



Colloque 2018, Vendredi 9 novembre 2018, Ministère des Solidarités et de la Santé, 75007 Paris
Application des technologies innovantes dans les états de conscience altérée
Stimuler le cerveau pour améliorer la récupération

Comportements conscients après stimulation cérébrale profonde chez cinq patients souffrant de troubles de la conscience sévères

Jean-Jacques LEMAIRE MD, PhD, Anna SONTHEIMER MSc, Bruno PEREIRA PhD,
Jérôme COSTE PhD, Sarah ROSENBERG MD, PhD, Catherine SARRET MD, PhD,
Guillaume COLL MD, MSc, Jean GABRILLARGUES[†] MD, Betty JEAN MD,
Thierry GILLART MD, Aurélien COSTE MD, MSc, Basile ROCHE, PhD,
Antony KELLY MD, Bénédicte PONTIER MD, MSc, Fabien FESCHET PhD.



INSTITUT
PASCAL
sciences de l'ingénierie et des systèmes



sigma
CLERMONT



Conflits d'Intérêts

- JIL, AS and BeP: fonds (bourse et dons); Fondation de l'Avenir (ET1-615 2011, BO4-001), Medtronic France.
- JIL: supports non financiers (déplacements); Saint-Jude Medical & MedtronicFrance.

Study of consciousness behaviors during low frequency deep brain stimulation of patients suffering of chronic and severe consciousness disorders following coma / **DBS-Post-coma**

- Autorisation (ID-RCB): Agence Nationale de Sécurité du Médicament et des Produits de Santé; (Afssaps) **2011-A00300-41**
- Ethique (Ethical Review Board (ERB): (CPP, Sud-Est VI) AU 890.
- Promoteur: RBHP 2011, CHU, Clermont-Ferrand, France
- Clinical trials: NCT01718249.
- PI: JJJ, neurochirurgien, CHU Clermont-Ferrand
- Méthodologiste: Bruno Pereira; DRCl, CHU Clermont-Ferrand

Services impliqués

- CHU, Clermont-Ferrand: neurosurgery, D^r Jean-Jacques Lemaire, D^r Aurélien Coste, D^r Guillaume Coll; medical imaging, D^r Betty Jean, D^r Jean Gabrillargues[†], D^r Louis Boyer; anesthesiology, D^r Aurélien Momon, D^r Thierry Gillart; neurology, D^r Sarah Rosenberg, D^r Catherine Sarret ; rehabilitation, D^r Bénédicte Pontier;
- Centre Médical d'Oussoulx, 43230 Couteuges; D^r Jacques Roux
- Centre Hospitalier Etienne Clémentel, 63530 Enval, D^r Jean-Luc Epiphanie, D^r Isabelle Hauret;
- Centre Hospitalier Georges Claudinon, 42501 Le Chambon-Feugerolles, D^r Marie-Julie Françon, D^r Christiane Besson;
- Centre Médical de L'Argentière, Centre de Soins de Suite et Réadaptation, MPR Neurologie, 69610 Aveize, D^r Thierry Sarraf;
- Molecular Imaging, Centre Jean Perrin, Clermont-Ferrand, D^r Antony Kelly, D^r Danielle Mestas, D^r Florent Cachin.

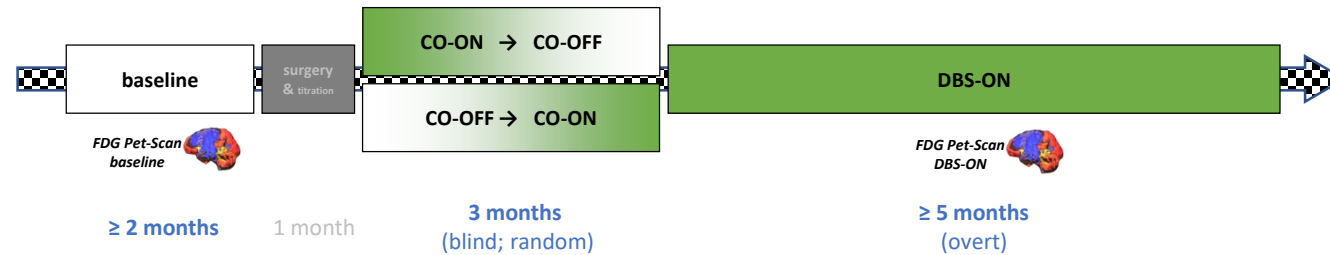
Remerciements

- A Momon (MD) & JO Dolomie (MD): anesthésistes, CHU de Clermont-Ferrand
- J Luaute (MD, PhD): MPR, HCL.
- T Sarraf (MD): MPR, Saint-Etienne
- S Laureys (MD, PhD): neurologue, Liège, Belgique
- D Fontaine (MD, PhD): neurochirurgien, Nice.
- Les familles des patients pour leur confiance.

Design initial sur 10 inclusions => 5 inclusions

- Efficacité évaluée au fil de l'eau, dès la sortie d'étude du patient.
- Arrêt à 5 patients, pourquoi?
 - Étude pilote (prospective, monocentrique): **effet** démontré
 - Avec **propositions** d'amélioration dès ce stade:
 - Recherche en stimulation cérébrale
 - cibler les indications
 - ouvrir aux patients non institutionnalisés
 - Et Propositions concrètes auprès de l'assurance maladie pour **financer la prise en charge médicale (HOSPI. COURTES)** de patients souffrants de DOC (troubles de la conscience) sévères:
 - Pour des **bilans** en unités spécialisées (SSR, MCO...):
 - fonctionnels: clinique, EEG, et **imagerie**...
 - **répétés** pour **évaluer** des protocoles d'études de soins et recherche
 - Création d'un réseau-unités spécialisé(es): Réseau Trouble Sévère de la Conscience (ResTSC) avec **une base de données partagée**

Trois phases (11-month clinical observational study): baseline, cross over & DBS-ON



- **Coma Recovery Scale-Revised** assessments, twice a week:
 $n=419$ (5 patients) ranging from 1 to 18 (FR, from 0 to 23)

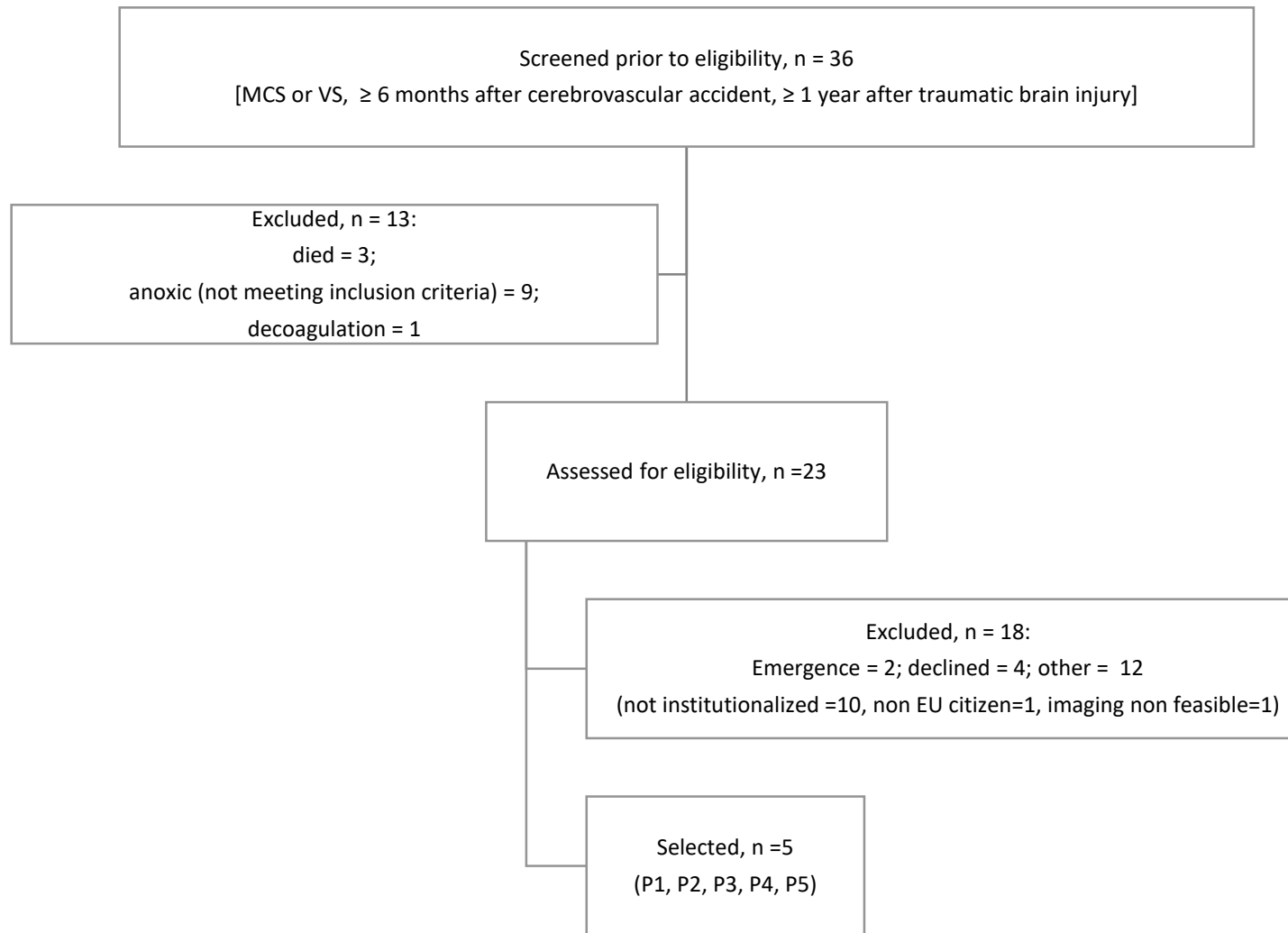
Giacino JT et al. 2004; Schnakers C et al, 2008

- Statistical analyses: **random-effect models** account for patient variability due to **repeated measurement**



Cinq patients inclus de Février 2012 à Février 2015

- Inclusion:
 - age ≥ 18 years,
 - stable VS or MCS,
 - $\geq$ six months after cerebrovascular accident,
 - $\geq$ one year after traumatic brain injury
- no exclusion criteria:
 - cerebral death,
 - locked-in syndrome,
 - blindness or deafness



	clinical consciousness status	neurologic status	time elapsed since the initial injury	gender	age (y)	handedness	surgery		comorbidities		diagnosis	date
P1	CVS	hypertonic quadriplegia predominant on right; flexion or extension of the superior limbs, and extension of the inferior limbs; chewing	12 years and 2 months	male	32	right handed	May 2012, replacement of right VAS by left VPS (SC valve); July 2012, DBS surgery		right VAS, tracheostomy and gastrostomy post injury		traumatic head injury; left intracerebral hematoma; intraventricular and subarachnoid hemorrhage; multiple cerebral contusions; hydrocephalus	Dec 1999
P2	MCS	hypertonic triplegia, left hemibody and right inferior limb; flexion of the inferior limbs, and extension of the left superior limb; chewing	1 year and 2 months	female	62	right handed	November 2012, replacement of RVA by left VPS (SC valve); Dec 2012, DBS surgery		right VAS, gastrostomy, tracheostomy, right cranioplasty, and left neurogenic paraosteopathy (inferior limbs) post hemorrhage; essential hypertension; migraine; hepatitis c ; cataract right eye		rupture of right sylvian aneurysm; endovascular occlusion; intracerebral hematoma, intraventricular and subarachnoid hemorrhage; right sylvian artery vasospasm; right decompressive craniectomy; hydrocephalus	July 2011
P3	MCS	hypertonic triplegia, left hemibody and right inferior limb; flexion of the inferior limbs and the left superior limb	3 years and 1 month	male	24	left handed	November 2012, repairing of right cranioplasty and repositioning of the valve of the VPS in the SC region; March 2013, DBS surgery		bilateral decompressive craniotomy followed by cranioplasty, right VPS, bilateral pulmonary embolism, tracheostomy and gastrostomy post injury; multidrug-resistant bacteria; depression and schizophrenia without medication; neurogenic pain of the right inferior limb; pollen allergy		traumatic head injury; brain edema; right and left subdural hemorrhage; cervical spine injury and C2 fracture; hydrocephalus; pneumothorax	Nov 2009
P4	MCS	quadriplegia; flaccid paralysis of axial muscles and inferior limbs ; slight hypertonia of the superior limbs; chewing	4 years	female	22	right handed	Jan 2015, DBS surgery		tracheostomy, gastrostomy, lobar pneumonias (multidrug-resistant bacteria) and suspected partial epileptic seizure post injury; unstable diabetes mellitus type 1; asthmatic bronchitis		traumatic head injury; polytrauma; bradycardia and asystole with 15 min of cardiopulmonary resuscitation; subarachnoid hemorrhage; multiple cerebral contusions; bilateral pneumothorax; right pulmonary embolism	Nov 2010
P5	MCS	hypertonic quadriplegia predominant on left; trismus; chewing; grunt	2 years and 3 months	female	47	right handed	May 2015, DBS surgery		right VPS, tracheostomy and gastrostomy post injury; chronic consumption of alcohol and tobacco; chronic depression; eczema and keratitis in 2014-2015; pollen allergy		rupture of right internal carotid artery termination aneurysm; endovascular occlusion; right frontal hematoma, intraventricular and subarachnoid hemorrhage; hydrocephalus	Dec 2012

Rationnel de l'étude

Objectif:

- Déclencher une récupération comportementale chez des patients en situation de séquelles avec troubles de la conscience sévères (UWS-EVC et MCC-ECM-EPR)

Hypothèse:

- la stimulation cérébrale profonde à basse fréquence pourrait lever l'hypoactivité cérébrale globale

Etudes préalables ont montré et/ou suggéré des effets (pas d'études de séries, avec un long délai après accident, et avec un long suivi):

- heterogeneity of patients and methodologies,
- due to the evolution of DOC classification, scales of assessment, DBS technics (electrodes, neuropacemaker) and brain imaging (structural and functional),
- as well as the undeciphered pathophysiology, all within the burden of care pathways, ethical and societal considerations

• Double cible et bilatérale:

- **dual pallido-thalamic**
- **low frequency stimulation;**
- **bi-hemispheric**

• Critères d'évaluation (Outcome)

• Principal :

• **Coma Recovery Scale - Revised:**

- **CRS-R moyen**
- **Cross-over => effets aigus**

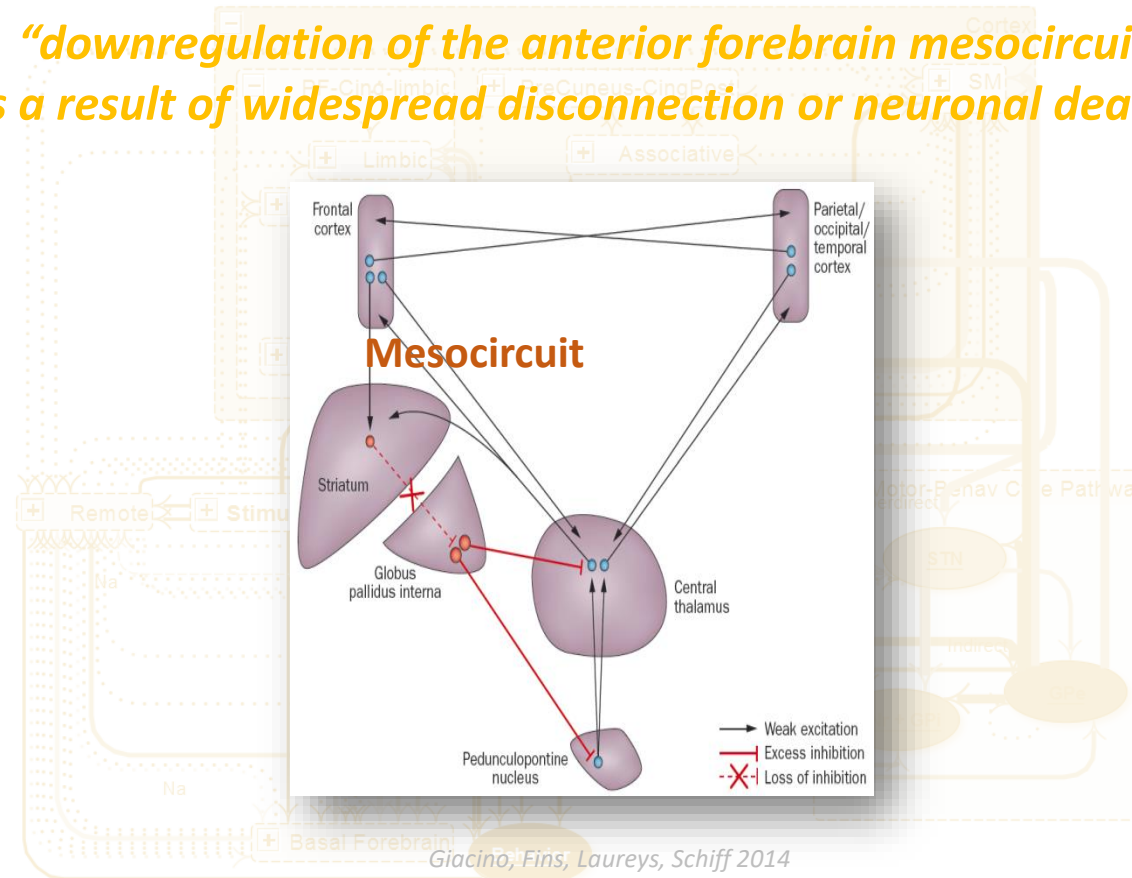
- **At night: Open-eye condition**

• Secondaire:

- **FDG-PET Metabolism**

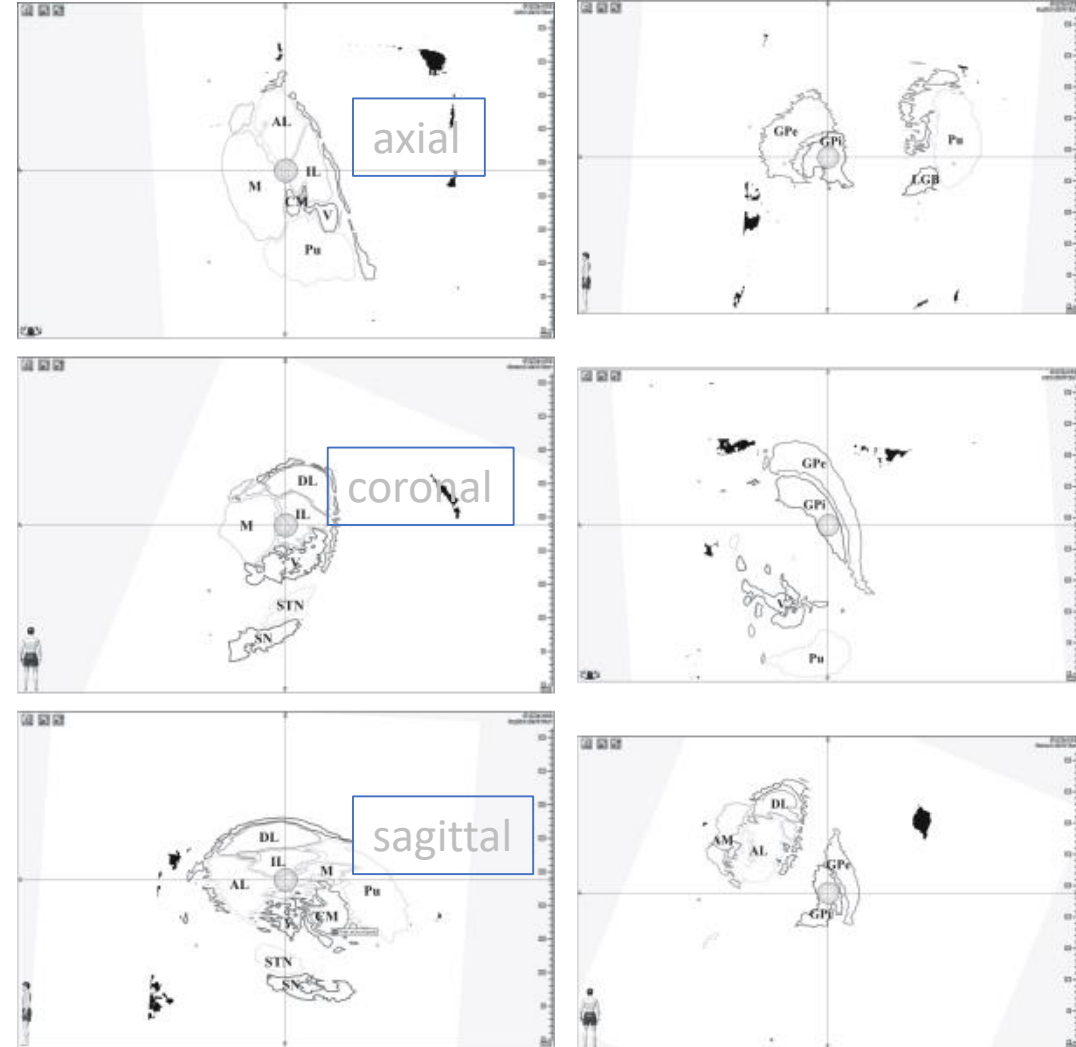
The mesocircuit model

*“downregulation of the anterior forebrain mesocircuit
as a result of widespread disconnection or neuronal death.”*



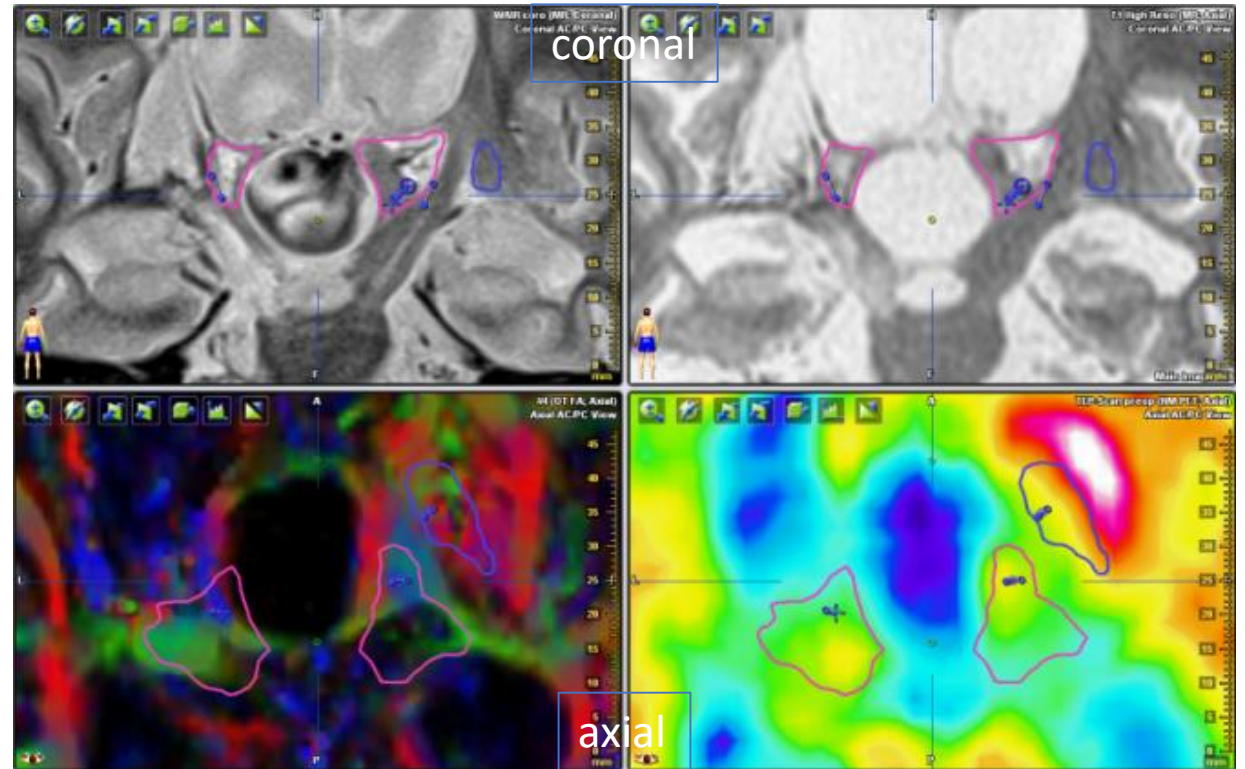
Cibles théoriques pour l'étude

- Thalamus central-antérieur
- Pallidum médial



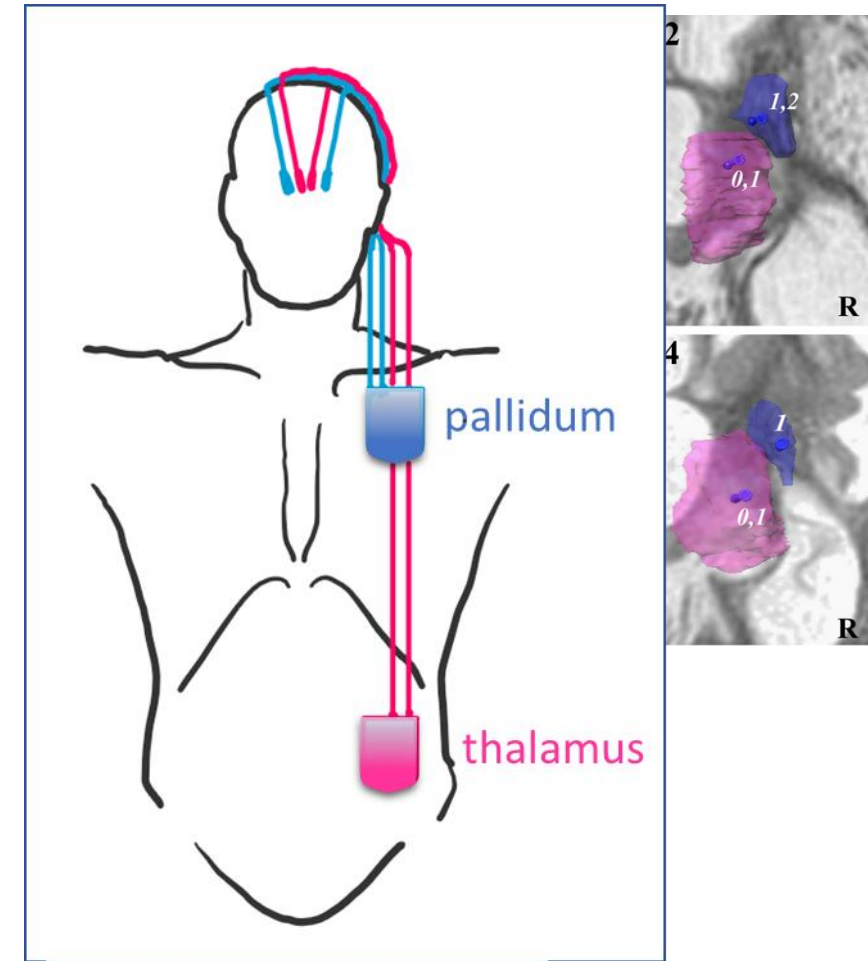
Cibles réelles pour l'étude

- Thalamus central-antérieur
- Pallidum médial



Implantation des électrodes (DBS 3389, Medtronic, USA) et des neuropacemakers (ACTIVA PC, Medtronic, USA)

Patient	Pallidum				Thalamus			
	Right		Left		Right		Left	
	Volume (cm ³)	Stimulation settings Contacts Voltage (Volt)	Volume (cm ³)	Stimulation settings Contacts Voltage (Volt)	Volume (cm ³)	Stimulation settings Contacts Voltage (Volt)	Volume (cm ³)	Stimulation settings Contacts Voltage (Volt)
1	0.78	Activa SC+ (thorax) ■0-■1-■2■3 ■4■5■6■7	6	no pallidum	1.82	Activa PC+ (abdomen) ■0-■1-■2■3 ■4■5■6■7	1.84	Activa PC+ (abdomen) ■8■9-■10-■11 ■12■13■14■15
2	0.80	Activa PC+ (thorax) ■0■1-■2-■3 ■4■5■6■7	1.26	Activa PC+ (thorax) ■8-■9-■10■11 ■12■13■14■15	2.88	Activa PC+ (abdomen) ■0-■1-■2■3 ■4■5■6■7	4.39	Activa PC+ (abdomen) ■8■9-■10-■11 ■12■13■14■15
3	0.67	Activa PC+ (thorax) ■0-■1-■2■3 ■4■5■6■7	1.15	Activa PC+ (thorax) ■8-■9■10■11 ■12■13■14■15	0.31	Activa PC+ (abdomen) ■0-■1■2■3 ■4■5■6■7	3.00	Activa PC+ (abdomen) ■8■9■10-■11- ■12■13■14■15
4	0.36	Activa PC+ (thorax) ■0-■1-■2■3 ■4■5■6■7	0.22	Activa PC+ (thorax) ■8-■9■10■11 ■12■13■14■15	3.89	Activa PC+ (abdomen) ■0-■1-■2■3 ■4■5■6■7	2.08	Activa PC+ (abdomen) ■8-■9■10■11 ■12■13■14■15
5	0.54	Activa PC+ (thorax) ■0-■1■2■3 ■4■5■6■7	0.96	Activa PC+ (thorax) ■8-■9-■10■11 ■12■13■14■15	2.01	Activa PC+ (abdomen) ■0-■1-■2■3 ■4■5■6■7	3.07	Activa PC+ (abdomen) ■8-■9-■10■11 ■12■13■14■15



Complications chirurgicales (≤ 1 mois)

- P4:

- insuffisance (plus de 3 jours) Grade I

- antécédent

Grade	Dindo, Dermartines, Clavien 2004
I	Any deviation from the normal postoperative course without the need for pharmacological treatment or surgical, endoscopic, and radiological interventions Allowed therapeutic regimens are: drugs as antiemetics, antipyretics, analgetics, diuretics, electrolytes, and physiotherapy. This grade also includes wound infections opened at the bedside
II	Requiring pharmacological treatment with drugs other than such allowed for grade I complications Blood transfusions and total parenteral nutrition are also included
III	Requiring surgical, endoscopic or radiological intervention
	IIIa Intervention not under general anesthesia
	IIIb Intervention under general anesthesia
IV	Life-threatening complication (including CNS complications)* requiring IC/ICU management
	IVa Single organ dysfunction (including dialysis)
	IVb Multiorgan dysfunction
V	Death

Deux patients non répondeurs décédés après la fin de l'étude (situation en novembre 2018)

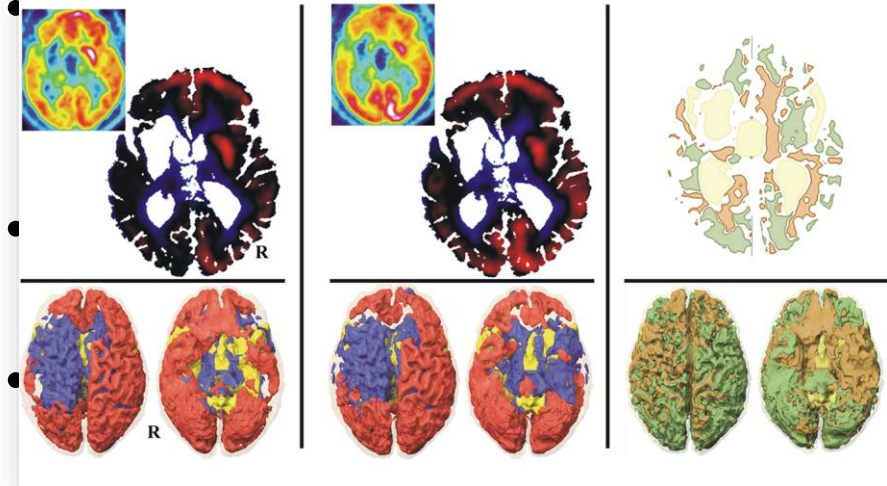
- P4: décédée en avril 2016, soit 15 mois après la chirurgie et 5 ans après l'accident: sans explication liée à la DBS (patiente la plus fragile et la plus sévère).
- P5: décédée en mars 2017, soit 21 mois après la chirurgie et 5 ans après l'hémorragie: sans explication liée à la DBS

Mesure des effets

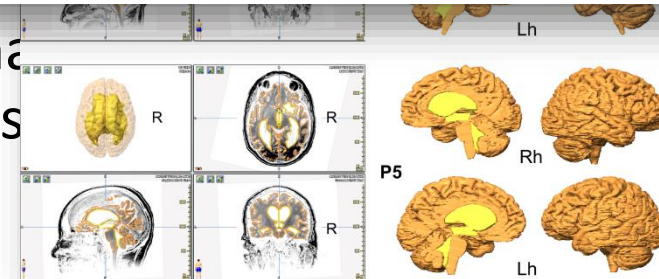
- Modifications cliniques:
 - Score moyen CRS-R
 - Définition du répondeur:
augmentation significative du score moyen CRS-R, Baseline VS DBS-ON
- Effets aigus:
 - Titration (6V)
 - Cross-over (2× 1.5 mois)
 - Ouverture des yeux la nuit (O/N) (toutes phases)

• Modif

A.



• Analyse des

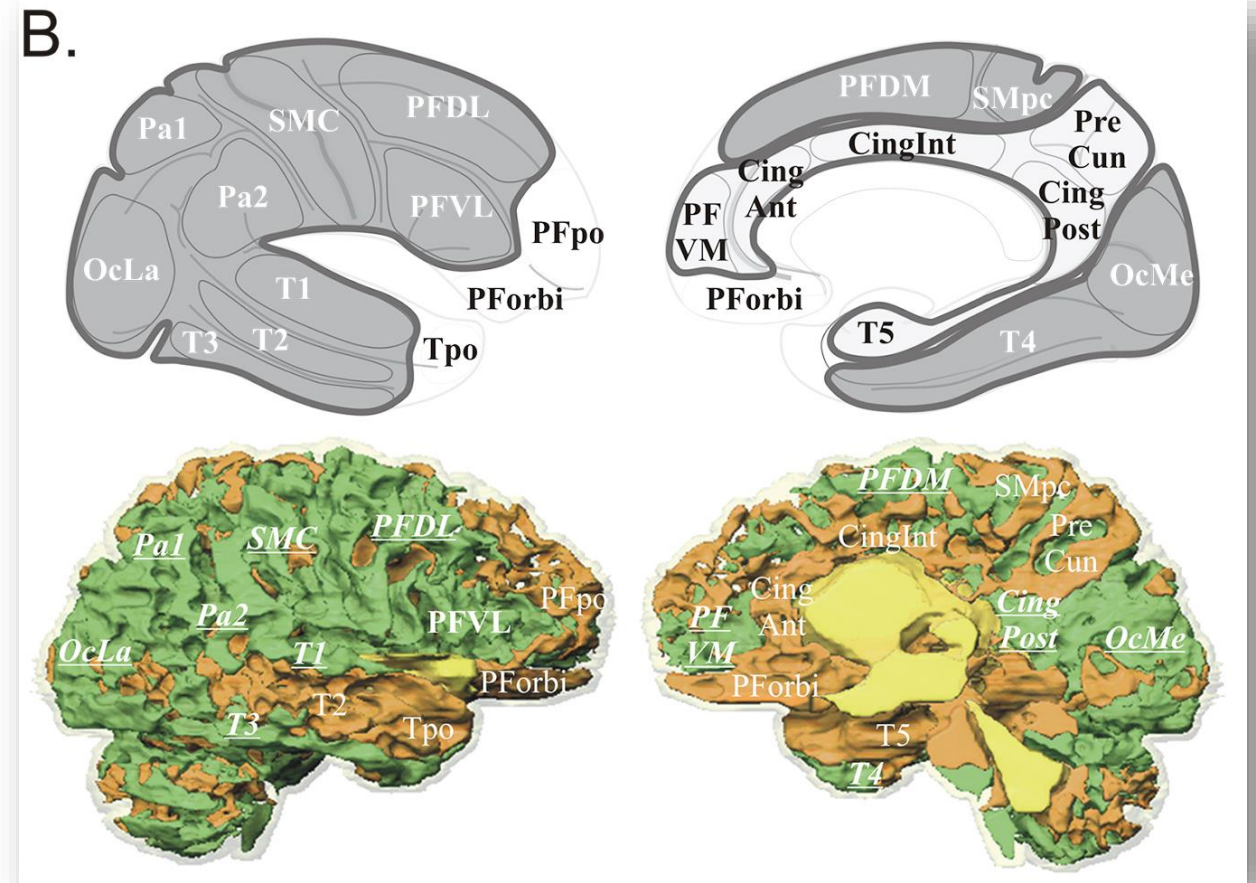


Analyse métabolique par territoires corticaux

23 régions corticales

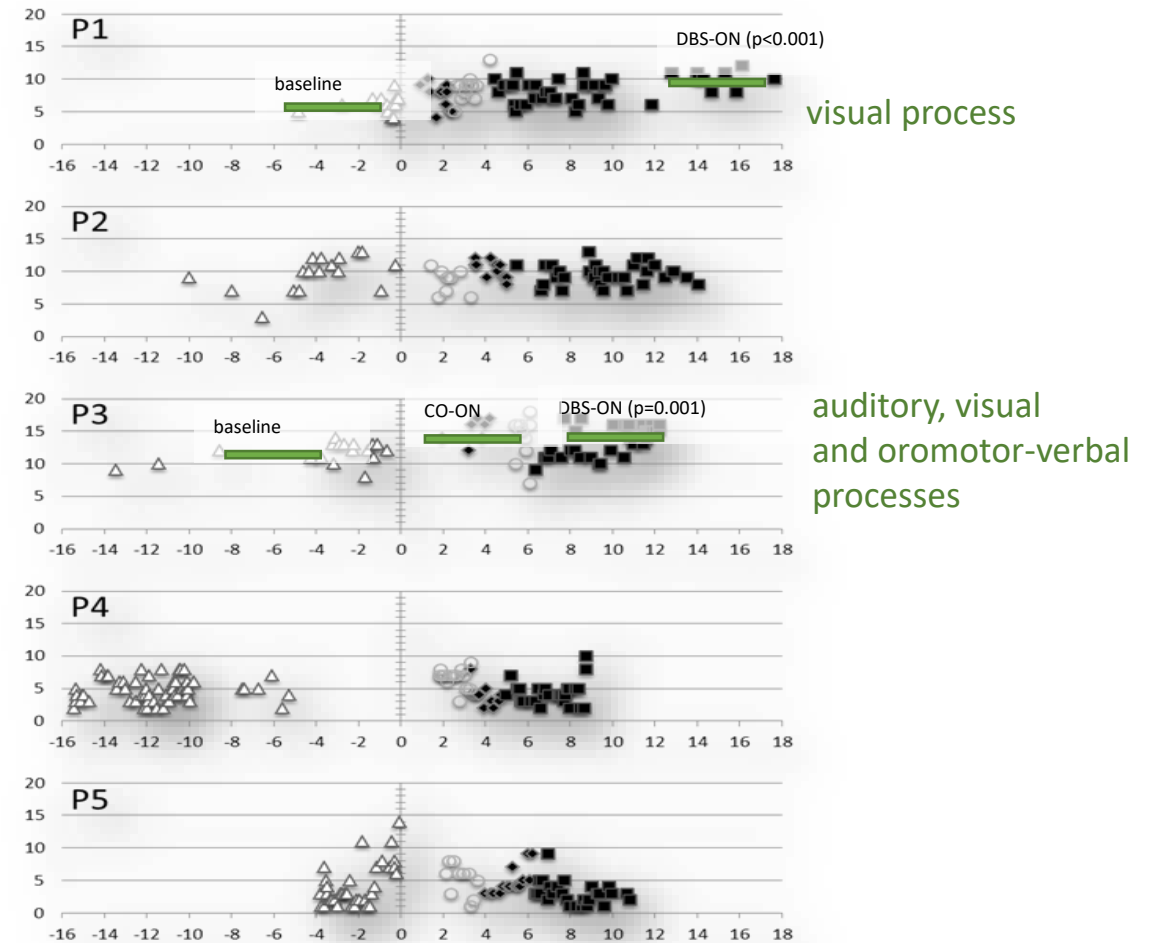
Regroupées en 3 territoires:

- **Attention-interne**: cortex limbique et DMN médial
- **Attention-externe**: cortex latéraux fronto-pariétaux du DMN
- Autres



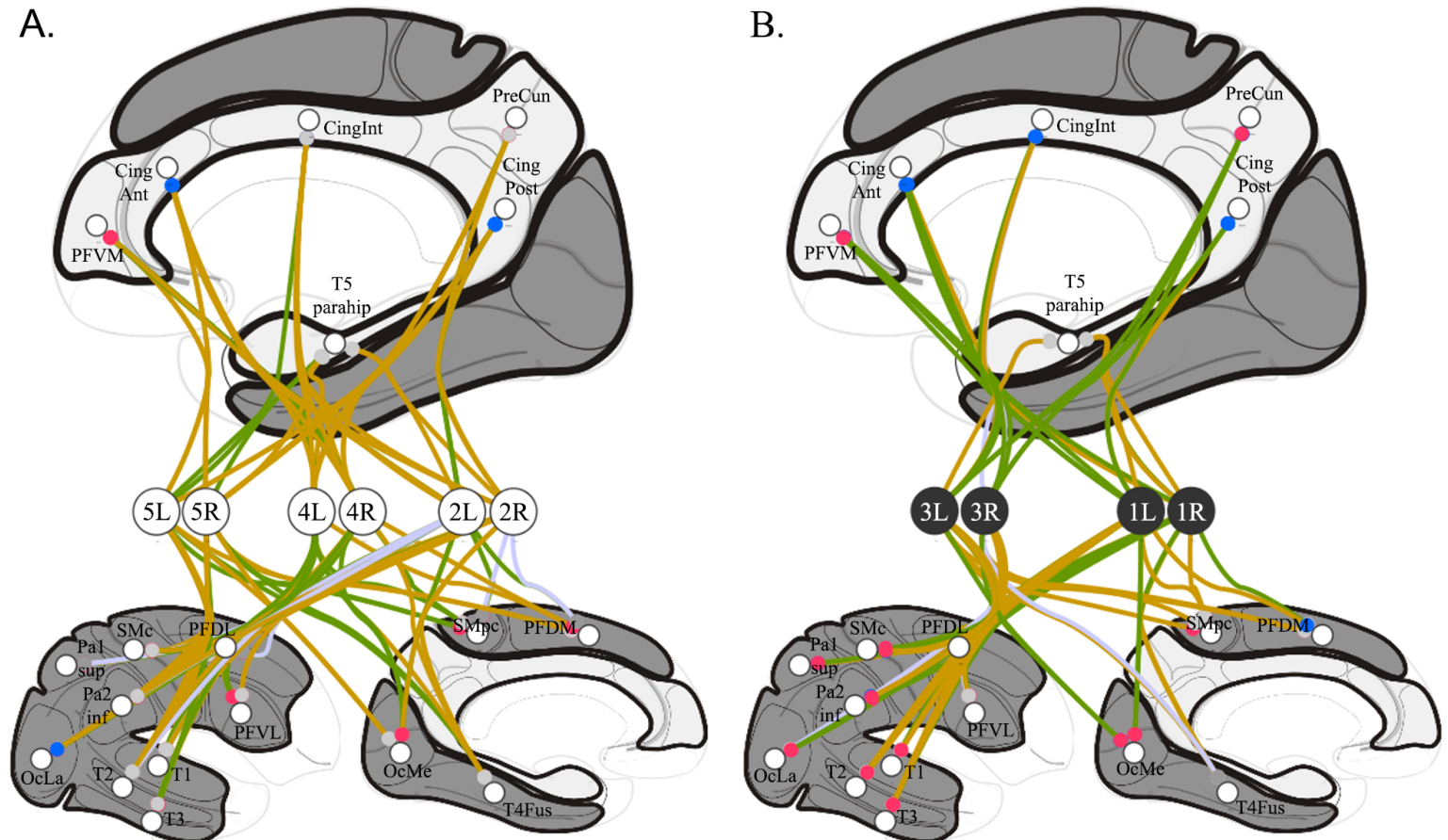
Résultats: cliniquement limités, pas de communication orale

- Groupe:
 - $\uparrow$ DBS-ON vs baseline ($p=0.005$)
- Par individu:
 - 2 répondeurs: P1 & P3



Résultats de l'analyse du métabolisme

- Baseline FDG (normalized)
- FDG variations following DBS:
 - Maps of variations of activities = DBS-ON – Baseline
 - increased
 - decreased activity (beige)





Comportements conscients après stimulation cérébrale profonde chez cinq patients souffrant de troubles de la conscience sévères



Jean-Jacques LEMAIRE MD, PhD, Anna SONTHEIMER MSc, Bruno PEREIRA PhD,
Jérôme COSTE PhD, Sarah ROSENBERG MD, PhD, Catherine SARRET MD, PhD,
Guillaume COLL MD, MSc, Jean GABRILLARGUES[†] MD, Betty JEAN MD,
Thierry GILLART MD, Aurélien COSTE MD, MSc, Basile ROCHE, PhD,
Antony KELLY MD, Bénédicte PONTIER MD, MSc, Fabien FESCHET PhD.



INSTITUT
PASCAL
sciences de l'ingénierie et des systèmes



sigma
CLERMONT

