Journée EVC-EPR 2023

État Végétatif Chronique et État Pauci-Relationnel

Optimiser la reprise de conscience après le coma
Du laboratoire au chevet du malade et vice-versa

Jacques Luauté

Lyon Neuroscience Research Center

Hospices Civils de Lyon

UNIVERSITÉ DE LYON

Reco 2d (American guidelines): les cliniciens doivent reconnaitre et traiter les facteurs confondants – Giacino et al. Neurology 2018

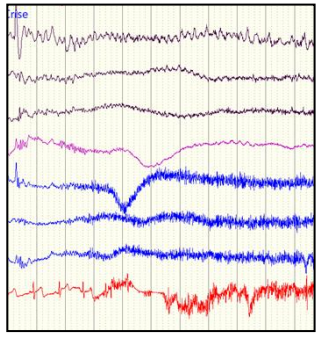
CNV

POA

Rétractions

Douleur

Hydrocéphalie



épilepsie

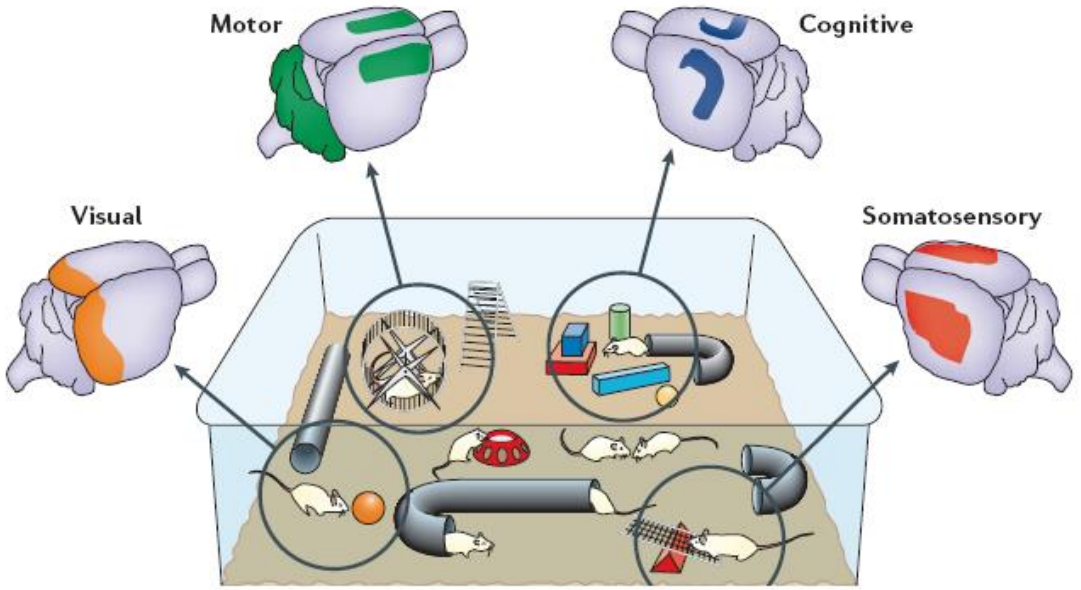
fièvre

TTT

Stimulations sensorielles

Éviter la déprivation sensorielle

J. Zubek – Mc Gill University

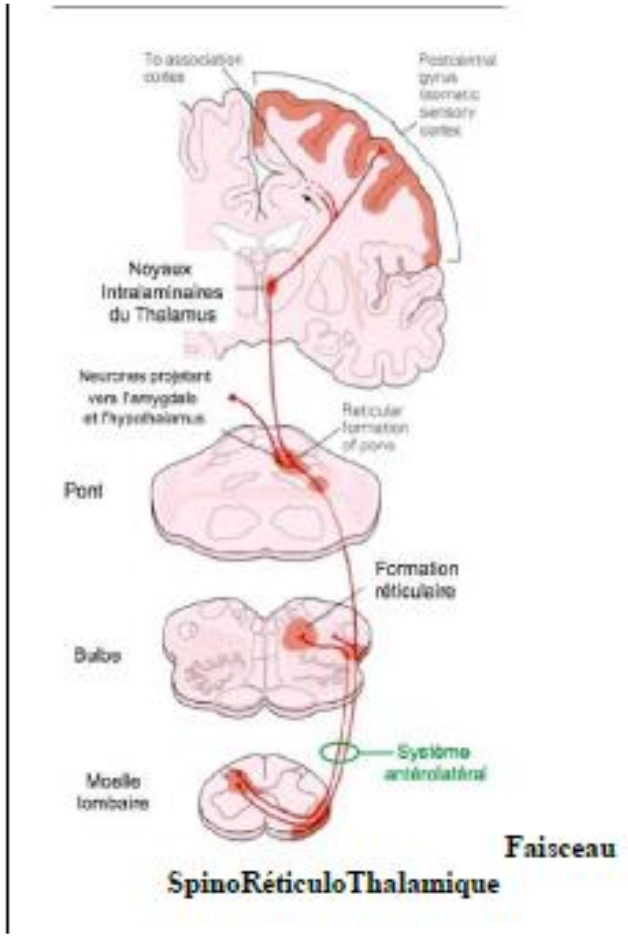


Enrichissement de l'environnement

J Nithianantharajah *NRN 2006*

Stimulation mono-sensorielle du nerf médian droit

- Rôle d'alarme et d'éveil via la voie spino-réticulo-thalamique
- La stimulation du nerf médian droit => augmentation débit sanguin cérébral. Liu et al. Acta Neurochir Suppl. 2003
- Études chez l'animal: augmentation de l'expression de la sécrétine (neuromédiateur impliqué dans l'éveil) et des récepteur N-methyl-D-aspartate dans le cortex pré-frontal de rats. Feng et al. Neural Regen Research 2016



Système Neurosensoriel Pr. Pierre Lozeron (APHP)

Stimulation du nerf médian droit – synthèse des résultats

- 5 études avec groupe contrôle (Cooper 99, Peri 2001, Arumugam 2013, Lei 2014, Nekkanti 2016). 1 étude RCT en cours (Wu et al clinical trials).
- 1 revue de la littérature récente (Feller 2021)
  - 482 patients DoC inclus (SNM chez 245 patients)
  - Technique : 10 à 20 mA, 30 minutes à 8h par jour, 2 semaines à 1 mois
  - Évaluation avec des échelles variées : GCS, GOS, MIF, durée du coma, durée H
  - Délai d'évaluation post-traitement immédiat puis entre 1 et 3 mois (4 études sur 5)
  - Résultats contrastés mais tendance générale vers l'amélioration dans les groupes SNM : amélioration significative du score de Glasgow dans le groupe SNM dans 2 études, amélioration non significative dans une étude, pas de calcul statistique dans une étude. Amélioration de la MIF dans 2 études.
- Rapport bénéfice – risque favorable et bonne faisabilité mais non utilisé en pratique clinique …

Stimulation multi-sensorielle intensive

- Stimulation des 5 sens au-delà des stimulations habituelles
- 2 RCT : Johnson et al. 1993; Megha et al. 2013
- 4 études avec groupe contrôle non-randomisées

  Le Winn 1978; Kater 1989; Mitchell et al. 1990; Pierce et al. 1990
- Plusieurs études de cas ou séries de cas

  Rader et al. 1989; Hall et al. 1992; Wilson et al. 1991; Talbot & Whitaker 1994; Oh & Seo 2003; Di Stefano et al. 2012; Lippert Grüner & Terhaag 2000.
- 1 revue cochrane: Lombardi et al. 2002
- Autres revues: Giacino, 1996; Rigaux & Kiefer 2001; Di & Schnakers 2011

Peu d’arguments en faveur d’une efficacité de la stimulation intensive multisensorielle

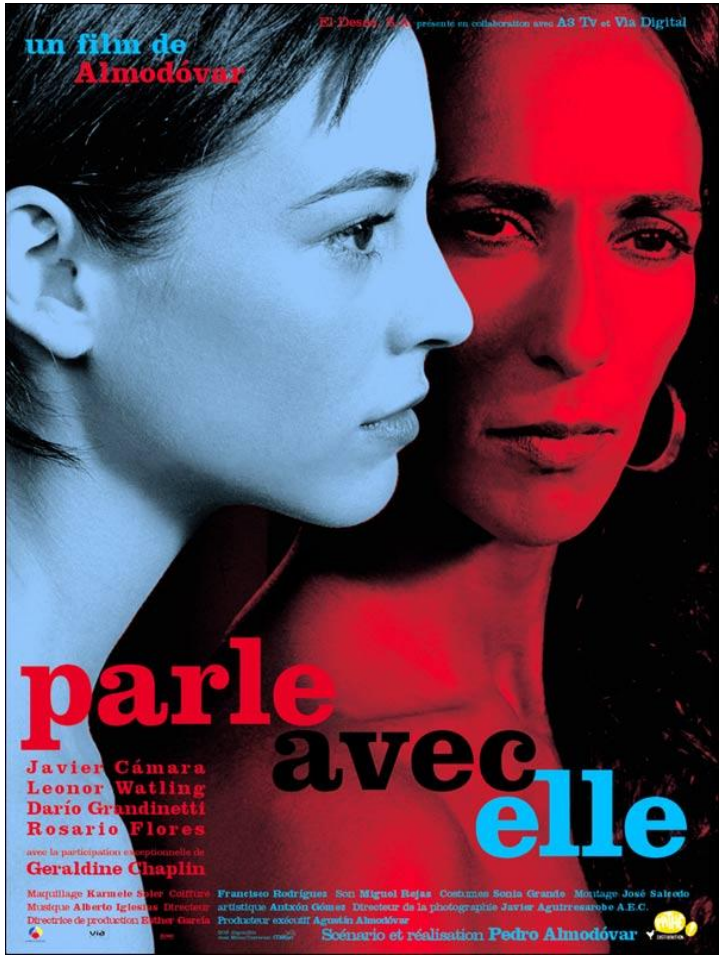
- Intégration des informations sensorielles ?
- Habituation et fatigue ++
- Contrôle des stimulation d’un environnement souvent bruyant
- Hétérogénéité des protocoles
- Amélioration de l’éveil ne signifie pas forcément amélioration de la conscience

De la stimulation intensive à la stimulation personnalisée

- Concept de régulation sensorielle (Wood 92)
  - Plages de repos ++
  - Stimulations sensorielles ciblées
- Les stimulations sensorielles pour être efficaces doivent intégrer plusieurs caractéristiques:
  - Stimulations complexes et variées
  - Stimulations personnalisées
  - Valence émotionnelle et autobiographiques

Lecture d'histoires personnelles

- 15 patients ayant un trouble de conscience
- FAST (Familiar Auditory Sensory Training) n=8
  - Histoires personnelles dites par un proche
  - 40 minutes x 4 / j x 6 sem.
- Placebo (silence) (n=7)
- Amélioration de l'éveil Coma-Near-Coma (CNC) scale
- Niveau de fonctionnement: NS Coma-Near-Coma (CNC) scale



Theresa Louise-Bender Pape NNR 2015

La musique : un autre très bon candidat pour améliorer la récupération après le coma ?

- La musique peut améliorer les fonctions cognitives chez les sujets sains
  - Pour une revue voir Schellenberg, Ann N Y Acad Sci 2001

- La musique peut améliorer les déficits cognitifs et l'état thymique de patients cérébro-lésés
  - Aphasie (Schlaug et al. Future Neurol 2001)
  - Négligence (Soto et al. PNAS 2009)
  - Humeur et cognition (Särkämö et al. Brain 2008)

- La musique est un puissant média des émotions et de la mémoire auto-biographique
  - Magee NR 2005

- La musique peut-elle faciliter la détection d'un état conscient ?
- Des études de cas avec des données qualitatives intéressantes mais pas de données quantifiées et pas de situations contrôles

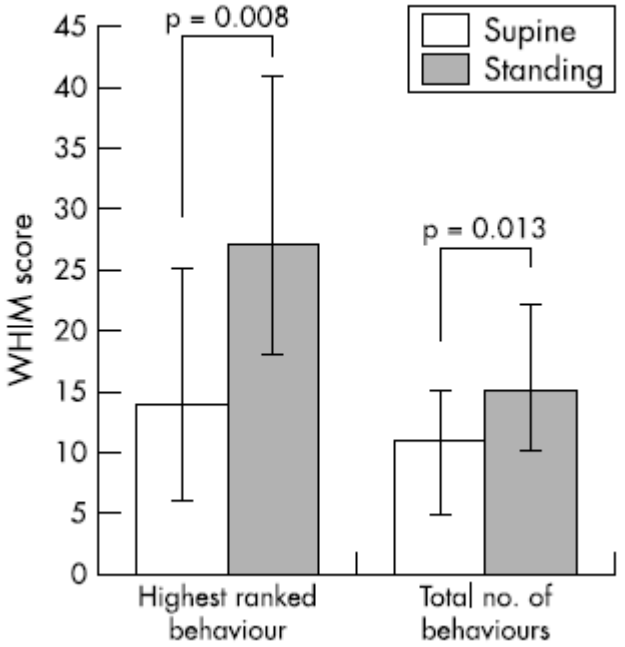
Stimulations sensorielles - synthèse

- L'objectif est de stimuler l'éveil et les fonctions cognitives en utilisant les canaux sensoriels les plus efficients
  - Stimulation du nerf médian droit à intégrer dans nos pratiques
  - Peu d'arguments en faveur de l'efficacité de la stimulation intensive multi-sensorielle
  - Données convergentes suggérant un effet positif des stimulations personnalisées à valence émotionnelle: concept de régulation sensorielle
  - Intérêt de la station érigée
  - Intérêt des liens avec les proches
  - La musique préférée pourrait améliorer la détection des premiers signes de retour à la conscience

- Méthodologie souvent faible (effectif, groupe contrôle, hétérogénéité …)

En pratique …

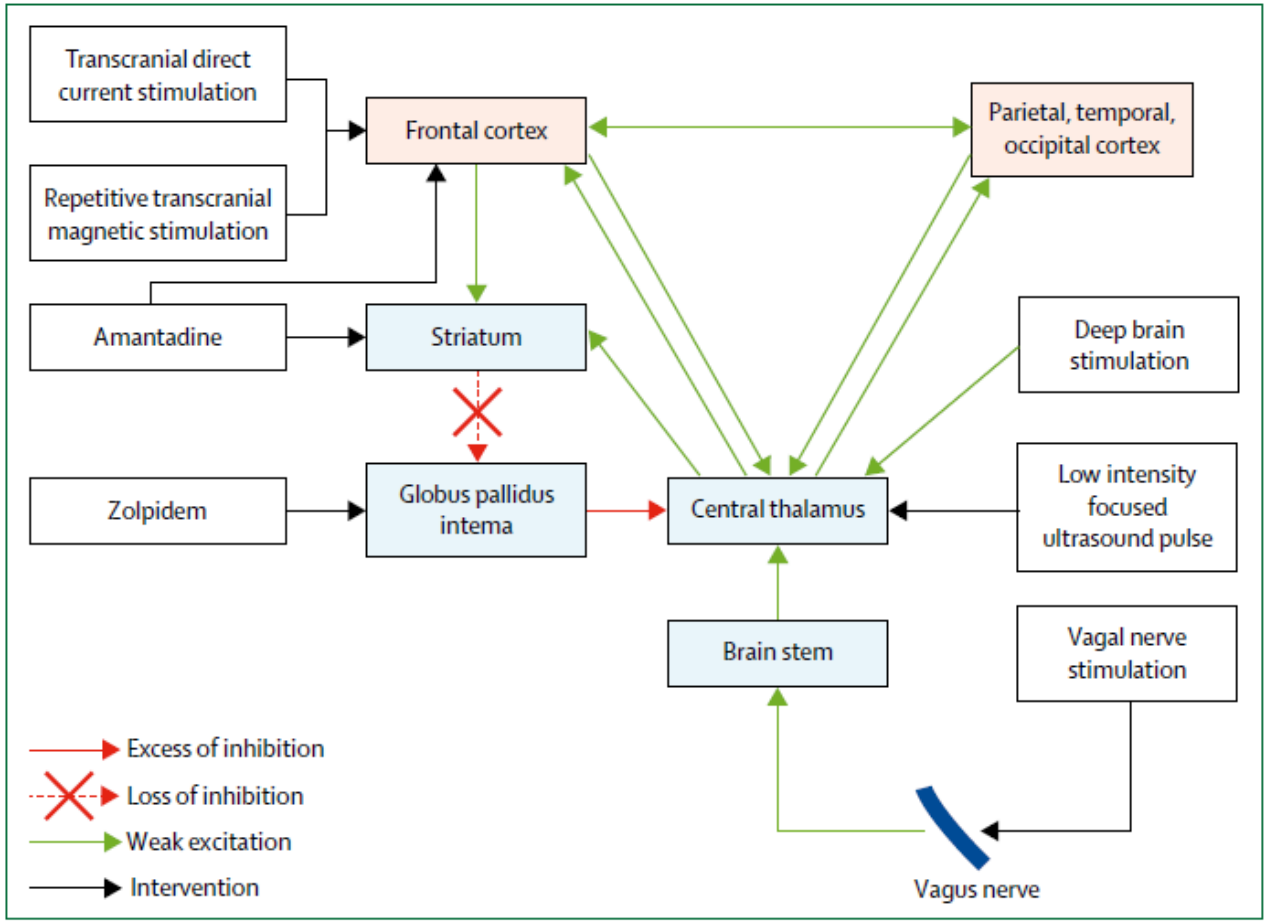
- Stabilité médicale
- Penser à la douleur… : patient « confortable »
- Rythmes veille-sommeil
- Lever les patients ++ Elliott et al. JNNP 2005
- Chambre seule, calme, personnalisée
- Régulation sensorielle
  - Plages de repos ++
  - Stimulations sensorielles ciblées, personnalisées, autobiographiques à valence émotionnelle
- Quid de la stimulation du nerf médian, interdisciplinarité, familles…



Elliott et al. JNNP 2005

Stimulations cérébrales, médicaments et mésocircuit

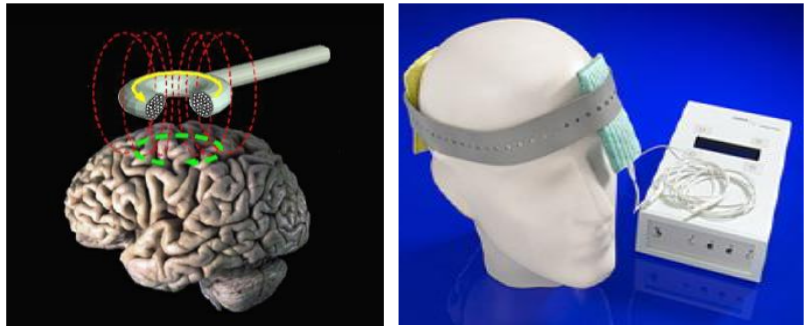
- Stimulations cérébrales non invasives
  - TMS / tDCS
  - Ultrasons, ondes de choc, laser
- Stimulations cérébrales invasives
- Médicaments
  - Amantadine
  - Zolpidem
  - Methylphenidate
  - Apomorphine



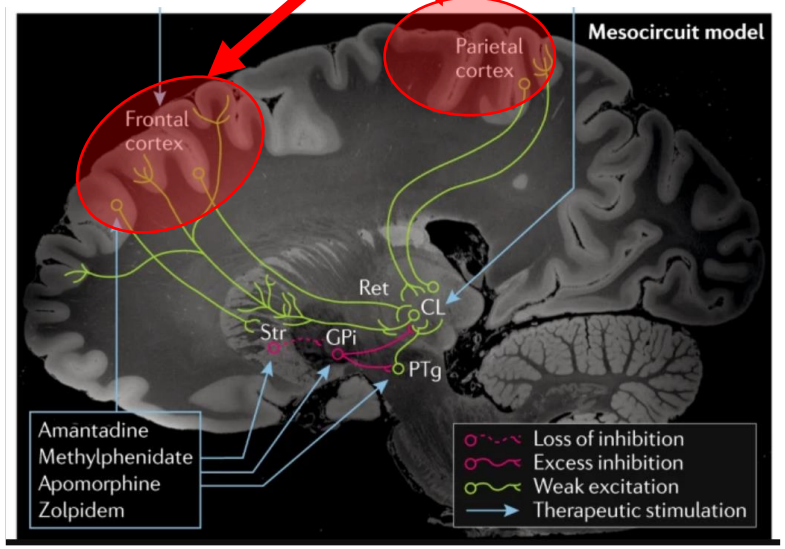
Thibaut et al. Lancet Neuro 2019

La stimulation cérébrale non invasive TMS et tDCS

- Stimulation corticale directe (surtout le cortex pré-frontal gauche mais à adapter selon localisation lésionnelle)
- TMS – études chez patients avec troubles de conscience
  - Revue récente de la littérature O'Neal et al. (Frontiers in neurology, 2021)
  - Effet plutôt positif sur l'éveil / Risque faible d'épilepsie
  - Difficultés de mise en œuvre
  - **Pas d'indication en pratique clinique**
- tDCS – études chez patients avec troubles de conscience
  - Session unique : 1 étude randomisée avec groupe contrôle (Thibault et al. Neurology 2014)
    - 2mA 20 minutes, 30 ECM et 25 EV
    - Amélioration transitoire du niveau d'éveil chez les patients ECM (+1,5 pts sur la CRS-R).
  - Sessions répétées : 4 études randomisées avec groupe contrôle => bénéfice modéré (# 1 pt de CRS-R) mais prolongé (e.g. Martens et al. 2018)
  - Aucun effets secondaires graves
  - **Bon rapport bénéfice risque**



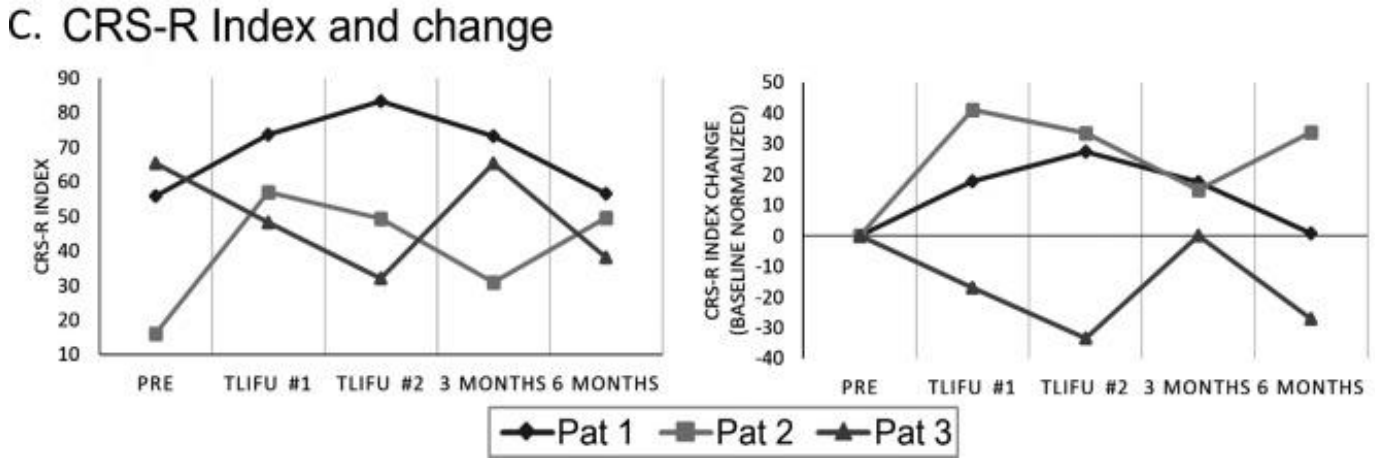
TMS / tDCS



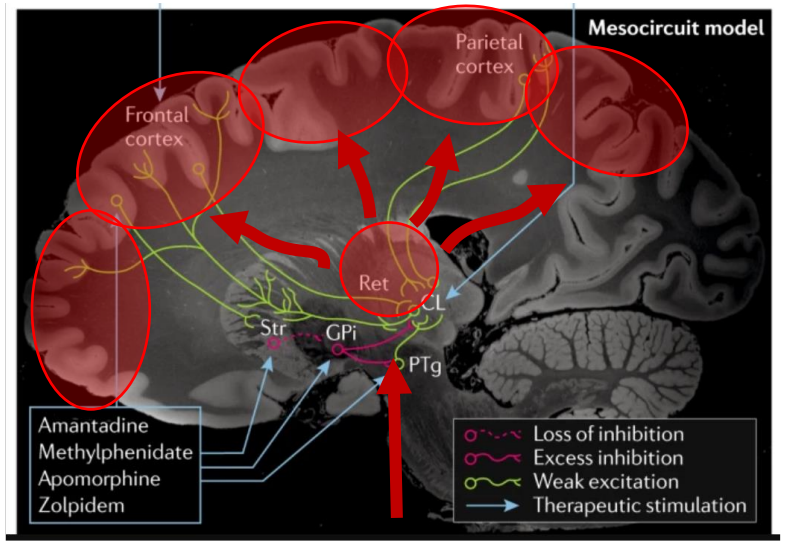
Edlow et al. Nature Reviews Neurology 2020

La stimulation cérébrale non invasive: stimulation par ultrason

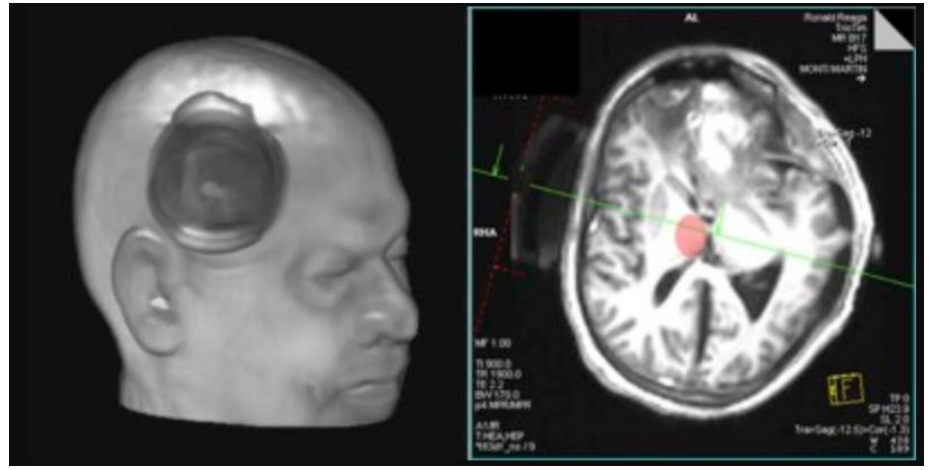
- Stimulation corticale via le thalamus
- Études chez patients avec troubles de conscience
  - 1 seule étude – Cain et al. Brain Stim 2021
  - 2 sessions de 10 minutes 100 Hz à 1 semaine d'intervalle
  - 3 patients MCS > 1 an d'évolution
  - Amélioration chez 2 patients (MCS-=>MCS+; MCS+=> eMCS, dégradation chez 1 patient
  - Pas d'effets secondaires
  - **Poursuivre les recherches (30 patients doivent être recrutés)**



Edlow et al. Nature Reviews Neurology 2020



Stimulation du thalamus

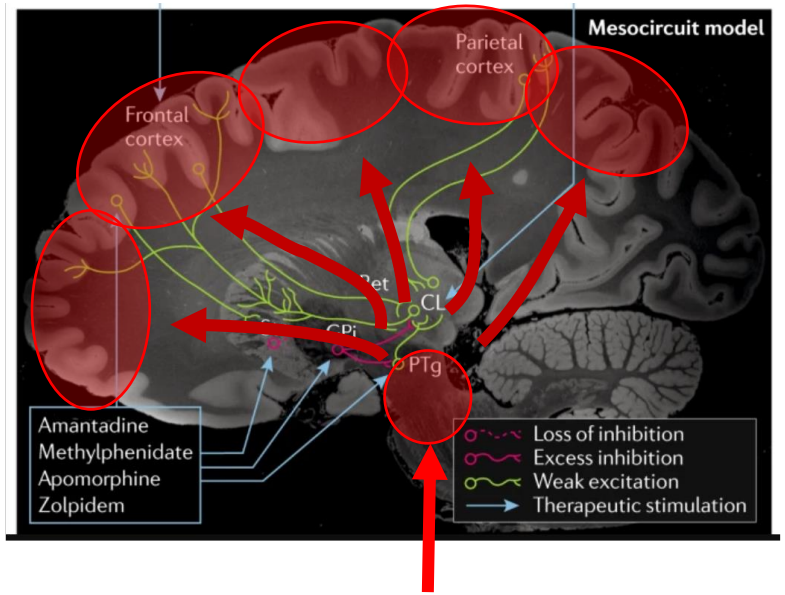


Cain et al. 2021

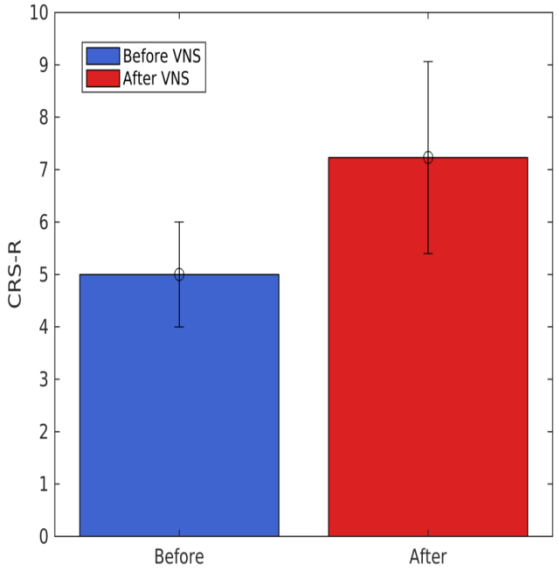
La stimulation du nerf vague

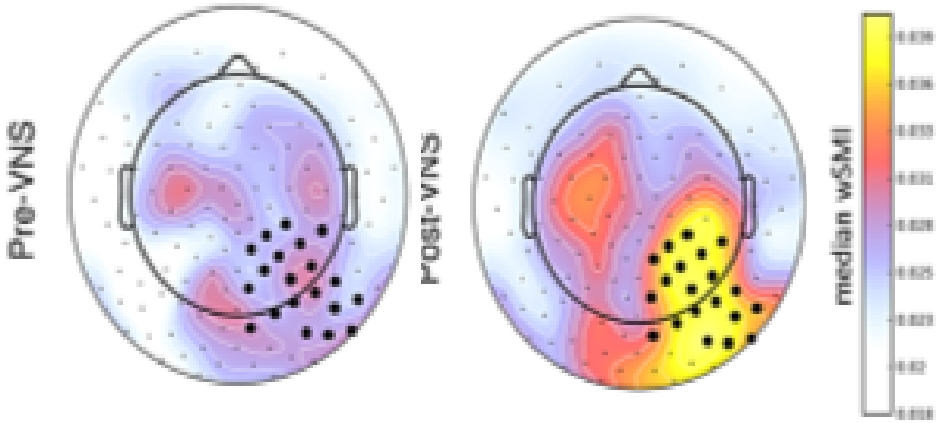
- Stimulation corticale via les noyaux du tronc (Locus coeruleus) qui ont un large réseau de projections noradrénergiques
- Études chez patients avec troubles de conscience
  - 1 étude de cas avec mesures répétées (Corazzol et al 2017)
  - 1 patiente en EV chronique => MCS
  - Augmentation de l'activité cérébrale
  - Effet secondaire: SAS (arrêt de la stimulation)
  - **Poursuivre les recherches**

Edlow et al. Nature Reviews Neurology 2020

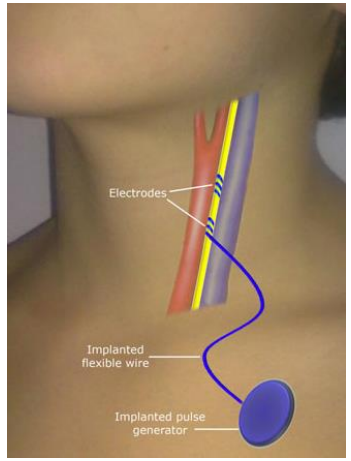


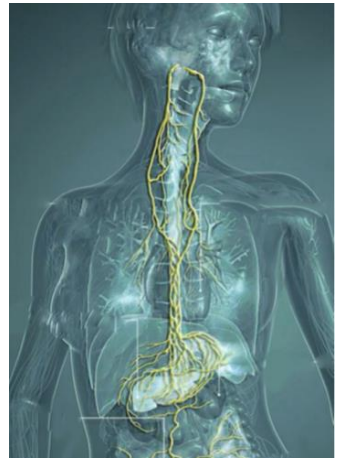
SNV





Corazzol et al. Current Biol 2017

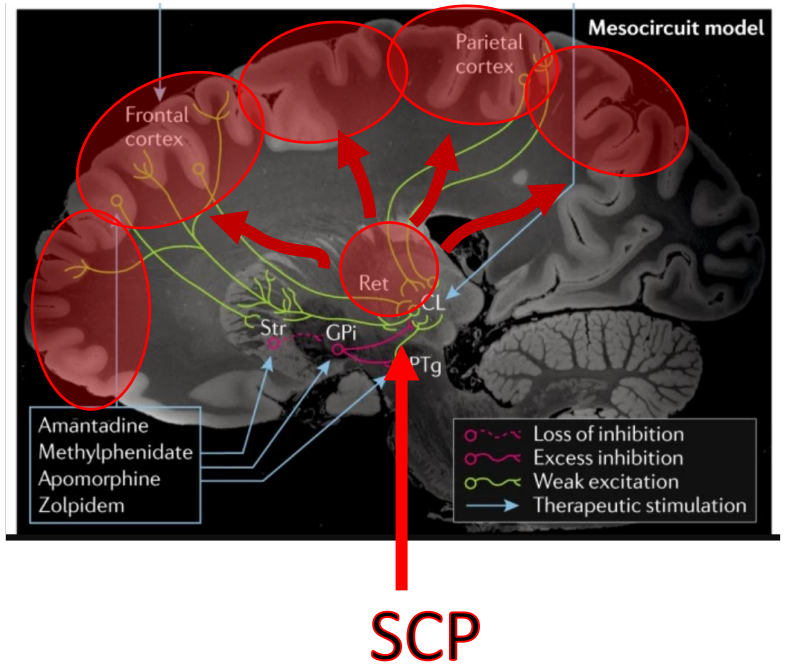




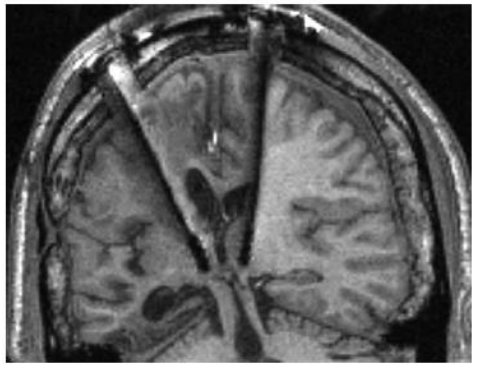
La stimulation cérébrale profonde

- Stimulation corticale via le thalamus et les ganglions de la base
- Études chez patients avec troubles de conscience
  - Revue de 10 études (Bourdillon et al. 2019)
  - Le plus souvent études ouvertes
  - 78 patients
  - Hétérogénéité
  - Sites de stimulation : thalamus intra-laminaire ++ pallidum
  - Intensité : 50 à 100 Hz
  - Amélioration : 30/67 VS et 6/11 MCS
  - Meilleur niveau de preuve dans l'étude de cas avec périodes on/off (Schiff et al. 2007)
  - Trouver les bons sites de stimulation selon une analyse précise des lésions et des zones préservées (Lemaire et al. 2018)
  - Techniques invasives : risque hématome, infection…
  - **Ratio bénéfice / risque à définir**
  - **Poursuivre les recherches**

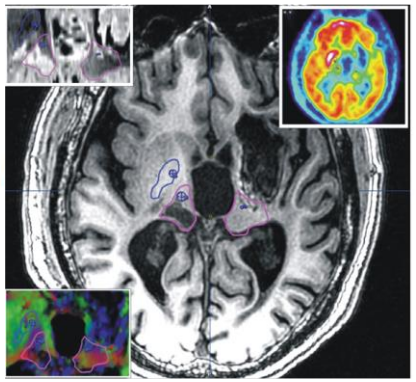
Edlow et al. Nature Reviews Neurology 2020



SCP



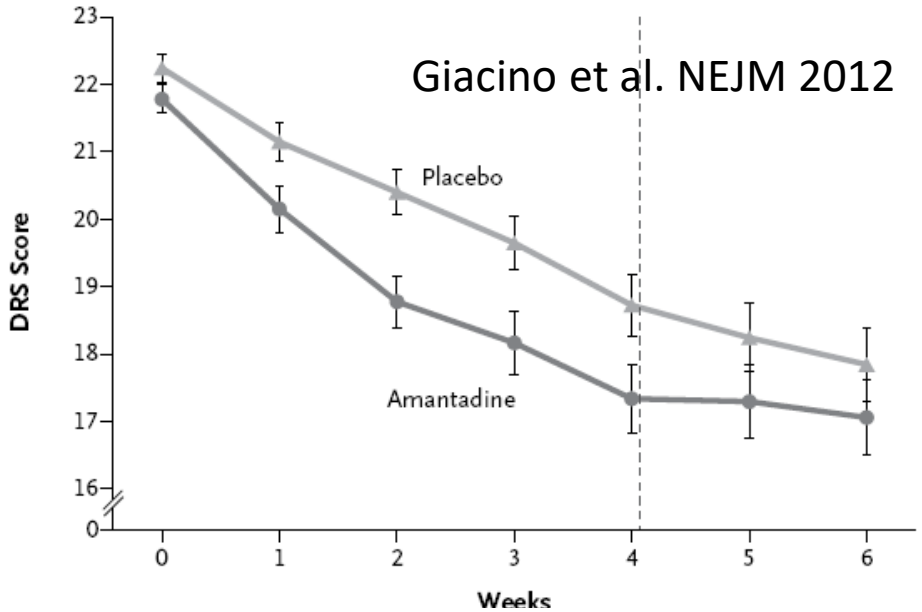
Schiff et al. 2007

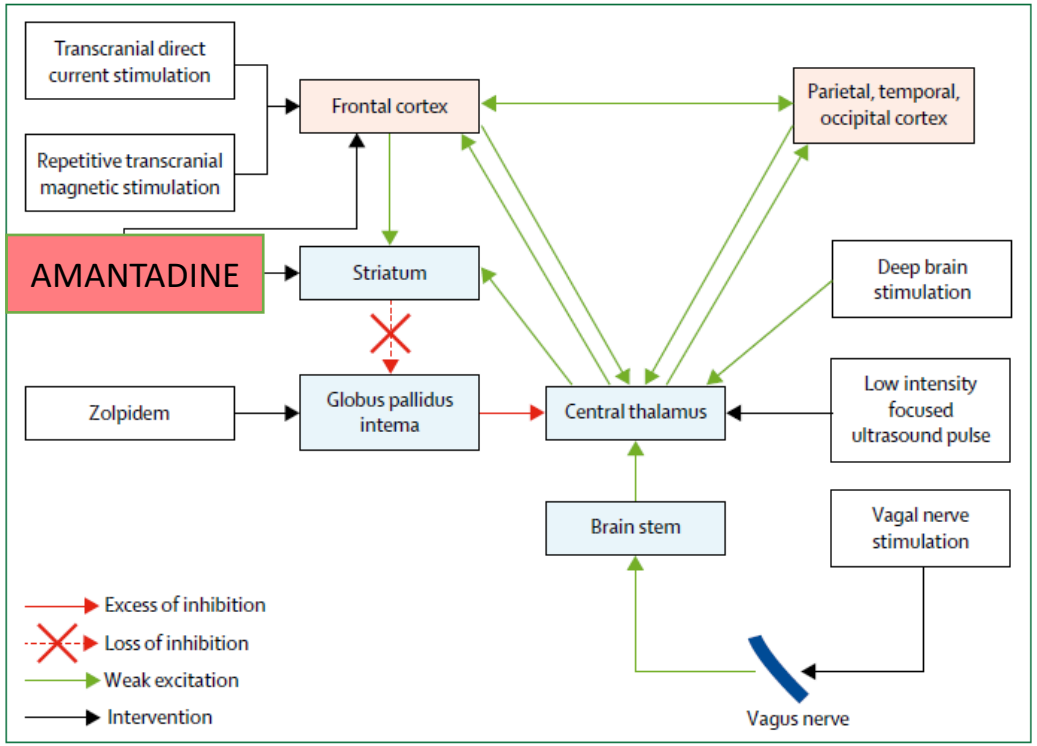


Lemaire et al. 2018

Médicaments : Amantadine (Mantadix*)

- Agoniste dopaminergique post-synaptique
- 1 étude randomisée de grande ampleur
- 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



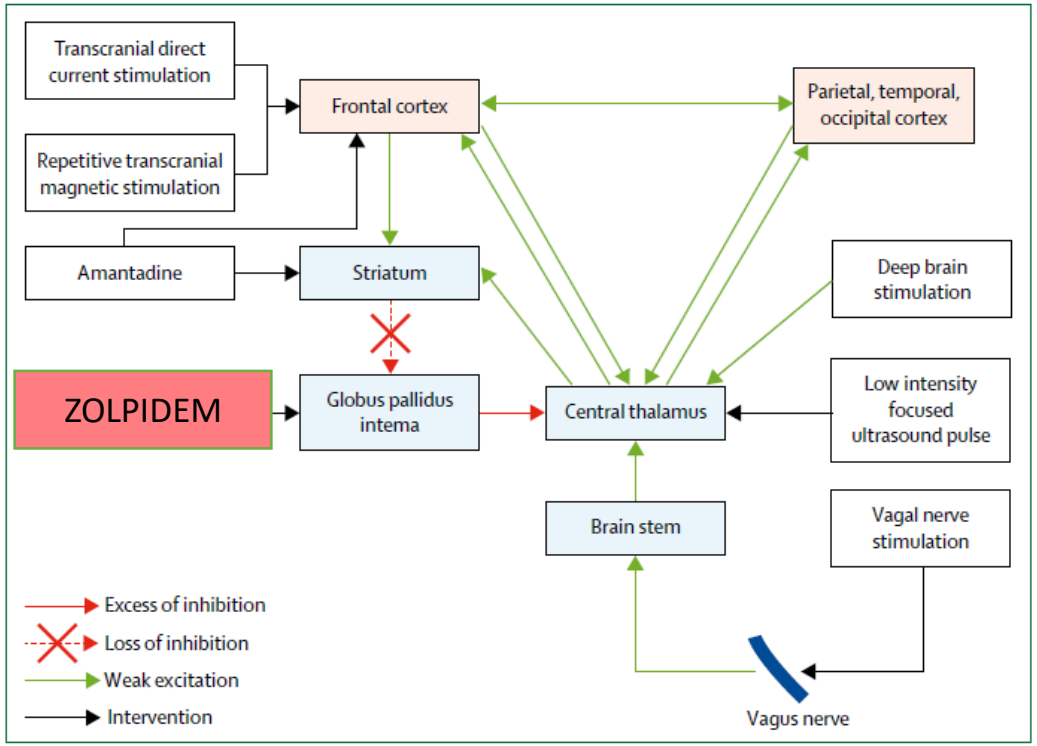


Thibaut et al. Lancet Neuro 2019

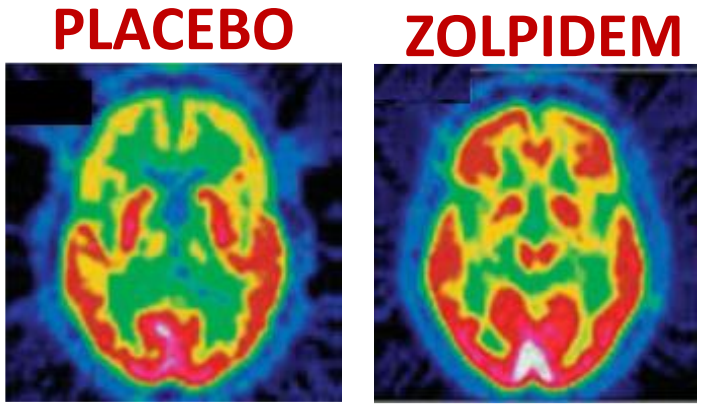
Reco Américaines : Clinicians should prescribe amantadine (100–200 mg bid) for adults with traumatic VS/UWS or MCS (4–16 weeks post injury) to hasten functional recovery and reduce disability early in recovery (Level B) – Giacino et al. Neurology 2018

Médicaments : Zolpidem (Stilnox*)

- Agoniste GABA OMEGA 1
- Nombreuses études de cas 1 étude de cas avec période contrôle (Brefet et al. 2007) et 1 étude contrôlée de grande ampleur (Whyte et al. 2014).
- Effet paradoxal sur l'éveil retrouvé chez environ 5% des patients ayant un trouble de la conscience – Whyte et al. 2014
- Mécanisme d'action supposé: activation des boucles thalamo-corticales par diminution de l'action inhibitrice du pallidum qui contient de nombreux récepteurs au GABA
- Très peu d'effets secondaires
- **Bon rapport bénéfice-risque**
- **Utilisé en pratique courante dans le service chez les patients en éveil de coma**



Thibaut et al. Lancet Neuro 2019



Brefel et al. Ann Neurol 2007

Conclusion

- Sciences de la conscience ⇔ approches thérapeutiques
- Une connaissance plus fine de l'efficacité et du mécanisme d'action des différentes approches dans le cadre du modèle du méso-circuit
- Prise en charge globale / équipes expérimentées
- Certaines approches sont ou devraient être utilisées en pratique courante (bon rapport bénéfice / risque / faisabilité) :
  - Stimulations sensorielles personnalisées, autobiographiques à valence émotionnelle (histoires personnelles, musique)
  - Stimulation du nerf médian droit
  - Stimulation cérébrale non invasive (tDCS)
  - Médicaments (Amantadine, Stilnox, MP ?)
- Recherche encore nécessaire pour mieux cibler les traitements selon la nature des lésions et des zones préservées, évaluer des programmes d'intervention multidisciplinaire avec combinaison des approches, développer de nouveaux traitements. Questions éthiques à considérer.