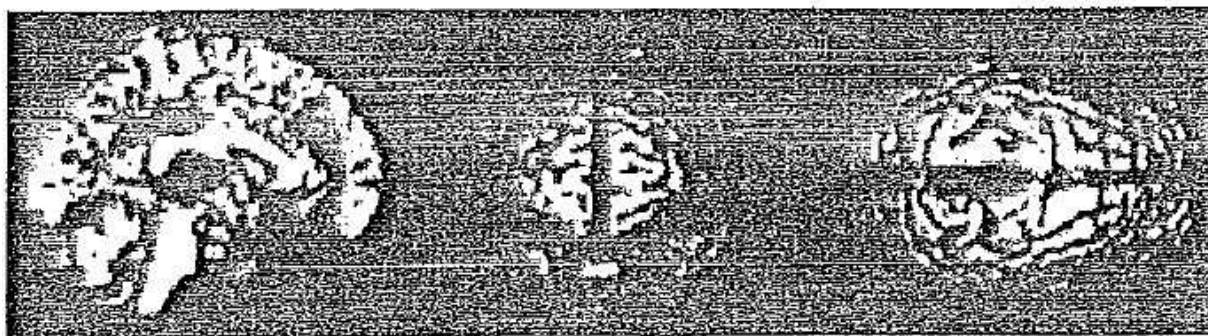
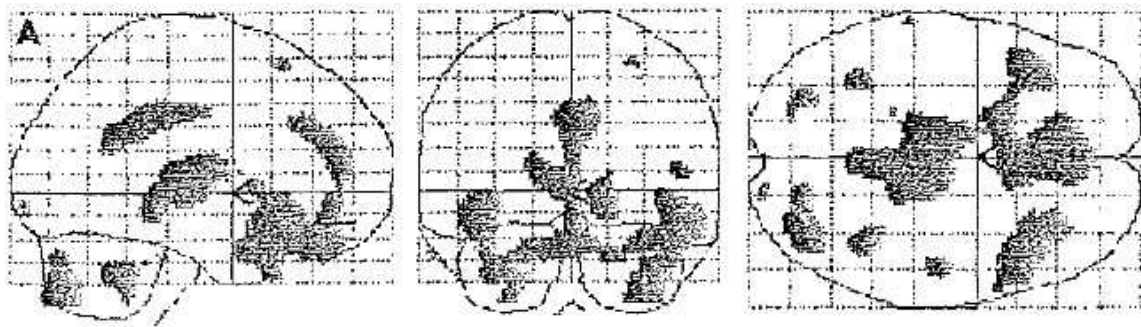


Figure 1 Structural outlines of the medial prefrontal regions (red), medial frontobasal regions (light blue), cingulate gyrus (anterior (dark blue) and posterior (pink) regions) and thalamus (green) on a glass brain in three orthogonal planes (lateral, anterior and superior views).

(les contours ne sont pas apparents → redaction inutile)



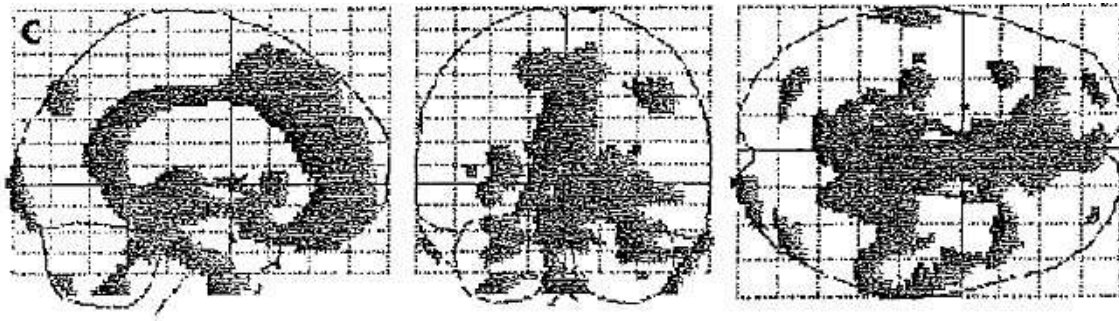


Figure 2 Upper row: summary of statistical parametric mapping (SPM) results displayed on a glass brain in three orthogonal planes (lateral, anterior and superior views) at  $p_{\text{uncorrected}} \leq 0.001$ . The shaded areas represent statistical evidence for a reduction in metabolism in patients with traumatic diffuse brain injury (TDBI) compared with normal controls. Lower row: summary of SPM results shown on the left medial, anterior and superior views of a volume-rendered spatially normalised MRI of  $p_{\text{uncorrected}} \leq 0.001$ . The red areas are statistical evidence for hypometabolism in patients with TDBI compared with normal controls. (A) Group A patients v normal control subjects, (B) group B patients v normal controls, (C) group C patients v normal controls. Patients from each group consistently displayed marked hypometabolism bilaterally in the medial prefrontal regions, medial frontobasal regions, cingulate gyrus and thalamus. Hypometabolism in these regions in group C patients was the most widespread and prominent among the three groups, and hypometabolism in group B patients was more widespread and prominent than that in group A patients.

En haut : résumé des résultats SPM sur un cerveau de verre en 3 plans orthogonaux (latéral, antérieur, supérieur) les zones sombres sont la preuve statistique de la diminution du métabolisme chez les patients avec TDBI par rapport aux témoins de comparaison -  
 En bas : résumé des résultats SPM - - - (il y a normalement de la couleur (rouge))  
 www.jnnp.com

Table 3 Location and peaks of significant reduction in glucose metabolism in group A patients compared with normal controls

Z ( $p_{\text{uncorrected}}$ )	Z ( $p_{\text{corrected}}$ )	Extent (voxels)	Peak coordinates (x,y,z) (mm)			Anatomical region	Brodmann area
6.52 (<0)	0	781	-10	-19	12	Left thalamus	
4.33 (<0)	0.034		10	-17	3	Right thalamus	
5.62 (<0)	0	805	4	-24	33	Right cingulate gyrus	23
4.73 (<0)	0.020		4	-41	30	Right cingulate gyrus	23
4.83 (<0)	0.013	1942	2	38	-24	Right rectal gyrus	11
4.81 (<0.000)	0.014	763	46	22	-18	Right superior temporal gyrus	38

Table 4 Location and peaks of significant reduction in glucose metabolism in group B patients compared with normal controls

Z ( $p_{\text{uncorrected}}$ )	Z ( $p_{\text{corrected}}$ )	Extent (voxels)	Peak coordinates (x,y,z) (mm)			Anatomical region	Brodmann area
Inf (<0)	0	12 680	2	-20	32	Right cingulate gyrus	23
7.78 (<0)	0		-5	-14	8	Left thalamus	
7.01 (<0)	0		10	-17	3	Right thalamus	
6.96 (<0)	0		-12	-50	3	Left lingual gyrus	18
6.93 (<0)	0		-25	-39	-8	Left parahippocampal gyrus	36
5.92 (<0)	0		12	17	-1	Right caudate nucleus	
5.91 (<0)	0		4	14	-21	Right rectal gyrus	11
5.89 (<0)	0		-4	13	-4	Left subcallosal gyrus	25
5.37 (<0)	0.001		18	-31	-3	Right parahippocampal gyrus	27
5.17 (<0)	0.003		10	-15	-11	Right fusiform gyrus	20
4.78 (<0)	0.016	319	-32	20	56	Left superior frontal gyrus	8
4.66 (<0)	0.026	391	34	-72	-33	Right cerebellum	
4.60 (<0)	0.033	136	-44	-19	8	Left transverse temporal gyrus	41

**Table 5** Location and peaks of significant reduction in glucose metabolism in group C patients compared with normal controls

Z (Uncorrected)	Z (Corrected)	Extent (voxels)	Peak coordinates (x,y,z) (mm)			Anatomical region	Brodman area
Inf (<0)	0	12 421	2	-25	34	Right cingulate gyrus	23
7.42 (<0)	0		4	26	25	Right cingulate gyrus	24
7.21 (<0)	0		-2	-41	25	Left cingulate gyrus	23
6.95 (<0)	0		12	-23	1	Right thalamus	
6.33 (<0)	0		10	-15	-11	Right cerebral peduncle	
5.83 (<0)	0		-8	-8	-10	Left hypothalamus	
5.41 (<0)	0.001		-6	11	-11	Left subcallosal gyrus	25
5.07 (<0)	0.003		-14	-21	7	Left thalamus	
4.66 (<0)	0.015	151	-34	19	-26	Left inferior frontal gyrus	47
4.48 (<0)	0.031	146	-28	60	3	Left medial frontal gyrus	10

L'analyse SPM a montré un hypométabolisme bilatéral net dans la zone médiale préfrontale, les zones antérieure et postérieure du gyrus cingulate et thalamus chez tous les patients des groupes A, B et C, par rapport aux témoins de comparaison. Par rapport aux patients du groupe A, ceux du groupe B présentaient un hypométabolisme étendu et important (fig 2A, B). En outre, par rapport aux patients du groupe B, ceux du groupe C présentaient un hypométabolisme plus étendu et plus important principalement dans les zones médiales, préfrontales et frontobasales (fig. 2B,C).

Le tableau 3 présente la liste des pics de voxels les plus significatifs et montre où sont placés les voxels dans chaque regroupement (amas) comparés aux témoins de comparaison les patients du groupe A présentaient une diminution significative du métabolisme du glucose dans le thalamus, le gyrus cingulate, le pédoncule cérébral, l'hypothalamus, le gyrus subcallosal, le gyrus frontal inférieur et le gyrus médial frontal. Nous n'avons noté aucun hypermétabolisme chez les patients des groupes A, B et C, par rapport aux témoins de comparaison.

## **DISCUSSION**

### **ANALYSE STATISTIQUE**

Les techniques ROI ont révélé un hypométabolisme cortical dans la zone préfrontale et le gyrus cingulate chez les patients avec DAI sévères. Dans « in a single-photon emission computed tomograph study », un groupe de patients à traumatisme crânien diffus ont présenté une circulation sanguine lente dans le lobe temporal et le lobe frontal, y compris le gyrus cingulate et le thalamus. L'analyse d'image statistique SPM a joué un rôle important dans l'interprétation des images FGD-PET, car elle permet de visualiser les résultats de l'analyse quantitative de la répartition métabolique anormale dans le cerveau d'un patient. Un inconvénient de SPM, c'est que l'atrophie peut être confondue avec TDBI.

### **LIEN AVEC LA DISCONNEXION CORTICALE**

Le gyrus cingulate est le composant principal du système limbique, et ses parties postérieures et antérieures possèdent différentes connexions thalamiques et corticales ont des cytoarchitectures différentes et favorisent des fonctions distinctes. Le gyrus cingulate antérieur peut être divisé en discrètes subdivisions anatomiques et comportementales : la partie affective et la partie cognitive. La partie affective inclut les zones de Brodmann 25 et 33 et la zone rostrale de Brodmann 24 et joue un rôle dans l'émotion et la motivation. La partie cognitive inclut les zones de la concentration. Des recherches précédentes indiquent que les principales zones qui sont le siège du déclin lié à l'âge se situent essentiellement dans le cortex préfrontal ainsi que de le gyrus cingulate antérieur.



D'un autre côté, le gyrus cingulate postérieur joue un rôle pour s'orienter dans l'environnement et interpréter l'environnement, et a des connexions et des attributions comportementales distinctes de celles du gyrus cingulate antérieur.

Donc, les fonctions de ces différentes parties sont probablement coordonnées. Le gyrus cingulate postérieur a aussi des connexions denses avec le système médial temporel de la mémoire. Il se peut que ces communications participent au rôle du gyrus cingulate postérieur dans l'orientation. Le gyrus cingulate postérieur est un endroit très important qui participe fonctionnellement très tôt dans le développement de la maladie d'Alzheimer.

Le thalamus est également une composante essentielle du système limbique et système d'activation réticulaire ascendant. Donc, le thalamus a des connexions distinctes avec le gyrus cingulate, la formation réticulaire, et le cortex cérébral.

On trouve de nombreux liens anatomiques entre la zone pariétale médiale ou cingulate postérieur et la zone préfrontale médiale ou cingulate antérieur et ces régions sont fonctionnellement impliquées dans la conscience de soi réfléchi et l'état de conscience au repos.

Chez les patients à DAI, les dommages cérébelleux d'axonal dans la substance blanche, le corps calleux et la zone du pédoncule sont courants. Le corps calleux dans lequel l'organisation de l'avant à l'arrière des tissus fibreux correspond à l'anatomie fronto-occipitale, cette organisation est répartie dans le gyrus cingulate. Dans notre étude, un hypométabolisme du glucose observé bilatéralement dans les zones médiales préfrontales, les zones médiales frontobasales, le gyrus cingulate et le thalamus chez les patients à TDBI. Ces résultats pourraient être la preuve évidente que l'ensemble de la substance blanche, qui mène à une disconnexion corticale, qui a pour résultat une détérioration de la cognition et des troubles de la conscience, est altérée (perturbée) chez les patients à TDBI.

### LIEN AVEC LA GRAVITE DE LA PERTURBATION DE LA CONSCIENCE

La conscience est un concept aux multiples facettes et peut être divisée en deux aspects principaux : l'éveil (le fait d'être éveillé, ou vigilance) et la conscience (conscience de l'environnement et de soi). L'éveil existe grâce à des familles de neurones de la base du cerveau qui se projettent (prolongent) directement vers les neurothalamiques et corticaux. En conséquence, une détérioration soit de la base du cerveau ou des 2 hémisphères cérébraux peut diminuer l'éveil. On pense que la conscience dépend de l'intégrité fonctionnelle du cortex cérébral ou ses connexions subcorticales. Chacune de ses nombreuses parties est située, dans une certaine mesure, dans des zones du cerveau définies anatomiquement. Malheureusement, la conscience ne peut être mesurée objectivement par aucune machine. Son évaluation exige l'interprétation de plusieurs signes cliniques. De nombreux systèmes de mesure ont été inventés pour la quantification et la standardisation de l'évaluation de la conscience.

Nous avons réparti les patients à TDBI en 3 groupes selon leur degré d'altération de la conscience. Les patients du groupe A atteignaient le maximum pour l'éveil et la conscience. Les patients du groupe B avaient le maximum en éveil et une altération partielle de la conscience et les patients du groupe C le maximum en éveil et une inconscience totale.

Dans notre étude, l'hypermétabolisme dans les zones médiales préfrontales, les zones médiales frontobasales, le gyrus cingulate et le thalamus était plus perceptible, avec une détérioration clinique de la conscience au stade chronique. Il se peut que ce résultat soit la preuve évidente que l'hypométabolisme dans ces zones joue un rôle dans la gravité du dysfonctionnement cognitif et l'altération de la conscience chez les patients à TDBI.



## **CONCLUSIONS**

Nous pouvons fortement suggérer que les patients à TDBI au stade chronique, les troubles de la conscience et les dysfonctionnements cognitifs sont causés par un hypométabolisme bilatéral du glucose dans les zones médiales préfrontales, les zones médiales frontobasales, le gyrus cingulate et le thalamus. En outre, l'hypométabolisme était plus étendu et plus perceptible, avec une altération de la conscience et un dysfonctionnement de la cognition. Il se peut que l'hypométabolisme soit le résultat de disconnexions corticales fonctionnelles et structurales dans les réseaux neuronaux du cerveau, plutôt que le résultat d'une contusion focale cérébrale directe, car aucun dommage important au cerveau n'a été détecté dans ces zones, par CT ou IRM.

traduction Francisque Buchon

texte disponible dans son intégralité en anglais sur le site [cassetete22.com](http://cassetete22.com)