Journée EVC-EPR 2023

État Végétatif Chronique et État Pauci-Relationnel

Evaluation et stimulation de la conscience

Jeudi 2 février 2023

Stimulation pharmacologique de la conscience en unité EVC-EPR

Dr Frédéric PELLAS, Médecin MPR

Centre Hospitalier d'Uzès, CHU de Nîmes, Uzès (30).

Rappel : État de conscience minimale

Preuves discernables de conscience de soi ou de l'environnement

- Réponse à la commande (réponse aux **ordres moteurs simples**)
- Réponse **oui/non** (gestuelle ou verbale, sans tenir compte de l'exactitude)
- Verbalisation **intelligible**
- **Comportement dirigé vers un but en réponse à un stimuli extérieur**:
  - Sourires appropriés aux paroles / à la vue d'un tiers
  - Vocalisations ou gestes appropriés
  - Chercher à atteindre, tenir ou toucher des objets proposés
  - Poursuite visuelle / fixation visuelle d'objet / visage (le sien) « évocateur »

« Cut-off » / limites de l'Emergence d'EPR (conscience normale)

- Communication fonctionnelle = **interactive** (prend parole)
- **Utilisation fonctionnelle (dans leur fonction)** de **2** objets **différents, même si le geste est mal fait / retardé**

Rendre l'environnement propice à l'éveil

- Supprimer les éléments nociceptifs
- Diagnostiquer d'éventuelles complications orthopédiques : fractures, POA, algo
- Penser à la douleur... : patient « confortable »
- Chambre seule, calme, personnalisée
- Stimulations sensorielles ciblées et contrôlées
- Plages de repos ++

VARIÉTÉ DE SITUATIONS CONCERNÉES POUR « AMÉLIORER L'ÉVEIL ».

« Traitement de l'éveil » = tout médicament pouvant

- « améliorer la récupération de la **conscience** »,
- **et non** ceux améliorer le pronostic **global** à distance

Différence « Prise unique » ⇔ TTT quotidien/semaines conditionne

- temporalité des évaluations pré/per/post par % durée du TTT :
  - dans l'heure > la prise ⇔ dans les semaines > l'instauration du TTT)
- type d'évaluation para clinique (PET/IRMf pas possible si prise unique)
- autres paramètres (infection, douleur, fatigue, dépaysement en chambre)

CRS : progrès

- du score global et de son « gain » (pas tjrs changement de diagnostic)
- Sur quelques items
  - discriminants => changement diagnostic)
  - non discriminants : renseigne sur modalité sensori-motrice influenceé

Les traitements de l'éveil

- Aucune AMM à ce jour !
- Utilisation prudente chez des patients présentant un retard d'éveil de préférence dans le cadre d'un protocole encadré
  - Dopaminergiques, psycho-stimulant adrénergétiques, Méthylphénidate, Modafinil…
- Éviter l'administration de drogues délétères vis-à-vis de la plasticité cérébrale
  - BZD, NL, alpha2 adrénergiques (Clonidine), anticholinergiques (Scopolamine), alpha1-antagonistes (Xatral)

- Eliminer une cause de retard d'éveil
  - Troubles métaboliques
  - Epilepsie
  - Hydrocéphalie
- Pas avant 3 mois de coma

D'après Luauté

Table 1. Summary of interventions discussed and time postinjury assessed in each investigation

Intervention	Acute/subacute time-point	Chronic time-point
Behavioral		
Sensory stimulation	21, 23	19
Music therapy	25, 26, 29	25, 26, 29
Pharmacological		
Amantadine	31, 32, 38	39, 40, 41
Zolpidem	47	42, 46, 48, 49, 50, 51
Neurostimulatory		
Deep brain stimulation (DBS)	59	61, 62, 63
Transcranial magnetic stimulation (TMS)	n/a	65, 66
Transcranial direct current stimulation (tDCS)	70, 73, 77	70, 71, 73, 76, 77, 78
Low intensity focused ultrasound (LIFU)	79	n/a

Pharmacologie : **l'Amantadine** accélère la récupération fonctionnelle.

Bien qu'à une fréquence très faible, le **Zolpidem** améliore le niveau de conscience de manière transitoire, et pfs durable.

Parmi les approches **neuromodulatrices**, la stimulation transcrânienne à courant continu s'est avérée capable d'améliorer transitoirement la réactivité comportementale, mais principalement chez les patients peu conscients.

De nouvelles données sur la stimulation cérébrale profonde thalamique remettent en question son rapport coût/bénéfice.

Des preuves émergent pour les interventions neurostimulatoires (ex : stimulation transcrânienne à courant continu).

A l'avenir l'utilisation de la neuro-imagerie fonctionnelle sera un bon moyen d'adapter les interventions spécifiques aux patients.

Traitements médicamenteux

Drugs	Study (first author, year)	Number of patients and etiology	Diagnosis	Placebo control	Reported functional outcome
Dopaminergic agents					
Amantadine	Giacino (2012)	184 TBI	MCS/VS	Yes	Positive
	Schnakers (2008)	1 anoxic	MCS	No	Positive
	Patrick (2006)	10 TBI	Low responsive level	No	No effect
	Hughes (2005)	123 TBI	Coma	NA	No effect
	Saniova (2004)	41 TBI	'Persistent unconsciousness'	NA	Positive
	Meythaler (2002)	35 TBI	MCS	Yes	Positive
Bromocriptine	Brahmi (2004)	4 intoxication	Coma	No	Positive
Levodopa	Matsuda (2003)	3 TBI	VS	No	Positive
Nonbenzodiazepine sedative					
Zolpidem	Cohen (2008)	1 anoxic	Lethargic	No	Positive
	Shames (2008)	1 anoxic	MCS	No	Positive
	Singh (2008)	1 TBI	MCS	No	No effect
	Brefel-Courbon (2007)	1 hypoxic	Akinetic mutism	Yes	Positive
	Clauss (2006)	2 TBI, 1 anoxic	VS	No	Positive
	Clauss (2000)	1 TBI	Semi-comatose	No	Positive
GABA agonist					
Baclofen	Sarà (2007)	1 non-TBI	VS	No	Positive

+ midazolam

Demertzi et al.,
Expert Rev Neurotherapeutics, 2008

Gosseries et al., Current Pharmaceutical Design, 2013

AGONISTES DA +

Amantadine

Lévodopa/Carbidopa

- doses utilisées : 200 à 800 mg
- Les effets secondaires

Bromocriptine

- doses utilisées : 2,5 à 5 mg mg
- Les effets secondaires

Apomorphine (apokinon)

Neupro (s/cut : Rotogotine)

instauré à **2 mg/24 h** et augmenté ensuite de 2 mg/24 h chaque semaine pour atteindre la dose efficace, jusqu'à la dose maximum de 8 mg/24 h.
4 mg/24 h peut être une dose efficace chez certains patients.

Amantadine : Mantadix®

Giacino JT, Whyte J, Bagiella E, et al. N Engl J Med 2012
Placebo-controlled trial of amantadine for severe traumatic brain injury.

- Étude randomisée contre placebo
  - Patients en EV ou ECM entre 4 et 16 semaines après un TC
  - Amantadine (n=87) VS Placebo (n=97)
  - Traitement de 4 semaines 100 mg x 2 jusqu'à 200 mg x 2
  - Amélioration significative de l'autonomie sur la DRS dans le groupe traité par rapport au placebo lors de l'évaluation réalisée en fin de traitement ….mais…… … non significatif 2S > après l'arrêt du TTT)

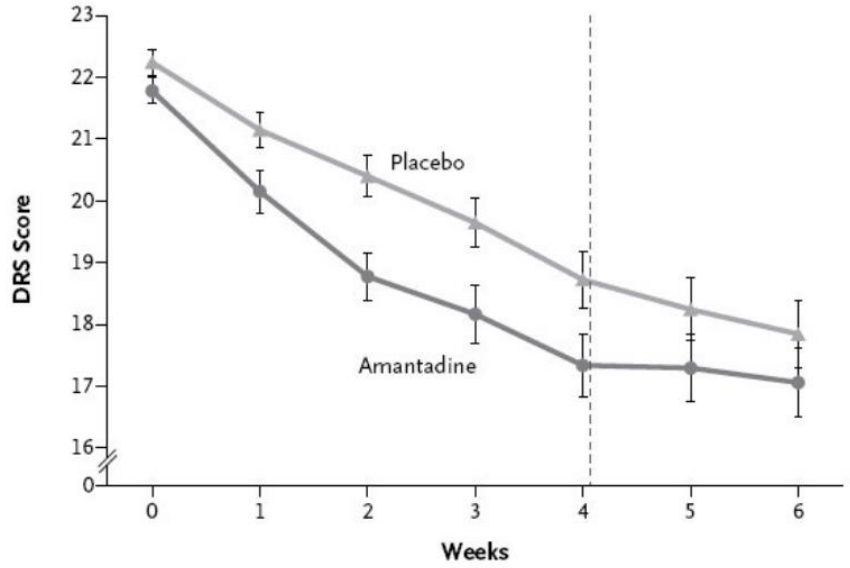
AMANTADINE

DRS (pour Disability Rating Scale) = score qui varie de 0 à 29 (EVC : 22 à 29).

Temps 0 : DRS moyens étaient 21,8 / groupe amantadine - 22,2 groupe placebo.

A 4S % patients avec DRS à 7-13 (handicap modéré à sévère)

- 25,6 % dans le groupe Amantadine // contre 16,8 % dans le placebo,
- % malades DRS 22-29 (EVC) = 18,6 % dans amantadine // 31,6 % dans placebo.



Disability rating scale
1 à 6 : handicap léger
7 à 22 : handicap modéré et sévère
22 – 29 : état végétatif et ECM

Giacino et al. NEJM 2012

AMANTADINE

AMANTADINE :

- **augmente la disponibilité de la dopamine** dans le striatum (MSN)
  - en retardant sa recapture au niveau présynaptique [34]
  - en augmentant le nb de récepteurs DA+ postsynaptiques
- **libérant les neurones thalamiques** (centraux) de **l'inhibition pallidale** (inhibition Globus Pallidum : Gpi)

L'amantadine durant 4 semaines accélère, de façon modeste mais significative, l'amélioration des EVC et des ECM dans les suites proches d'un TC grave.

Ce bénéfice devient toutefois non significatif deux semaines après l'arrêt du traitement.

De nombreux points d'interrogation, les travaux à venir devraient s'attacher à :

- déterminer la dose et la **durée** optimum du traitement (**au-delà des 4 semaines** de cet essai) et de savoir si un traitement prolongé aurait des effets favorables à long terme ;
- mieux comprendre les **mécanismes d'action** de ce produit promoteur de l'activité dopaminergique sur les troubles de conscience;
- **distinguer** parmi les EVC et les ECM **ceux qui ont les plus grandes probabilités** de tirer un bénéfice de l'amantadine ;
- savoir si ce produit peut être **utile chez des cérébro-lésés NON traumatiques (AVC – ANOXIQUES +++)**

MÉTHYLPHÉNIDATE

- Les doses utilisées : 20 à 80 mg
- psychostimulant de la famille des phénylpipéridines.
- Inhibe recapture de la dopamine, sans vider les vésicules.
- utilisé dans le traitement du trouble du déficit de l'attention avec ou sans hyperactivité (TDAH), et la narcolepsie et l'hypersomnie, lorsque le Modafinil s’est montré insuffisant ou inefficace.
- DJA méthylphénidate chez l’adulte entre 80 et 100 mg/J[réf. nécessaire]. France, recommandée par l'ANSM = 80 mg/j4.
- commercialisé sous nom **Ritaline** (Rilatin au Canada),

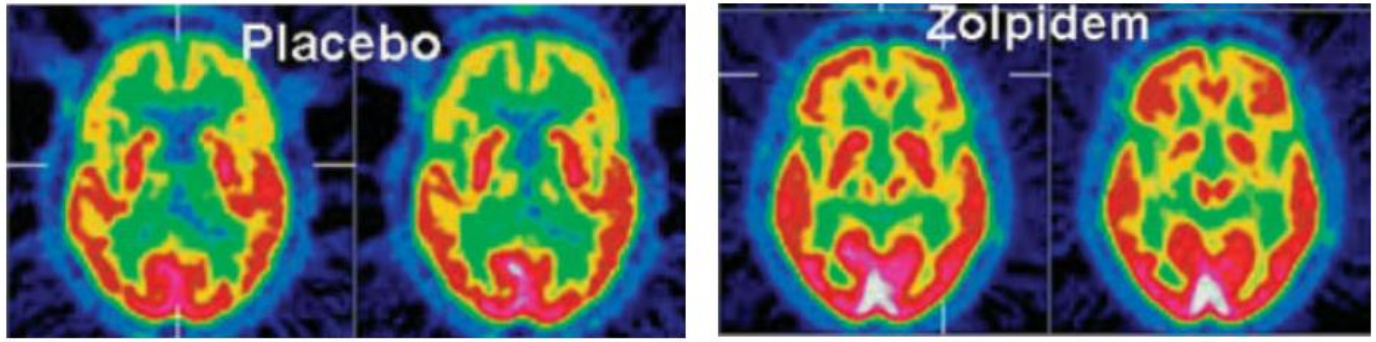
Zolpidem - Stilnox®

- Agoniste GABA OMEGA 1
- Nombreuses études de cas
- La meilleur étude : Brefel et al. Ann Neuro 2007
- 1 patiente 48 ans mutisme akinétique
- Encéphalopathie anoxique par pendaison à 2 ans d'évolution
- Essais de Stilnox en raison d'insomnies : amélioration de l'éveil 20 minutes plus tard
- Essai randomisé contre placebo en cross-over

Table. Motor and Language Assessments

Drug Therapy	Finger Tapping: 30 Seconds (number)[a]	Nine-Hole Peg Test (sec)[a]	Walking: 10m (sec)	Spontaneous speech	Repetition		Reading Words /3	Comprehension		Naming/ Repetition Object Names/30
					Word /5	Sentence /3		Word /28	Sentence /3	
Baseline	16	49	Unable	None	0	0	0	25	1	0
Placebo	19	45	Unable	None	0	0	0	25	1	0
Zolpidem	94	30	42	The patient spoke on stimulation	5	3	3	25	3	10

[a]For Finger Tapping test, the patient's score was expressed as the sum of the dominant and nondominant hands. The Nine-Hole Peg test concerned only the dominant hand.



18F-fluorodeoxyglucose positron emission tomography

Tiré de Brefel et al. Ann Neuro 2007

ZOLPIDEM

- = imidazopyridine
- non benzodiazepine hypnotique [16,17]
- Stimule sélectivement les récepteurs GABA A (BZ-1 or omega 1 subtype)
- Effet que qq heures ….à renouveler …

Nombreuses études ont rapporté **l'effet d'éveil transitoire du Zolpidem** c/o les EVC/EPR secondaires à des lésions cérébrales traumatiques et non traumatiques.

Deux études en double aveugle contrôlées par placebo ont fait état d'une **récupération significative**, telle qu'une augmentation des mouvements, de l'interaction sociale, de l'obéissance aux ordres et de l'utilisation d'objets fonctionnels, mais seulement chez environ 5 à 10 % d'un large échantillon de patients souffrant de DOC chronique

ZOLPIDEM (2)

Williams 2013	Etude EEG Et Clinique	3 TC AVC ACR	ECM	Chronique 5 6 et 9 ans	Déjà sous Zolpidem (répondeurs +) 10 mg/j // qq S CRS-R c/o 1er 3ème	CRS-R : 1er passe de 14-15 à 23 3ème ENR => ECM Dès 1ère h / sur tous les s/scores Corrélé à l'EEG 2ème Zolpidem / 7 ans : ENR => ECM + / stop GEP • s/protocole • émerge d'ECM • diminution spasticité
Whyte (2014)	Multicentrique Randomisée, double-aveugle contre placebo	84	EV/ENR ou ECM	Subaigu (4 M)	10mg/j vs placebo x2/Semaine Séparées > 1j CRS-R x heures 5h après prise	• 4 patients/84 (4,8%) répondeurs • changent de diagnostic • passent de ENR à ECM

Chatelle C, Thibaut A, Gosseries O –
Zolpidem effect on recovery of consciousness: a FDG-PET study.
Belgian Brain Council Congress, Liège, Belgium 2012; Oct 27.

- zolpidem induced changes in regional **brain metabolism**

- 3 patients suffering from a chronic post-anoxic **MCS**
- assessments after **placebo** administration and after administration of 10 mg **zolpidem**
- randomized **double blind** two-day protocol.

- Results showed that
  - behaviorally **all 3 patients recovered functional communication after zolpidem**
  - and improved brain metabolism in the prefrontal cortices

Midazolam - Hypnovel

Abstract.
Purpose: We describe the case of a subject in a post-traumatic Minimally Conscious State (MCS) who retrieved full interaction with the environment after midazolam infusion. We studied EEG correlates of the "awakening reaction" in the different domains of frequency, time and cortical topography, along with the intrinsic connectivity within both the task-positive and the linguistic network.
Methods: EEG recorded before and after midazolam administration has been submitted to spectral power analysis, sLORETA analysis and intrinsic connectivity analysis within both functional networks.
Results: A critical change in the power spectrum profile was observed after midazolam: a) the power between 1 and 12 Hz decreased, reaching its maximum difference with respect to pre-infusion at about 7 Hz and b) the power between 12 and 30 Hz increased, with a maximum difference at about 15 Hz. At the same time, midazolam induced significant connectivity changes, especially for these two frequency bands, within both functional networks.
Conclusions: We advance some hypotheses about certain aspects of the recovery from the MCS both in terms of anatomo-functional correlations and functional brain systems and we make inferences about the role that some kind of 'catatonic' symptoms might play in determining and/or maintaining this peculiar clinical state.

A case of post-traumatic minimally conscious state reversed by midazolam: Clinical aspects and neurophysiological correlates

Maria Chiara Carboncini[a,*], Andrea Piarulli[b], Alessandra Virgillito[a], Pieranna Arrighi[a], Paolo Andre[d], Francesco Tomaiuolo[c], Antonio Frisoli[b], Massimo Bergamasco[b], Bruno Rossi[a] and Luca Bonfiglio[a]
[a]*Department of Neuroscience, University of Pisa, Pisa, Italy*

Restorative Neurology and Neuroscience 32 (2014) 767–787
DOI 10.3233/RNN-140426
IOS Press

Objectif : cas d'un sujet en état de conscience minimale (ECM) post-traumatique qui a retrouvé une interaction complète avec l'environnement après perfusion de midazolam

- Clinique + corrélats EEG de la "réaction d'éveil" dans les différents domaines (fréquence, temps, topographie corticale) ainsi que dans la connectivité intrinsèque du réseau EEG
- EEG avant et après l'administration de midazolam a été soumis à une analyse spectrale, une analyse LORETA et à une analyse de la connectivité intrinsèque

Résultats : Un changement critique du profil EEG a été observé après l'administration de midazolam :

a) la puissance entre 1 et 12 Hz a diminué, atteignant sa différence maximale par rapport à la pré-infusion à environ 7 Hz
b) la puissance entre 12 et 30 Hz a augmenté, avec une différence maximale à environ 15 Hz.

Le midazolam a induit des modifications significatives de la connectivité EEG en particulier pour ces deux bandes de fréquence.

Conclusions : qq hypothèses sur la récupération du ECM , en termes anatomo fonctionnels, sur le rôle que certains symptômes " catatoniques " pourraient jouer dans la détermination et/ou le maintien de cette récupération catatonique" et/ou le maintien de cet état clinique particulier.

Essais avec le BACLOFENE (dépresseur / aussi action « d'éveil » paradoxal)

Etude de cas ouverte (SARA 2009)

= amélioration CRS-R chez 5 patients EV/ENR chronique à 2S de traitement

Pas uniquement d'augmentation de la sous-échelle motrice par diminution de spasticité/douleur également au niveau des sous-échelles qui concernent l'éveil, la fonction orale et la communication.

Ces études n'ont pas de comparateur placebo :
difficile de différencier l'effet réel du baclofène de l'évolution naturelle du patient

Baclofene

Curr Pain Headache Rep. 2015 Jan;19(1):466. doi: 10.1007/s11916-014-0466-8;

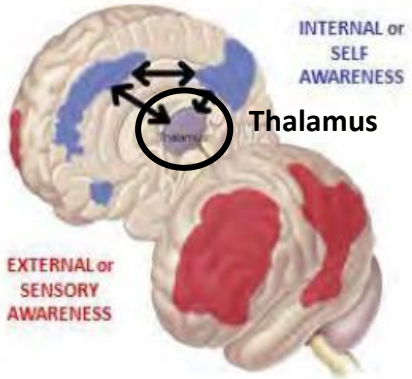
Intrathecal Baclofen: Effects on Spasticity, Pain, and Consciousness in DOC

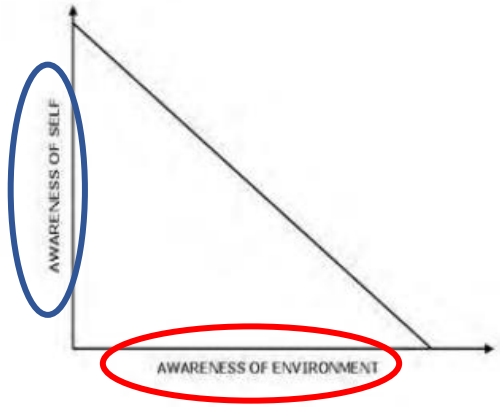
F Pistoia, S Sacco, M Sarà

Le baclofène intrathécal (ITB) diminue la spasticité et les crises NV chez les CL.
Il favoriserait ainsi la récupération de la conscience chez certains VS ou MCS.
L'ITB réduirait la surcharge de stimuli sensoriels « délétères » pour un cerveau lésé et/ou stabiliserait les rythmes circadiens. De plus en favorisant une verticalisation précoce et le contrôle moteur il « stimule » l'éveil.
Inconvénient : la comitialité et la sédation excessive.
Bien que l'indication de l'ITB soit la gestion de la spasticité sévère, son utilité dans l'amélioration de la conscience mérite d'être étudiée plus avant.

Les deux réseaux de la conscience

Réseau





Laureys, *Scientific American*, 2007
Vanhaudenhuyse & Demertzi et al, *J Cogn Neursoci*, 2011

Cortex fronto-pariétal « externe » :

= conscience « sensorielle » de l'extérieur

= (éveil conscient)

Cortex fronto-pariétal interne

(cortex mésio frontal & précunéus & thalamus) :

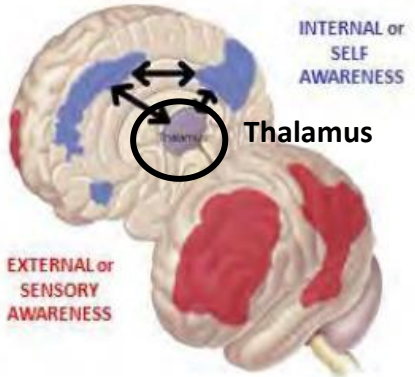
= conscience « de soi »

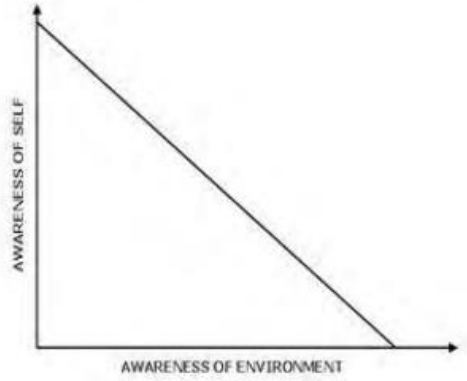
= rêve, hypnose, « petite voix intérieure » (voiture)

Les 2 sont en lien avec les **noyaux gris centraux** (Thalamus, MSN [Substance Noire Médiale), Pallidum [Globus Pallidum])

Les deux réseaux de la conscience

Réseau



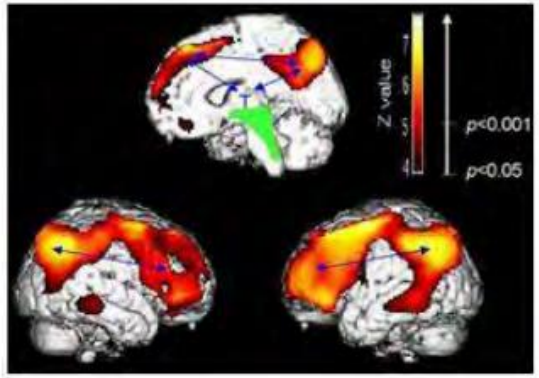


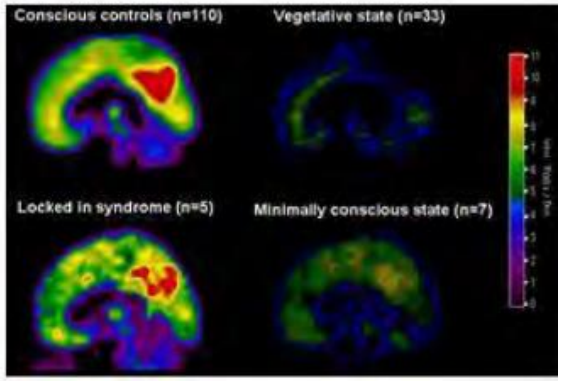
Laureys, *Scientific American*, 2007
Vanhaudenhuyse & Demertzi et al, *J Cogn Neursoci*, 2011

Conscience ≈ Fronto-pariétal

Aires systématiquement dysfonctionnelles chez les patients en syndrome d'éveil non répondant et récupérant une activité après récupération de la conscience

Le précuneus est une aire critique dans la connectivité fronto-pariétale

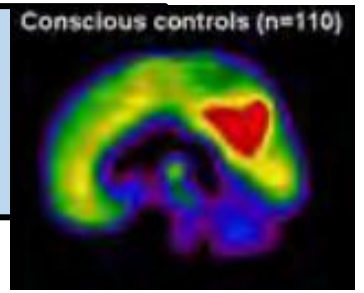


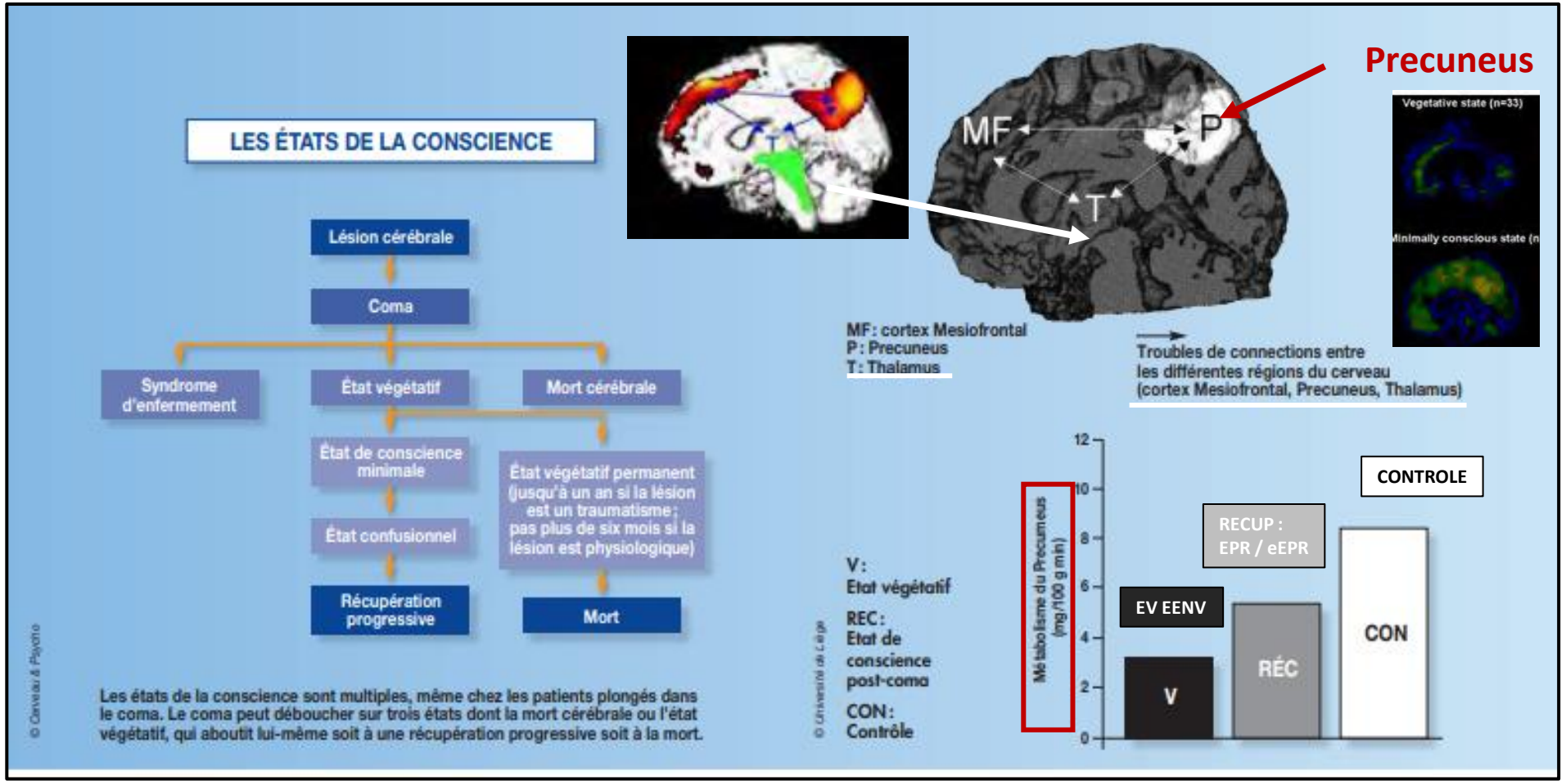


Laureys et al., *Neuroimage*, 1999
Laureys et al., *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 1999
Laureys et al., *Lancet Neurology*, 2004

RÔLE RÉGIONS FRONTO – PARIÉTALES INTERNES

PET-scan (Steven Laureys)



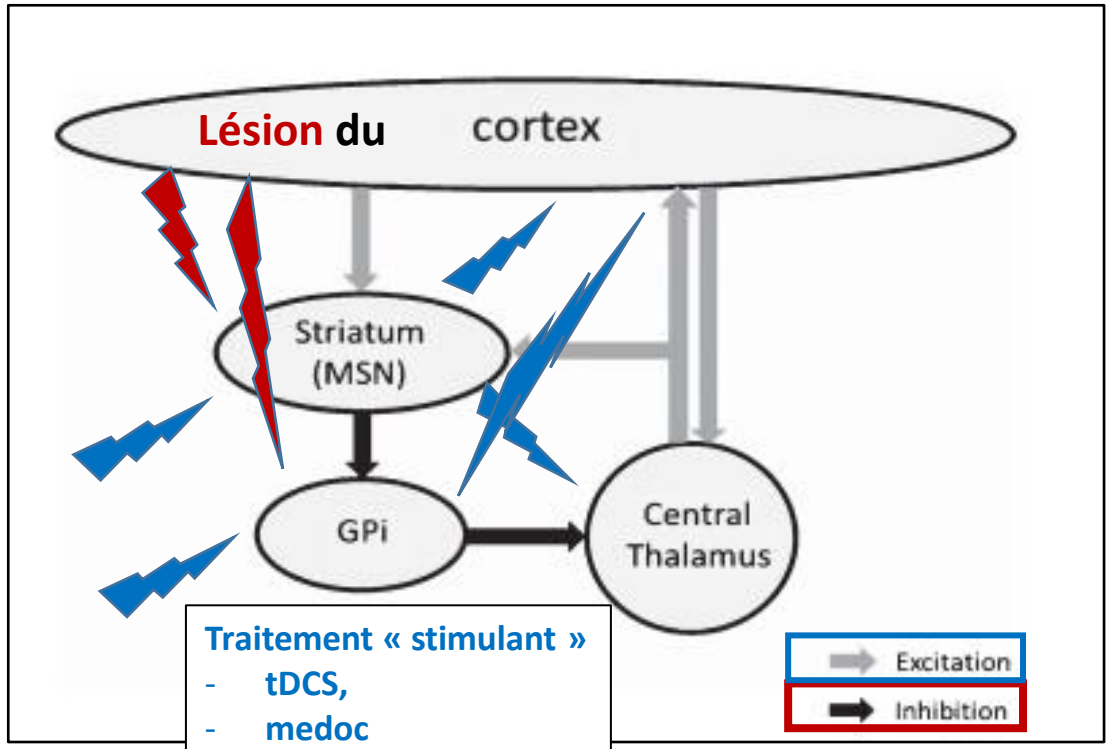


C/O PATIENTS EPR OU SORTIS D'EPR

Le métabolisme glucose est partiellement restauré

Dans cortex fronto-pariétal
Surtout Precuneus
(f. int. Cortex inter hémisphérique)

ROLE DES NOYAUX GRIS CENTRAUX



Traitement « stimulant »
- **tDCS,**
- **medoc**

Les traitements « stimulants »
les noyaux gris centraux
(MSN, Thalamus, GPi)
suivant l'action stimulante inhibitrice de ces Nyx
Ils seront stimulants ou inhibiteurs

AU TOTAL :
- agonistes DA (Amantadine, modopar),
  - stimulant une zone DA+ (MSN
  - stimulent l'éveil
- sédatifs (midazolamn, zopiclone)
  - …d'une zone inhibitrice
  - Deviennent Stimulants aussi !

MODÈLE DU « MÉSOCIRCUIT » EXPLIQUE LES FLUCTUATIONS COMPORTEMENTALES

- 2aires à des **lésions cérébrales** multifocales
- Certaines sont **inhibitrices**
- D'autres ***excitatrices*** … d'une zone **inhibitrice** deviennent aussi **inhibitrices** **!**

(proposé par Schiff (2010) : « Recovery of consciousness after severe brain injury : The role of arousal regulation mechanisms and some speculation on the heart-brain interface) »; Clev Clin J Med, 77(Suppl 3), S27-S33, 2010)

Stratégie « radio-clinique »

La neuroimagerie fonctionnelle peut être utile pour **orienter** les **programmes de rééducation** en objectivant

- leurs capacités **d'éveil** (est-ce qu'il comprend ?)
- Leurs capacités **cognitives** précises (qu'st-ce qu'il comprend ?)
- les **zones corticales restées intactes** pouvant - bien que déconnectées parfois - être les cibles de TTT pharmacologiques et/ou de neuromodulation interventionnelle
- Les **variations** d'activité cérébrale après traitements / stimulations

Divers traitements / périodes

1ère période : améliorer l'état humoral : AD « stimulants » favorise l'éveil => IRS

- prescription fréquente / peu validée des IRS

2ème période : observation (cas cliniques) d'un effet « stimulant » et d'agonistes dopaminergiques (DA+)

- Étude /184 patients de l'Amantadine
- [DA+ et NMDA -] de Giacino (NEJM 2012)

3ème période : observations fortuites d'effet paradoxal

- de GABA + (hypnotiques non benzodiazépines)
  - Imidazopyridines : Zolpidem (STILNOX®) et + rare Zopiclone (IMOVANE®)
  - Rétablissement rythme nycthéméral ou « pré-médications »
  - Whyte (2009-14) et Williams (2013) Thonnard (2013) Brefel-Courbon (2007)
- *Par analogie baclofene IT (GABA +)*

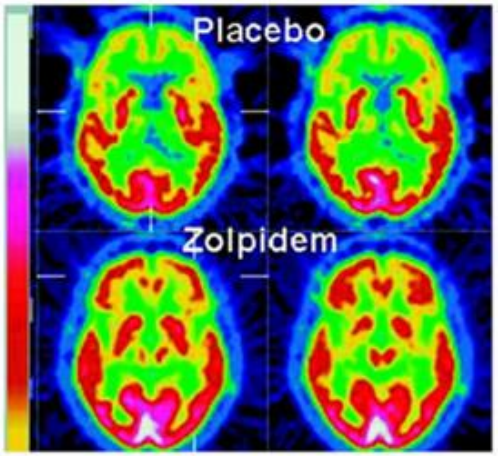
- *Parfois de DA+ => cas de MA*

- Se pose la question de sa poursuite : Q éthique ….si tard…

« profil » anatomo-pathologique

- **Classement en « répondeurs » au Zolpidem / DA+ permettra**
- de choisir les stimulants de l'éveil en fonction du résultat des tests
- Démasquer des EECM voir des MA 100% conscients

- **Zolpidem comme « test de conscience / d'éveil »**
- c/o faible proportion de malades
- « 1 jour » => études physiopatho Imagerie F/BCI (pré/post)
- accès facile en centre hospitalier (mais classé stupéfiant)



Brefel-Courbon et al. (2007) *Annals of Neurology*

Hospitalisation du mardi 29/08/2017 au mardi 05/09/2017

Mardi 29/08

● 15h00 : Accueil patient + actimètre + consentements + anamnèse

- petit boîtier porté au poignet permettant d'enregistrer des mouvements corporels pendant plusieurs jours. Les enregistrements permettent d'analyser le rythme veille-sommeil, ses décalages de phases, ainsi que d'évaluer la qualité et la quantité du sommeil.

● 15h30-16h00 : EEG et musique

● 16h00 : Echelle de récupération du coma- (CRS-R)

Mercredi 30/08

● 9h00-10h00 : Avis diététique – nutritionnel

● 10h00-10h30 : EEG clinique

● 13h00-16h30 : CRS-R + Spasticité + NCS

Jeudi 31/08 - Patient à jeun et sans glucose!

● 8h45-9h30 : Avis ophtalmologique

● 10h30-11h30 : CRS-R

● 12h15-12h30 : Evaluation comportementale rapide (observation qualitative)

● 13h45-15h00 : Electroencéphalogramme (EEG) à haute densité + tomographie par émission de positons (TEP)

Vendredi 01/09

● 9h00-10h00 : Déglutition (Orthophoniste) + 10h00-11h00 : Avis ORL

● 13h00-13h15 + 14h00-14h15 : Evaluation comportementale rapide (2 personnes différentes)

(● 14h45-15h00 : EEG et musique

● 15h00-16h00 : CRS-R

Lundi 03/09 - Patient à jeun !

● 10h00-11h00: CRS-R

● 13h00-15h00 : Imagerie par résonance magnétique (Manon Carrière)

Mardi 04/09

● 08h30-9h00 : CRS-R

● 13h00: Retour patient