

La Semaine Médicale

HEBDOMADAIRE RÉSERVÉ AU CORPS MÉDICAL N° 499 | 24 JUIN 2010 | DÉPÔT BRUXELLES X | P605276

daflon® 500

NOUVEAU
Boîte de
90
comprimés



EDITO

Des écarts justifiés !

Une enquête américaine, publiée récemment dans les Annals of Internal Medicine⁽¹⁾, montre que les écarts aux recommandations que peuvent décider les médecins dans leurs prescriptions sont justifiés dans la toute grande majorité des cas.

L'enquête a été menée dans le cadre d'un projet qui permet le recueil systématique d'une vingtaine d'indicateurs de qualité et donne aux médecins la possibilité de spécifier les raisons de la divergence entre leur prescription et les recommandations. Les auteurs ont analysé toutes les exceptions signalées par les médecins d'un hôpital universitaire et se sont plus particulièrement intéressés à 11 situations en rapport avec une maladie chronique (par ex. nécessité d'avoir une valeur de LDL-C < 100 mg/dl en cas de diabète) et à 5 situations de prévention primaire ou secondaire (par ex. réalisation d'une mammographie tous les 2 ans pour les femmes âgées de 50 à 69 ans). 650 exceptions signalées en 7 mois par 87 médecins ont été analysées par des pairs. Les médecins signalant des exceptions étaient informés de cette procédure et savaient par ailleurs que les exceptions ainsi que leurs justifications seraient accessibles aux autres médecins s'occupant du patient.

Globalement, 93,6 % des exceptions se sont révélées justifiées médicalement, 3,1 % étaient inappropriées et 3,3 % étaient partiellement appropriées.

Les exceptions signalées concernaient des examens de prévention ou de dépistage pour plus de la moitié d'entre elles. Dans le registre cardiovasculaire, 6,9 % des exceptions injustifiées concernaient les coronaropathies, 0 % l'insuffisance cardiaque, et 10,8 %, le diabète. On note qu'après avoir reçu les commentaires des examinateurs, 42 % des prescripteurs 'déviants' ont modifié leur pratique.

Pour Jean Brami, de la direction de l'amélioration de la qualité et de la sécurité des soins (HAS française), "il est intéressant de fournir au praticien des programmes qui lui permettent d'expliquer pourquoi il ne suit pas les recommandations. Ces explications permettent d'améliorer la communication entre plusieurs soignants." Ensuite, "la déclaration de non-adhésion aux recommandations pourrait servir à l'élaboration de recommandations plus adaptées à des situations cliniques spécifiques. En effet, une critique souvent émise à l'encontre des recommandations est qu'elles ne sont pas généralisables à tous les patients et, en particulier à ceux présentant des polyopathologies."

Dr Jean-Yves Hindlet

1. SD Persell, et col. Frequency of inappropriate medical exception to quality measures. Ann Intern Med 2010 ;152 :225-31.

DOSSIER COMA

Cas de consciences

Les états altérés de conscience posent d'épineux problèmes techniques et éthiques, d'autant que l'on ne dispose pas encore de critères permettant de déterminer de façon irréfutable si un état végétatif ou un état de conscience minimale est voué à être permanent.



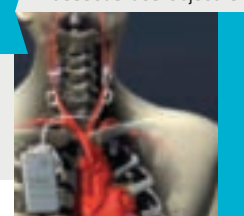
Pr Steven Laureys

2 |

MEDECINE

Comment traiter l'hypertension en 2010 ? Quelles voies d'avenir ?

Les résultats du traitement de l'hypertension restent largement en-dessous des objectifs fixés. Comment mieux utiliser les armes dont nous disposons pour lutter contre ce fléau ? Y a-t-il de nouvelles pistes thérapeutiques ?

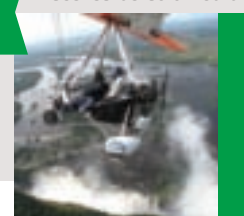


8 |

TOURISME

La Zambie : safaris sensationnels et les plus grandes chutes du monde

Oubliez tout ce que vous avez jamais entendu au sujet des sordides scènes de safari où dix minibus bourrés de touristes entourent deux lions avachis, mitraillés par les caméras. Envolez-vous vers Lusaka, capitale de la Zambie...



11 |

CORUNO®

molsidomine

THE RABEL
Pharma





DOSSIER COMA

Cas de consciences

Des concepts mal connus

Une zone de gris

La Nociception Coma Scale

Déclarer, c'est prévoir

MEDECINE

Comment traiter l'hypertension en 2010 ? Quelles voies d'avenir ?

ACTUALITES

Nouveau site à Braine-l'Alleud pour Baxter

TOURISME

La Zambie : safaris sensationnels et les plus grandes chutes du monde

Cas de consciences

4 Les états altérés de conscience posent d'épineux problèmes techniques et éthiques, d'autant que l'on ne dispose pas encore de critères permettant de déterminer de façon irréfutable si un état végétatif ou un état de conscience minimale est voué à être permanent.

8 En permettant de maintenir une ventilation et une circulation systémique, l'invention du respirateur artificiel au début des années 1950 a redéfini la mort. En effet, en 1968, le Ad Hoc Committee de l'École de médecine de Harvard assimila



Pr Steven Laureys

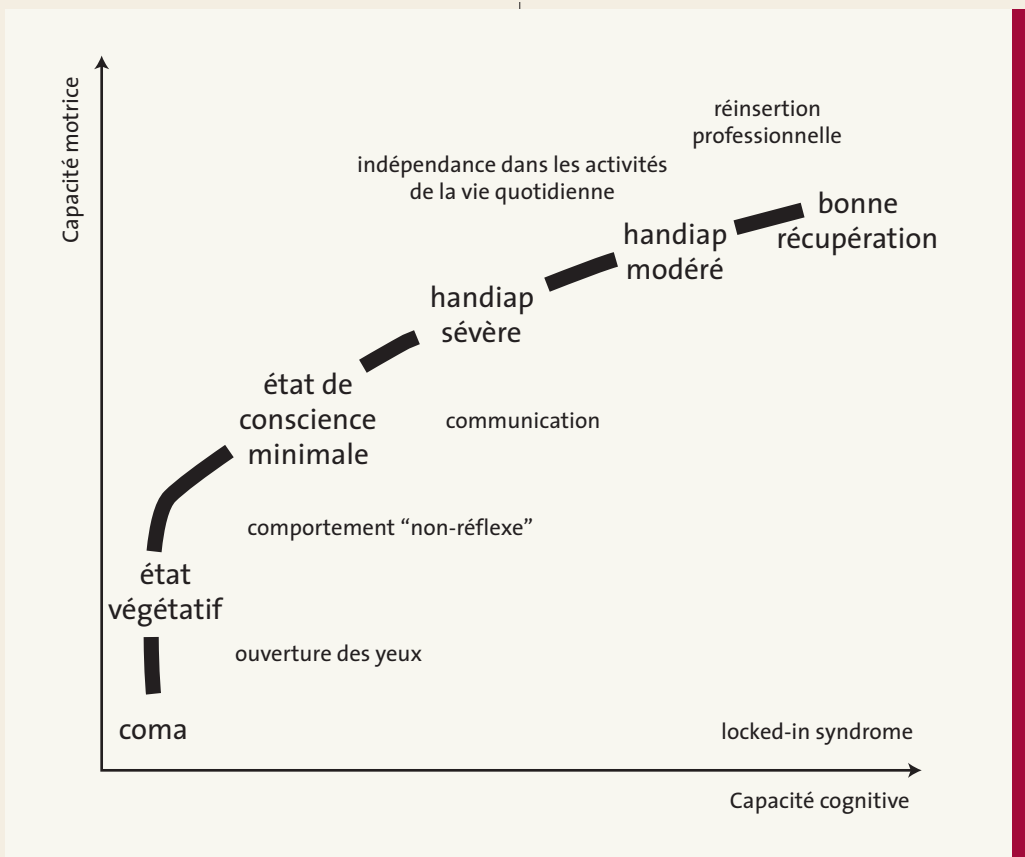
celle-ci à un coma irréversible (mort cérébrale) et en spécifia les critères. De nos jours encore, cette approche demeure la principale référence au niveau planétaire. Le Pr Steven Laureys, responsable du Coma Science Group de l'Université (Centre de Recherches du Cyclotron) et du CHU de Liège estime essentiel que les proches des patients gravement cérébrolésés sachent que jamais aucun patient répondant aux critères de la mort cérébrale n'a récupéré la conscience. "Cela est primordial, notamment pour favoriser le don d'organes", dit-il, tout en précisant que le médecin traitant a un important rôle d'information à jouer auprès des familles.

Partout dans le monde industrialisé, la majorité des décès dans les services de soins intensifs résultent de la décision médicale de ne pas continuer ou d'arrêter un traitement – souvent l'utilisation du respirateur artificiel. Cette décision se réfère à des algorithmes (arbres décisionnels) reposant sur plusieurs marqueurs pronostiques qui excluent toute chance de récupération – EEG plat ou en 'burst-suppression' (bouffées d'activité sur EEG plat) à J3, absence de réponse corticale (production de l'onde 'N2o') aux potentiels évoqués somesthésiques, taux élevé de NSE (Neuron Specific Enolase)... "Ici aussi, le verdict est sans appel", indique Steven Laureys. "La littérature a validé ces arbres décisionnels conduisant à un coma irréversible."

Partout dans le monde industrialisé, la majorité des décès dans les services de soins intensifs résultent de la décision médicale de ne pas continuer ou d'arrêter un traitement – souvent l'utilisation du respirateur artificiel. Cette décision se réfère à des algorithmes (arbres décisionnels) reposant sur plusieurs marqueurs pronostiques qui excluent toute chance de récupération – EEG plat ou en 'burst-suppression' (bouffées d'activité sur EEG plat) à J3, absence de réponse corticale (production de l'onde 'N2o') aux potentiels évoqués somesthésiques, taux élevé de NSE (Neuron Specific Enolase)... "Ici aussi, le verdict est sans appel", indique Steven Laureys. "La littérature a validé ces arbres décisionnels conduisant à un coma irréversible."

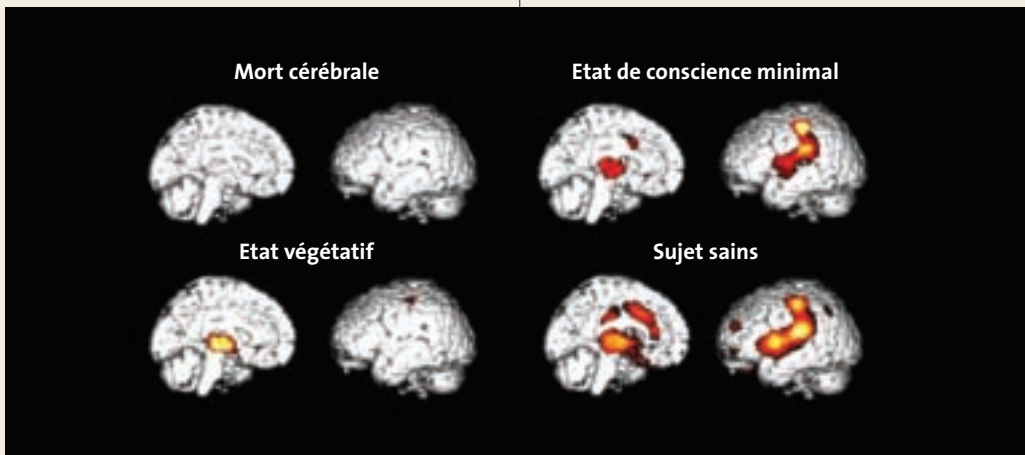
Un test irréfutable

Le responsable du Coma Science Group aspire à l'obtention d'un test de l'état végétatif permanent aussi fiable que les algorithmes dont disposent les neurologues après arrêt cardiaque, par exemple. Un tel outil permettrait d'éviter des drames comme celui de Terri Schiavo. Cette femme plongée depuis le 25 février 1990 dans le coma, puis dans un long état végétatif, a allumé en 2005 un débat à couteaux tirés au sein de la société américaine et polarisé l'attention des médias



du monde entier. Au départ, une famille qui se déchire : d'un côté, un mari qui veut qu'on 'arrête tout', qu'on retire enfin la sonde assurant la nutrition et l'hydratation de son épouse ; de l'autre, une mère qui s'y oppose formellement, arguant que sa fille manifeste des signes de conscience et n'aurait pas voulu mou-

droit à la mort. A plusieurs reprises, la sonde fut enlevée, puis replacée. Enfin libérée de cet appendice, Terri Schiavo ferma définitivement les yeux le 31 mars 2005. "Au-delà des convictions philosophiques et religieuses, la décision aurait été facilitée si l'on avait pu s'en remettre à un test diagnostique et pronostique



Quelle conscience après un coma ? Les scanners permettent de mesurer la réponse du cerveau à une stimulation intense. En mort cérébrale, il n'y a plus aucune réponse. En état végétatif on enregistre une réponse du cerveau, mais elle est trop limitée pour qu'il y ait perception consciente. Par contre, en état de conscience minimale, tout le cerveau réagit à la douleur, par exemple, comme chez les sujets sains, lesquels sont cependant les seuls à pouvoir dire qu'ils ont vraiment eu mal.

rir. Bataille juridique, intervention du président Georges Bush lui-même, affrontement entre les activistes défendant le droit à la vie et ceux prônant le

irréfutable", souligne Steven Laureys.

Depuis la méta-analyse de tous les cas d'états végétatifs publiés, réalisée en 1994 par la US Multi-Society Task Force on Persistent Vegetative State, on sait que les chances de récupération sont proches de zéro après trois mois pour un état végétatif résultant de causes non traumatiques (anoxie) et après douze mois si les causes sont traumatiques. C'est alors seulement que l'hydratation et la nutrition du patient peuvent éventuellement être arrêtées, si l'on est convaincu que tel aurait été son souhait.

Si le patient n'a pas spécifié anticipativement le sort qu'il désirait se voir réserver et que sa famille s'oppose à l'arrêt de la nutrition et de l'hydratation, il sera maintenu en vie, bien que le législateur laisse la porte ouverte à la décision inverse, puisqu'il s'en remet au meilleur jugement médical et aux standards de la médecine.



La Semaine Médicale

Hebdomadaire réservé au corps médical

- Editeur responsable**
Marie-Kristin de Rochelée
marie-kristin.derochelee@mediopress.be
- Infographie**
Bruno Fobe
- Rédacteur en chef**
Dr Jean-Yves Hindlet
jyhindlet@gmail.com
- Secrétariat publicitaire**
Wendy Dewolf
- Directeur commercial**
Kristof Cannoot
- Rédacteurs associés**
Els De Vuyst
Dr Jean-Pierre Fichet
Thierry Guffens
Nicolas Guggenbühl
Dr Christine Herinckx
Guido Kindt
Philippe Lambert
Dr Véronique Lambert
Dr Jean-Claude Lemaire
Kathy Mathys
Dr Ivo Nagels
Nicolas Rousseau
Dr Van der Stichele
Johan Waelkens
Diffu-Sciences
MediaScoop
- Contacts commerciaux**
Marie-Kristin de Rochelée
Kristof Cannoot
Isabelle Gobert
sales@mediopress.be
- Rédaction**
Véronique Van Sint Jan

La Semaine Médicale est une publication de Medipress Services

Administrateur délégué
Marie-Kristin de Rochelée

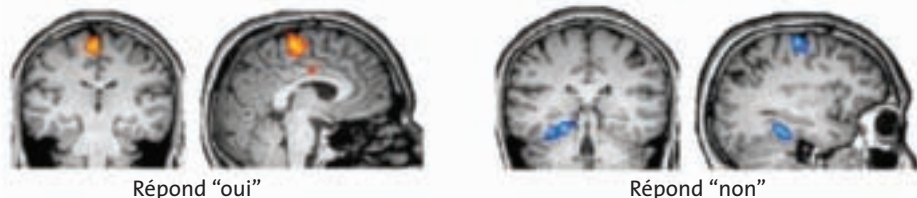
Medipress Services

Chaussée de Louvain 426 – 1380 Ohain-Lasne
Tél. : 02/352.07.80 – Fax : 02/354.59.17

Tirage : 14 000 exemplaires
Les articles et opinions parus le sont sous la seule et pleine responsabilité de leurs auteurs.
Tous droits de traduction, d'adaptation et de reproduction strictement réservés (pour tous pays).

Editions française et néerlandaise

Sujet sain



Etat végétatif



Signes de conscience et d'une communication en utilisant l'IRMf chez un patient en état végétatif

L'équipe du Coma Science Group a présenté en juin 2010, devant l'European Neurological Society, les résultats d'une enquête au cours de laquelle plusieurs milliers de médecins et d'infirmiers s'exprimèrent sur la question de l'arrêt des soins et de la fin de vie. "Il existe d'importantes différences entre le nord et le sud de l'Europe", rapporte Steven Laureys. "Le Sud est beaucoup plus réticent à l'arrêt des traitements et, comme on pouvait le supposer, c'est la nature des convictions religieuses qui apparaît comme la variable revêtant la plus grande valeur prédictive en la matière." Le neurologue de l'ULg estime par ailleurs que, pour guider les familles dans le choix d'une institution, les centres de soins qui accueillent les patients concernés devraient exprimer individuellement, à travers une charte éthique, leurs options de base dans le domaine de la fin de vie.

Cette vie est-elle une vie ?

Les deux critères définis en 1994 par la US Multi-Society Task Force on Persistent Vegetative State sont jugés performants. Toutefois, depuis 2002 et la découverte de cette nouvelle entité qu'est l'état de conscience minimale, où le sujet possède une conscience résiduelle fluctuante associée à une incapacité de communiquer ses pensées par le geste ou par la voix, la situation s'est compliquée. D'abord, par une sorte de principe des vases communicants, le nombre de patients réputés en état végétatif a diminué de façon relative et l'on s'est aperçu, par ailleurs, que les erreurs de diagnostic, fruit d'une confusion entre l'état végétatif et l'état de conscience minimale, sont nombreuses. Ensuite, le problème éthique lié à la fin de vie a accédé à une autre dimension. Primo, parce que les patients relevant de l'entité nouvellement définie recèlent un reliquat de conscience et, secundo, parce qu'on ignore les critères qui permettraient de spécifier un état de conscience minimale irréversible, ce qui allonge les

délais de décision quant à l'arrêt des soins.

"Nous devons essayer de lever cette inconnue", dit Steven Laureys. "En attendant, si le patient n'a pas exprimé préalablement sa volonté, le corps médical ne peut que respecter le vœu de sa famille après l'avoir informée au mieux. Certains médecins et certaines familles considéreront que ce que le patient manifeste

comme signes de conscience (un sourire de loin en loin, etc.) justifie son maintien en vie durant de longues années ; d'autres, au contraire, estimeront que 'sa vie n'est pas une vie' et qu'il est préférable de l'abrèger en arrêtant les soins."

Philippe Lambert




Pour vos prescriptions bon marché, choisissez Essentials et continuez à soutenir la recherche.

Feldene Lyotabs | Neurontin | Valtran

Feldene

1981

Valtran

1983

Feldene Lyotabs

1996

Arthrotec

1997

Neurontin

1999

et demain? → **essentials**
we do more than just copy



En savoir plus ? Rendez-vous sur www.pfizerpro.be

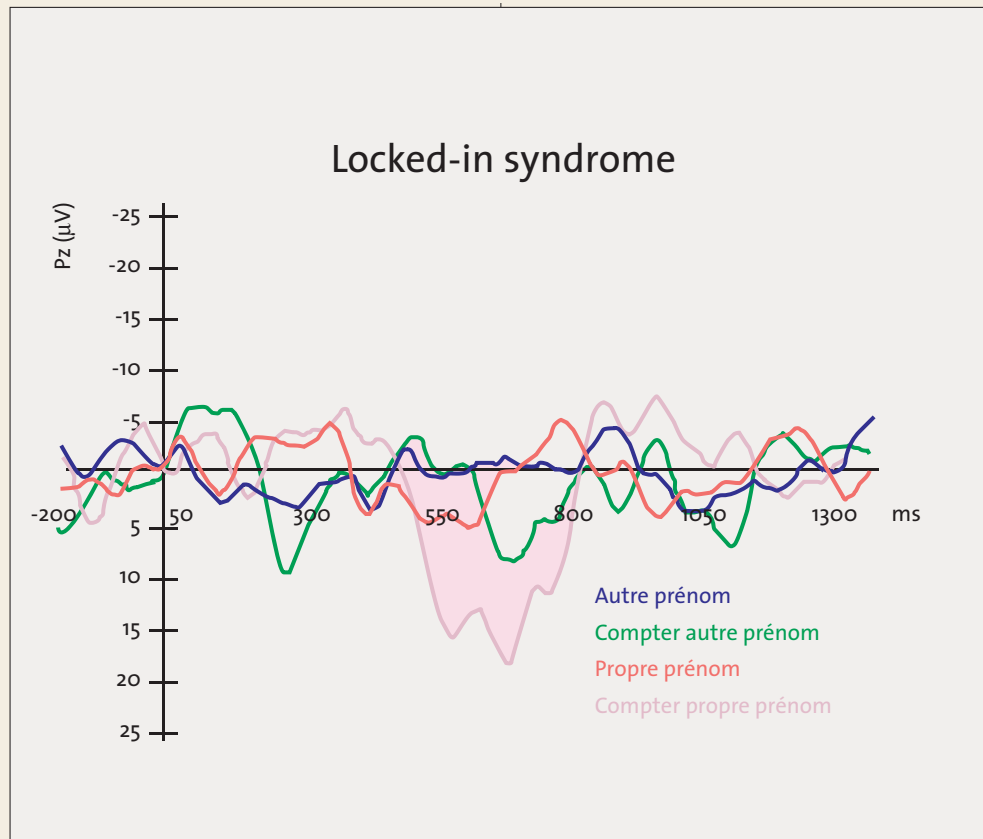
LOEX10F0010265



Des concepts mal connus

Les concepts de coma, d'état végétatif, d'état de conscience minimale et de locked-in syndrome (LIS) sont souvent imparfaitement maîtrisés, y compris au sein de certains milieux médicaux.

Que recouvrent précisément ces notions ? Le patient comateux ne manifeste aucune réponse comportementale volontaire aux stimulations de son environnement et n'ouvre jamais les yeux, même après une stimulation nociceptive intense. Chez lui, les cycles veille-sommeil ont disparu. Ceux-ci, ainsi que d'autres fonctions autonomes, telle la régulation respiratoire, sont préservés chez le patient en état végétatif. Le sujet a par moments les yeux grands ouverts, mais n'a pas conscience du monde extérieur et ne manifeste que des mouvements réflexes, involontaires. L'état de conscience minimale, lui, suppose une incapacité à communiquer verbalement ou non verbalement, bien que le sujet ait conscience de son environne-



Signes de conscience en utilisant l'électroencéphalogramme et des potentiels évoqués cognitifs chez une patiente en pseudo-coma ou locked-in syndrome complet.

ment, du moins par intermittence. Les patients concernés exécutent parfois des mouvements volontaires. Ainsi, il leur arrive de sourire à des proches, et à eux seuls, ou de répondre à des ordres simples comme "Pincez-moi la main".

Enfin, dans le locked-in syndrome, le patient est éveillé et totalement conscient, mais ne peut ni parler ni bouger les membres ou le visage. Seuls les mouvements oculaires (souvent verticaux) et le clignement des yeux sont préservés. Une approche plus fine conduit néanmoins à distinguer trois formes de locked-in syndrome : le LIS classique, où la motricité du patient se limite au mouvement des yeux et au clignement des paupières ; le LIS incomplet, où subsistent quelques reliquats de motricité volontaire dans les membres ; le LIS complet, où l'immobilité est totale, y compris le mouvement des yeux.

Ph. I. C

Une zone de gris

Coma, état végétatif, état de conscience minimale, locked-in syndrome : poser un diagnostic circonstancié quant au niveau de conscience résiduel de patients gravement cérébrésés représente une tâche ardue. Steven Laureys et le Coma Science Group de l'Université de Liège ont réalisé des avancées significatives en la matière et essaient même d'établir un 'dialogue' avec certains patients.

En 2002, Joseph Giacino, du New Jersey Neuroscience Institute, aux Etats-Unis, montra qu'à côté de l'état végétatif existait une autre entité, l'état de conscience minimale, et qu'on avait eu tort de les assimiler l'un à l'autre. Dans l'état de conscience minimale, le sujet a conscience (par intermittence) de son environnement, contrairement au patient en état végétatif, mais, comme ce dernier, est incapable de communiquer ses pensées par la voix ou par le geste.

"Dans la pratique clinique, nous nous trouvons devant une zone de gris, les limites entre les deux entités étant difficiles à cerner par le seul examen de la réponse motrice", explique Steven Laureys, directeur du Coma Science Group de l'Université et du CHU de Liège. "D'où l'obligation de développer des marqueurs de conscience objectifs irréfutables."

Si le diagnostic du neurologue se fonde presque exclusivement sur l'examen des réponses motrices du sujet, comme par exemple le retrait d'une main que l'on pince, c'est parce que les moyens techniques qui autoriseraient des investigations plus poussées ne sont pas aisément disponibles. En clair, la tomographie par émission de positons (PET scan) ou l'imagerie par résonance magnétique fonctionnelle (IRMf), ne

peuvent être systématiquement utilisées pour établir un diagnostic circonstancié. En effet, elles sont inexploitable à grande échelle, car trop coûteuses et trop lourdes – il faut notamment acheminer le patient vers un centre disposant de l'expertise technique et humaine requise.

Erreurs dommageables

Ici, se pose un problème majeur. Car selon deux études réalisées respectivement à Londres, par le Pr Keith Andrews, et à Austin, par le Dr Nancy Childs, le diagnostic établi au 'bord du lit' d'un patient ayant subi de graves lésions cérébrales est erroné une fois sur trois. La personne peut alors être déclarée en coma ou en état végétatif, alors qu'elle est en état de conscience minimale, voire, plus exceptionnellement, consciente mais enfermée dans le carcan d'un corps immobile, c'est-à-dire prisonnière d'un locked-in syndrome.

Ce constat est d'autant plus dommageable qu'on sait aujourd'hui que les patients en état de conscience minimale ont de meilleures chances de récupération que les patients en état végétatif et que, par ailleurs, ils éprouvent des émotions. Ainsi, la cartographie de leurs activations cérébrales n'est pas la même suivant qu'on leur présente un stimulus auditif neutre (un bruit quelconque) ou possédant une connotation émotionnelle, tel un cri de bébé.⁽¹⁾

Mais ce n'est pas tout. Le 14 septembre 2008, The Lancet Neurology publiait un article émanant de chercheurs du Coma Science Group. Les auteurs y abordaient la délicate question de la douleur chez les patients en état végétatif ou en état de conscience minimale. La recherche consistait à mesurer, au moyen de la tomographie par émission de positons,

l'activité cérébrale de ces sujets et de sujets sains en réponse à des stimulations électriques au niveau du poignet, puis à se livrer au jeu des comparaisons. Il apparut que, contrairement aux patients en état végétatif, les patients en état de conscience minimale activaient

l'activité cérébrale de ces sujets et de sujets sains en réponse à des stimulations électriques au niveau du poignet, puis à se livrer au jeu des comparaisons. Il apparut que, contrairement aux patients en état végétatif, les patients en état de conscience minimale activaient



les mêmes régions cérébrales liées à la douleur que les sujets sains. Autrement dit, la douleur physique ne leur est pas étrangère. "Nous devons donc revoir notre approche ; ils ont droit à des antalgiques, même s'ils ne peuvent nous dire qu'ils ont mal", conclut Steven Laureys.

Echelle comportementale standardisée

Distinguer l'état de conscience minimale de l'état végétatif est donc devenu un impératif. Nous avons évoqué la problématique de la douleur. Mais, en lien avec la question des chances de récupé-

ration, il faut aussi mettre en exergue celle, plus cruciale encore, des décisions de fin de vie. Or, récemment, Steven Laureys, Caroline Schnakers (Coma Science Group) et Joseph Giacino ont fait état de chiffres encore plus alarmistes que ceux de Keith Andrews et Nancy Childs au sujet des erreurs de diagnostic. Pour dégager cette réalité, ils se sont référés à un échantillon de 103 patients. Selon les méthodes classiques d'évaluation (échelle de Glasgow et consensus clinique de l'équipe soignante), certains d'entre eux avaient été classés en état végétatif et d'autres en état de conscience minimale ; d'autres encore avaient été rangés dans la catégorie 'diagnostic incertain'. Il apparut que 18 (41 %) des 44 patients initialement déclarés en état végétatif étaient en réalité en état de conscience minimale si l'on revisitait leur cas à la lumière de

l'échelle révisée de récupération de coma' (Coma Recovery Scale-Revised – CRS-R).

Développée en 2004 aux Etats-Unis par l'équipe de Joseph Giacino et validée en 2008 en français et en néerlandais par Caroline Schnackers et Steven Laureys, cette échelle fait l'objet d'un plébiscite au sein du Coma Science Group. Elle est fondée sur des tests comportementaux se déclinant sous la forme de 29 items répartis en six sous-catégories (auditive, visuelle, motrice, oromotrice-verbale, communication, éveil). Durant plusieurs décennies, les centres de soins ont utilisé l'échelle de Glasgow, apparue en 1974, et la majorité d'entre eux continuent à le faire, car elle est très facile d'emploi. Toutefois, selon Steven Laureys et son équipe, elle manque de finesse quand il s'agit de détecter des variations subtiles des états de conscience. Ainsi, la poursuite visuelle (suivre un objet du regard⁽²⁾) est considérée comme un des premiers signes de conscience. L'échelle de Glasgow fait fi de tout test s'y référant.

"A l'heure actuelle, il faut absolument propager la CRS-R", affirme Steven Laureys. "Notre étude suggère que l'utilisation systématique d'une échelle comportementale standardisée comme celle-là peut aider à limiter le nombre d'erreurs de diagnostic."

L'état de conscience minimale est un état fluctuant, caractérisé par des manifestations intermittentes de la conscience. Raison pour laquelle la CRS-R est appliquée à six reprises au cours d'une même semaine. "Il a fallu un certain temps avant que la communauté scientifique ne reconnaisse le bien-fondé de cette nouvelle entité qu'est l'état de conscience minimale", souligne encore le responsable du Coma Science Group. "Une chose est certaine aujourd'hui : nous devons mieux faire connaître ses différences par rapport à l'état végétatif."

Interface cerveau-ordinateur

A côté de la standardisation des examens 'au bord du lit', les techniques d'imagerie cérébrale fonctionnelle peuvent constituer une aide précieuse au diagnostic. Ce sont elles qui ont permis récemment aux chercheurs du Coma Science Group et de l'Université de Cambridge (publication dans The New England Journal of Medicine du 3 février 2010) de déceler des signes de conscience chez quatre patients réputés jusque-là en état végétatif. Les activations cérébrales de ces quatre personnes révélèrent en effet qu'elles étaient capables de se plier aux

tâches d'imagerie mentale qui leur avaient été proposées verbalement par les expérimentateurs – d'une part, s'imaginer en train de jouer au tennis et, d'autre part, en train de déambuler dans sa maison. Mieux encore : grâce à la 'real time fMRI' (l'IRMf en temps réel), un 'dialogue' put être établi avec un de ces patients, ses réponses par oui ou par non étant 'lues' sous

la forme d'activations cérébrales par un ordinateur, à la fois 'online' et de manière automatisée.

Vu les contraintes économiques et pratiques évoquées précédemment, la conception d'un outil de diagnostic et de communication à la fois fiable, portable et peu coûteux est au centre des préoccupations. D'où le projet DECODER⁽³⁾, financé par la

Communauté européenne, axé sur la technique des potentiels évoqués cognitifs. "L'objectif consiste à développer une interface cerveau-ordinateur pratique et peu coûteuse afin de mesurer l'activité électrique du cerveau et de permettre à l'ordinateur de la traduire, ce qui autoriserait l'instauration d'une communication avec le patient sans aucune intervention exté-

rieure", dit Steven Laureys.

Car si on sait qu'un patient en état de conscience minimale à des moments de conscience, on ignore néanmoins de quoi il est conscient. L'IRMf, aujourd'hui, ou, demain, une interface cerveau-ordinateur basée sur la technique des potentiels évoqués cognitifs sont de nature à dissiper ce mystère.

NOUVEAU ZOLPIDEM TEVA® 10 mg x 50

10 mg 50 cprs = 13,50 €



- **8 €/mois:**
le prix patient le plus bas*
- **Nouvel emballage:**
clair & reconnaissable

TEVA
TEVA PHARMA BELGIUM

NON BENZODIAZEPINE

PRIMARY CARE

TEVA, confiance en sa maîtrise

DENOMINATION DU MEDICAMENT Zolpidem Teva 10 mg comprimés pelliculés **COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE** Chaque comprimé pelliculé contient 10 mg de tartrate de zolpidem. Excipients: 90,40 mg de lactose monohydraté/comprimé pelliculé. Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1. **FORME PHARMACEUTIQUE** Comprimés pelliculés. Comprimé pelliculé blanc, ovale, biconvexe, présentant une barre de cassure des deux côtés, portant l'inscription «ZIM» et «10» sur une face. Le comprimé peut être divisé en deux demi doses égales. **DONNEES CLINIQUES** **Indications thérapeutiques** Traitement de courte durée de l'insomnie. Les benzodiazépines et substances apparentées ne sont indiquées que lorsque la maladie est sévère, invalidante ou cause au patient une souffrance extrême. **Posologie et mode d'administration** Le traitement sera aussi court que possible. La durée du traitement varie habituellement de quelques jours à deux semaines, avec un maximum de 4 semaines, période de diminution progressive de la dose incluse. La période de diminution progressive de la dose doit être adaptée individuellement. Dans certaines situations, il peut être nécessaire de prolonger le traitement au-delà de la durée maximale recommandée; cela ne se fera cependant qu'après réévaluation de l'état du patient. Le zolpidem doit être pris immédiatement avant le coucher, avec un peu de liquide. **Adultes** La dose recommandée chez l'adulte est de 10 mg, immédiatement avant le coucher. **Patients âgés** Chez les patients âgés ou affaiblis, qui sont particulièrement sensibles aux effets du zolpidem, la dose recommandée est de 5 mg. Cette dose ne peut être portée à 10 mg maximum que si la réponse clinique à la dose de 5 mg est insuffisante et si le médicament est bien supporté. **Patients ayant une insuffisance hépatique** Chez les patients ayant une insuffisance hépatique, chez qui la clairance du médicament n'est plus aussi rapide que chez les sujets en bonne santé, la dose recommandée est de 5 mg. Cette dose ne peut être portée à 10 mg maximum que si la réponse clinique à la dose de 5 mg est insuffisante et si le médicament est bien supporté. Chez tous les patients, la dose maximale est de 10 mg par jour. **Enfants et adolescents de moins de 18 ans** Zolpidem Teva 10 mg est contre-indiqué pour enfants et adolescents moins de 18 ans. **CONTRE-INDICATIONS** Insuffisance hépatique sévère. Hypersensibilité au zolpidem ou à l'un des excipients. Syndrome d'apnées du sommeil. Myasthénie. Insuffisance respiratoire sévère.

Enfants et adolescents moins de 18 ans. **EFFETS INDÉSIRABLES** Les effets indésirables semblent dépendre de la sensibilité individuelle; ils sont plus fréquents dans l'heure suivant l'administration lorsque le patient ne se couche pas ou ne s'endort pas immédiatement (voir rubrique 4.2). **Affections psychiatriques** Peu fréquent (>1/1000, <1/100) réactions paradoxales: activité continue, agitation, irritabilité, agressivité, idées délirantes, explosions de colère, cauchemars, hallucinations, psychoses, être somnambule, comportement inadapté et autres troubles du comportement (Le risque est plus élevé chez les sujets âgés (voir rubrique 4.4)), une amnésie antérograde (l'amnésie peut s'accompagner d'un comportement inadapté). Une dépression préexistante peut devenir manifeste pendant l'utilisation de benzodiazépines ou de substances apparentées (voir rubrique 4.4). L'utilisation de ce médicament peut (même à des doses thérapeutiques) induire une dépendance physique: l'arrêt du traitement peut donner lieu à des phénomènes de sevrage ou des phénomènes «rebond» (voir rubrique 4.4). Une dépendance psychique est également possible. Des abus ont été décrits chez les polytoxicomanes. Diminution de la libido. **Affections du système nerveux** Fréquent (> 1/100, <1/10) somnolence le lendemain, émoiement des émotions, diminution de la vigilance, confusion, fatigue, céphalées. **Affections oculaires** Fréquent (> 1/100, <1/10) diplopie **Affections de l'oreille et du labyrinthe** Fréquent (> 1/100, <1/10) vertiges, ataxie **Affections gastro-intestinales** Peu fréquent (>1/1000, <1/100) troubles gastro-intestinaux (diarrhée, nausées, vomissements) **Affections de la peau et du tissu sous-cutané** Peu fréquent (>1/1000, <1/100) réactions cutanées **Affections musculo-squelettiques et systémiques** Fréquent (>1/100, <1/10) myasthénie **NATURE ET CONTENU DE L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR** Boîtes en carton contenant des plaquettes thermoformées en PVC/PE/PVDC/AI à 4, 5, 10, 14, 15, 20, 28, 30, 50 et 100 comprimés et à 50 comprimés en doses unitaires. Toutes les présentations peuvent ne pas être commercialisées. **TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** Teva Pharma Belgium S.A., Laarstraat 16, B-2610 Wilrijk **NUMERO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ** BE233843 **DELIVRANCE** Sur prescription médicale **DATE DE L'APPROBATION DU RCP** Janvier 2010.

* CBIP au 30 mai 2010: le prix s'élève à 8,1 €/mois (30 jours = 1 mois), soit le prix le plus bas par comprimé.

"In fine, permettre à ces patients d'exercer leur droit à l'autonomie en les rendant à même de communiquer leur



Tomographie par émission de positons (TEP scan) au CRC avec équipement de monitoring des signes vitaux et respirateur artificiel. L'activité électrique du cerveau (EEG et potentiels évoqués) est enregistrée simultanément avec l'activité neuronale mesurée par le TEP scan.

volonté de vivre ou de mourir et leurs souhaits quant aux traitements qui leur seront prodigués représente un principe de bioéthique essentiel", insiste le neurologue liégeois.

Question de vie ou de mort

Rien n'est simple, cependant. Tant les techniques lourdes (PET scan et IRMf) que celle des potentiels évoqués cognitifs n'atteignent pas un degré de précision suffisant pour qu'il soit possible d'opérer une distinction entre les zones qui 's'allument' dans le cerveau selon que quelqu'un souhaite répondre par oui ou par non à une question. Aussi les choix des patients devront-ils être 'formulés' de façon indirecte, en s'appuyant sur deux tâches d'imagerie mentale, l'une associée au oui, l'autre, au non. Par

exemple, il avait été demandé au patient avec lequel un 'dialogue' put être établi de s'imaginer en train de jouer au tennis s'il voulait répondre par l'affirmative et en train de déambuler dans sa maison s'il voulait fournir une réponse négative. L'intérêt de cette procédure est que, dans ces conditions, la technique est capable de faire la différence entre les deux profils d'activations cérébrales et, par ricochet, entre le oui et le non.

La plupart des avancées récentes constatées dans l'approche scientifique des états de conscience altérés se réfèrent à l'étude de cas uniques ou d'un nombre restreint de cas. Steven Laureys rappelle que seuls des travaux multicentriques recrutant de larges populations sont de nature à autoriser la validation définitive des outils de diagnostic et de

communication mis en évidence et à leur conférer le 'pouvoir' d'influer réellement sur la vie des patients présentant un trouble de la conscience. Ici, la dimension éthique est primordiale, car c'est bien de vie et de mort qu'il est question.

Philippe Lambert

- (1) Ce qui, par prudence, doit inciter à éviter de tenir certains propos (sur la fin de vie, par exemple) au chevet de tels patients et, vu le pourcentage actuel d'erreurs de diagnostic, au chevet de tous les patients gravement cérébrésés.
- (2) Audrey Vanhauzenhuysse, docteur en neuropsychologie au sein du Coma Science Group, a montré que l'utilisation d'un miroir, dans lequel les patients doivent suivre leur image, est plus efficace pour détecter des signes de conscience que la poursuite visuelle d'un objet ou d'un doigt.
- (3) Quentin Noirhomme, ingénieur PhD et chargé de recherches du FNRS, dirige ce projet au sein du Coma Science Group.

La Nociception Coma Scale

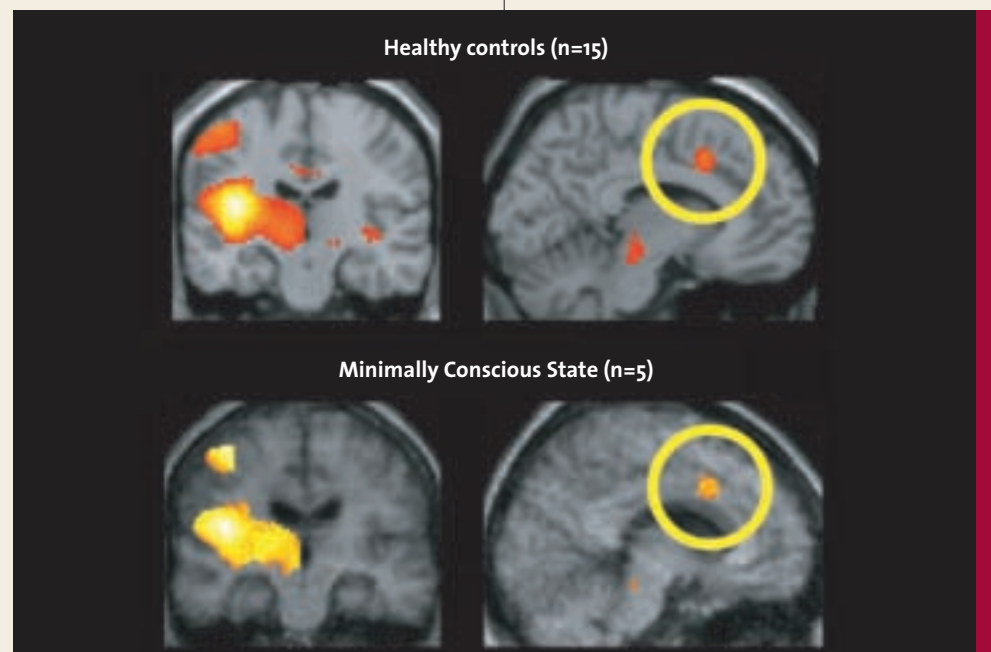
La question de la douleur est essentielle chez les patients en état de conscience minimale et chez les patients LIS, puisqu'on sait qu'ils y sont confrontés. A certains moments, il convient donc de leur administrer des antalgiques. Mais quels produits et selon quelle posologie ? Non seulement ces patients ne peuvent dire qu'ils ont mal, mais ils sont aussi incapables de signaler qu'ils n'ont plus mal⁽¹⁾. Pour contourner l'écueil, l'équipe du Coma Science Group a développé très récemment une échelle baptisée Nociception Coma Scale⁽²⁾, inspirée des échelles utilisées chez les nouveau-nés et les personnes démentes grabataires.

"La Nociception Coma Scale permet une standardisation de l'évaluation de la douleur", explique Steven Laureys. "Elle est graduée de 0 à 12. Si le score

obtenu est de 7 ou plus au terme de tests évaluant les réponses motrice, visuelle, vocale et les expressions faciales, il faut traiter. Dans un premier temps, on administrera alors des antalgiques peu puissants. Le traitement sera intensifié progressivement tant que le score du patient, réévalué, ne se situera pas en dessous de 7."

Ph. L.

- (1) Bien que difficile, une forme de communication est possible chez les patients LIS après diagnostic correct de leur état.
- (2) Schnakers C, Chatelle C, Vanhauzenhuysse A, Majerus S, Ledoux D, Boly M, Bruno MA, Boveroux P, Demertzi A, Moonen G, Laureys S, The Nociception Coma Scale : A new tool to assess nociception in disorders of consciousness, *Pain* 148 (2010) 215-9.



L'activation cérébrale à la douleur chez des patients en état de conscience minimale est comparable à celle observée chez des sujets sains. Le cercle jaune montre le cortex cingulaire antérieur, qui est crucial dans la perception émotionnelle de la douleur.

Déclarer, c'est prévoir

Testaments de vie et autres déclarations anticipées : une façon de baliser le chemin et d'éviter de nouveaux drames.

Des études effectuées en Australie suggèrent que tout patient entrant à l'hôpital ait l'obligation de remplir un testament de vie très détaillé. Faut-il préciser pareille solution chez nous ? Steven Laureys, responsable du Coma Science Group de l'Université et du CHU de Liège, ne se prononce pas de façon définitive sur la question, mais juge que cela simplifierait bien des situations. Il insiste cependant sur les limites d'une telle déclaration anticipée, dans la mesure où les opinions, fussent-elles même radicales, peuvent évoluer avec le temps, s'infléchir. Il cite un exemple. Un de ses patients avait déclaré dans un testament de vie refuser tout acharnement thérapeutique. Il fut pourtant réanimé et pris en charge aux soins intensifs. Aujourd'hui, alors qu'il est enfermé dans le carcan d'un locked-in syndrome, il affirme que sa vie a plus de sens qu'auparavant.

Steven Laureys juge de première importance que les médecins généralistes informent leurs patients des questions de fin de vie et des démarches qu'ils peuvent accomplir pour spécifier anticipativement leur volonté quant à leur prise en charge thérapeutique, en phase aiguë (coma) ou chronique (état végétatif, état de conscience minimale, LIS), s'ils devaient être plongés dans un état altéré de conscience ou dans un locked-in syndrome. "Il est difficile pour le généraliste de parler de la mort en dehors d'un contexte où le pronostic vital du patient est en jeu, mais cela me semble néanmoins opportun", dit le responsable du Coma Science Group.

En Belgique, où tout individu est donateur d'organes par défaut, l'opposition de la famille à ce don est toutefois fréquente et respectée par le corps médical. Si le patient a exprimé sa volonté d'être donateur dans un document ad hoc déposé à la maison communale et dont les termes seront repris dans un registre national accessible à tous les hôpitaux, nul ne pourra faire obstacle à sa résolution. "Cela libère aussi la famille, qui n'éprouvera plus

le sentiment de culpabilité lié au fait d'avoir dû décider", indique Steven Laureys.

Deuxième document : le registre où tout un chacun peut faire enregistrer son choix en matière d'acharnement thérapeutique, dans l'hypothèse où il serait dans le coma. "Cette démarche est très rare", rapporte notre interlocuteur. "Par ailleurs, la loi me semble trop imprécise ou incomplète, dans la mesure où il n'y est question que de coma – on n'y retrouve pas de référence à la notion d'irréversibilité, ni à l'état végétatif, ni à l'état de conscience minimale, ni au LIS."

Dans le même ordre d'idées, le 'testament de vie' permet à toute personne de faire part de sa volonté quant aux soins médicaux qu'elle souhaite ou non recevoir si elle perd la capacité de s'exprimer ou si elle se trouve dans un état où elle n'est plus en mesure de prendre une décision elle-même. "Afin de tenir compte de toutes les subtilités du diagnostic et du pronostic relatifs aux états altérés de conscience, un effort de clarification doit être entrepris dans les documents types proposés notamment par les associations

pour le droit de mourir dans la dignité", dit Steven Laureys. "Nous allons essayer d'aider à leur confection."

Possibilité est également offerte à chacun de désigner un porte-parole chargé d'exprimer ses volontés en son nom s'il n'est plus apte à le faire. Enfin, cinquième possibilité : effectuer une déclaration anticipée dans le cadre de la loi sur l'euthanasie. Ici, le patient ne réclame pas anticipativement qu'on débranche un respirateur artificiel ou qu'on arrête la nutrition et l'hydratation qui lui seraient assurées, mais qu'on lui administre une injection létale. "La loi sur l'euthanasie a surtout été élaborée pour les cancéreux en phase terminale, mais peut s'appliquer aux états altérés de conscience", souligne le responsable du Coma Science Group. "Je ne l'ai cependant jamais vue employée dans ce cadre. Pour les patients LIS, par contre, nous avons déjà reçu des demandes d'euthanasie au CHU."

Pour lui, les conseils du médecin de famille constituent une des clés de voûte du système des déclarations anticipées.

Ph. L.