



HAL
open science

Myocardial function at the early phase of traumatic brain injury : a prospective controlled study

Adrien Cuisinier

► **To cite this version:**

Adrien Cuisinier. Myocardial function at the early phase of traumatic brain injury : a prospective controlled study. Human health and pathology. 2016. dumas-01347959

HAL Id: dumas-01347959

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-01347959>

Submitted on 22 Jul 2016

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il n'a pas été réévalué depuis la date de soutenance.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact au SID de Grenoble : **thesebum@ujf-grenoble.fr**

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

<http://www.cfcopies.com/juridique/droit-auteur>

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE GRENOBLE ALPES
FACULTE DE MEDECINE DE GRENOBLE

Année 2016

N°

**Myocardial function at the early phase of traumatic
brain injury: a prospective controlled study**

THESE PRESENTEE
POUR L'OBTENTION DU DOCTORAT EN MEDECINE
DIPLOME D'ETAT

ADRIEN CUISINIER

[Données à caractère personnel]

THESE SOUTENUE PUBLIQUEMENT A LA FACULTE DE MEDECINE DE
GRENOBLE*

LE 13 JUILLET 2016

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

PRESIDENT DU JURY : M. le Professeur Jean-François PAYEN

DIRECTEUR DE THESE : M. le Professeur Pierre BOUZAT

MEMBRES DU JURY : M. le Professeur Pierre ALBALADEJO
M. le Docteur Guillaume WALTHER

*La faculté de Médecine de Grenoble n'entend donner aucune approbation ni improbation aux opinions émises dans les thèses ; ces opinions sont considérées comme propres à leurs auteurs.

Doyen de la Faculté : M. le Pr. Jean Paul ROMANET

Année 2015-2016

ENSEIGNANTS A L'UFR DE MEDECINE

CORPS	NOM-PRENOM	Discipline universitaire
PU-PH	ALBALADEJO Pierre	Anesthésiologie réanimation
PU-PH	APTTEL Florent	Ophthalmologie
PU-PH	ARVIEUX-BARTHELEMY Catherine	Chirurgie générale
PU-PH	BALOSSO Jacques	Radiothérapie
PU-PH	BARONE-ROCHETTE Gilles	Cardiologie
PU-PH	BARRET Luc	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	BENHAMOU Pierre Yves	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	BERGER François	Biologie cellulaire
MCU-PH	BIDART-COUTTON Marie	Biologie cellulaire
MCU-PH	BOISSET Sandrine	Agents infectieux
PU-PH	BONAZ Bruno	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	BONNETERRE Vincent	Médecine et santé au travail
PU-PH	BOSSON Jean-Luc	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	BOTTARI Serge	Biologie cellulaire
PU-PH	BOUGEROL Thierry	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	BOUILLET Laurence	Médecine interne
MCU-PH	BOUZAT Pierre	Réanimation
PU-PH	BRAMBILLA Christian	Pneumologie
PU-PH	BRAMBILLA Elisabeth	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	BRENIER-PINCHART Marie Pierre	Parasitologie et mycologie
PU-PH	BRICAULT Ivan	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	BRICHON Pierre-Yves	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
MCU-PH	BRIOT Raphaël	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CAHN Jean-Yves	Hématologie
MCU-PH	CALLANAN-WILSON Mary	Hématologie, transfusion
PU-PH	CARPENTIER Françoise	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	CARPENTIER Patrick	Chirurgie vasculaire, médecine vasculaire
PU-PH	CESBRON Jean-Yves	Immunologie
PU-PH	CHABARDES Stephan	Neurochirurgie
PU-PH	CHABRE Olivier	Endocrinologie, diabète et maladies métaboliques
PU-PH	CHAFFANJON Philippe	Anatomie
PU-PH	CHARLES Julie	Dermatologie

PU-PH	CHAVANON Olivier	Chirurgie thoracique et cardio- vasculaire
PU-PH	CHIQUET Christophe	Ophthalmologie
PU-PH	CINQUIN Philippe	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COHEN Olivier	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	COUTURIER Pascal	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	CRACOWSKI Jean-Luc	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PU-PH	CURE Hervé	Oncologie
PU-PH	DEBILLON Thierry	Pédiatrie
PU-PH	DECAENS Thomas	Gastro-entérologie, Hépatologie
PU-PH	DEMATTEIS Maurice	Addictologie
MCU-PH	DERANSART Colin	Physiologie
PU-PH	DESCOTES Jean-Luc	Urologie
MCU-PH	DETANTE Olivier	Neurologie
MCU-PH	DIETERICH Klaus	Génétique et procréation
MCU-PH	DOUTRELEAU Stéphane	Physiologie
MCU-PH	DUMESTRE-PERARD Chantal	Immunologie
PU-PH	EPAULARD Olivier	Maladies Infectieuses et Tropicales
PU-PH	ESTEVE François	Biophysique et médecine nucléaire
MCU-PH	EYSSERIC Hélène	Médecine légale et droit de la santé
PU-PH	FAGRET Daniel	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	FAUCHERON Jean-Luc	Chirurgie générale
MCU-PH	FAURE Julien	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	FERRETTI Gilbert	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	FEUERSTEIN Claude	Physiologie
PU-PH	FONTAINE Éric	Nutrition
PU-PH	FRANCOIS Patrice	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	GARBAN Frédéric	Hématologie, transfusion
PU-PH	GAUDIN Philippe	Rhumatologie
PU-PH	GAVAZZI Gaétan	Gériatrie et biologie du vieillissement
PU-PH	GAY Emmanuel	Neurochirurgie
MCU-PH	GILLOIS Pierre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
MCU-PH	GRAND Sylvie	Radiologie et imagerie médicale
PU-PH	GRIFFET Jacques	Chirurgie infantile
PU-PH	GUEBRE-EGZIABHER Fitsum	Néphrologie
MCU-PH	GUZUN Rita	Endocrinologie, diabétologie, nutrition, éducation thérapeutique
PU-PH	HAINAUT Pierre	Biochimie, biologie moléculaire
PU-PH	HENNEBICQ Sylviane	Génétique et procréation
PU-PH	HOFFMANN Pascale	Gynécologie obstétrique
PU-PH	HOMMEL Marc	Neurologie
PU-PH	JOUK Pierre-Simon	Génétique
PU-PH	JUVIN Robert	Rhumatologie
PU-PH	KAHANE Philippe	Physiologie
PU-PH	KRACK Paul	Neurologie
PU-PH	KRAJNIK Alexandre	Radiologie et imagerie médicale

PU-PH	LABARERE José	Epidémiologie ; Eco. de la Santé
PU-PH	LANTUEJOUL Sylvie	Anatomie et cytologie pathologiques
MCU-PH	LAPORTE François	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARDY Bernard	Biochimie et biologie moléculaire
MCU-PH	LARRAT Sylvie	Bactériologie, virologie
PU-PH	LECCIA Marie-Thérèse	Dermato-vénérologie
PU-PH	LEROUX Dominique	Génétique
PU-PH	LEROY Vincent	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie
PU-PH	LETOUBLON Christian	Chirurgie générale
PU-PH	LEVY Patrick	Physiologie
MCU-PH	LONG Jean-Alexandre	Urologie
PU-PH	MACHECOURT Jacques	Cardiologie
PU-PH	MAGNE Jean-Luc	Chirurgie vasculaire
MCU-PH	MAIGNAN Maxime	Thérapeutique, médecine d'urgence
PU-PH	MAITRE Anne	Médecine et santé au travail
MCU-PH	MALLARET Marie-Reine	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
MCU-PH	MARLU Raphaël	Hématologie, transfusion
MCU-PH	MAUBON Danièle	Parasitologie et mycologie
PU-PH	MAURIN Max	Bactériologie - virologie
MCU-PH	MCLEER Anne	Cytologie et histologie
PU-PH	MERLOZ Philippe	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	MORAND Patrice	Bactériologie - virologie
PU-PH	MOREAU-GAUDRY Alexandre	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	MORO Elena	Neurologie
PU-PH	MORO-SIBILOT Denis	Pneumologie
MCU-PH	MOUCHET Patrick	Physiologie
PU-PH	MOUSSEAU Mireille	Cancérologie
PU-PH	MOUTET François	Chirurgie plastique, reconstructrice et esthétique, brûlogie
MCU-PH	PACLET Marie-Hélène	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	PALOMBI Olivier	Anatomie
PU-PH	PARK Sophie	Hémato - transfusion
PU-PH	PASSAGGIA Jean-Guy	Anatomie
PU-PH	PAYEN DE LA GARANDERIE Jean-François	Anesthésiologie réanimation
MCU-PH	PAYSANT François	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	PELLETIER Laurent	Biologie cellulaire
PU-PH	PELLOUX Hervé	Parasitologie et mycologie
PU-PH	PEPIN Jean-Louis	Physiologie
PU-PH	PERENNOU Dominique	Médecine physique et de réadaptation
PU-PH	PERNOD Gilles	Médecine vasculaire
PU-PH	PIOLAT Christian	Chirurgie infantile
PU-PH	PISON Christophe	Pneumologie
PU-PH	PLANTAZ Dominique	Pédiatrie
PU-PH	POIGNARD Pascal	Virologie
PU-PH	POLACK Benoît	Hématologie

PU-PH	POLOSAN Mircea	Psychiatrie d'adultes
PU-PH	PONS Jean-Claude	Gynécologie obstétrique
PU-PH	RAMBEAUD Jacques	Urologie
MCU-PH	RAY Pierre	Génétique
PU-PH	REYT Émile	Oto-rhino-laryngologie
MCU-PH	RIALLE Vincent	Biostatistiques, informatique médicale et technologies de communication
PU-PH	RIGHINI Christian	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	ROMANET J. Paul	Ophthalmologie
MCU-PH	ROUSTIT Matthieu	Pharmacologie fondamentale, pharmaco clinique, addictologie
MCU-PH	ROUX-BUISSON Nathalie	Biochimie, toxicologie et pharmacologie
PU-PH	SARAGAGLIA Dominique	Chirurgie orthopédique et traumatologie
MCU-PH	SATRE Véronique	Génétique
PU-PH	SAUDOU Frédéric	Biologie Cellulaire
PU-PH	SCHMERBER Sébastien	Oto-rhino-laryngologie
PU-PH	SCHWEBEL-CANALI Carole	Réanimation médicale
PU-PH	SCOLAN Virginie	Médecine légale et droit de la santé
MCU-PH	SEIGNEURIN Arnaud	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	STAHL Jean-Paul	Maladies infectieuses, maladies tropicales
PU-PH	STANKE Françoise	Pharmacologie fondamentale
MCU-PH	STASIA Marie-José	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	TAMISIER Renaud	Physiologie
PU-PH	TERZI Nicolas	Réanimation
PU-PH	TONETTI Jérôme	Chirurgie orthopédique et traumatologie
PU-PH	TOUSSAINT Bertrand	Biochimie et biologie moléculaire
PU-PH	VANZETTO Gérald	Cardiologie
PU-PH	VUILLEZ Jean-Philippe	Biophysique et médecine nucléaire
PU-PH	WEIL Georges	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
PU-PH	ZAOUI Philippe	Néphrologie
PU-PH	ZARSKI Jean-Pierre	Gastro-entérologie, hépatologie, addictologie

PU-PH : Professeur des Universités et Praticiens Hospitaliers

MCU-PH : Maître de Conférences des Universités et Praticiens Hospitaliers

REMERCIEMENTS AU JURY

A Monsieur le Professeur Jean-François Payen

Je vous suis reconnaissant au-delà de la formation dont j'ai bénéficié, pour votre ouverture d'esprit et votre écoute concernant les différents projets que j'ai menés au cours de mon internat et qui ont prolongé ce dernier. Je pense notamment à mon année passée à Shanghai ainsi qu'à mon année au sein du laboratoire du GIN. Vous n'avez jamais émis de doute quand à la possibilité de les réaliser.

A Monsieur le Professeur Pierre Albaladejo

Pour m'avoir accompagné et guidé au travers de la simulation et de la pédagogie, je vous dois une part de mon goût et de mon éducation pour la recherche et l'enseignement. Ces activités extra cliniques ont été sources de partage et d'émulation. Pour vous être extasié de l'originalité du projet lorsque je suis venu vous voir pour partir un an en Chine, pour cet enthousiasme que vous avez, je vous remercie.

A Monsieur le Professeur Pierre Bouzat

Mes 7 années à Grenoble t'ont vu passer de ton premier jour de CCA en RPC qui m'a vite valu le surnom de « Ratatouille » (certains s'en souviennent même plus que de mon prénom, il faut croire que l'inspiration était bonne) à ta nomination. Tout cela illustre bien ton sens de l'efficacité, du pragmatisme et de la bonne humeur, il a donc été très agréable, simple et surtout très formateur d'avoir été ton interne et d'avoir avancé sous ta direction dans ce projet.

Au Docteur Guillaume Walther

Merci Guillaume pour avoir accepté de participer à ce jury. Je te remercie ainsi bien sûr que Claire et Stéphane pour avoir très largement contribué à la réalisation de ce travail. Merci de nous avoir permis de bénéficier de votre expertise et ce toujours dans la bonne humeur !

TABLE DES MATIERES

- ABBREVIATIONS LIST	8
- RESUME	10
- ABSTRACT	12
- INTRODUCTION	13
- METHODS	15
- RESULTS	21
- DISCUSSION	29
- CONCLUSION	33
- ANNEXES	35
- BIBLIOGRAPHIE	57
- SERMENT D'HIPPOCRATE	62
- REMERCIEMENTS	63

ABBREVIATIONS LIST

2D	2-dimensional
A	atrial (wave)
CVP	central venous pressure
E	early (wave)
EDD	end diastolic diameter
EDPWT	end-diastolic posterior wall thickness
EDST	end diastolic septum thickness
ESD	end systolic diameter
FS	fractional shortening
GCS	glasgow coma score
GLS	global longitudinal strain
ICP	intracranial pressure
ICU	intensive care unit
IVC	inferior cava vena
IVRT	isovolumetric relaxation time
LA	left atrial
LV	left ventricle
LVEF	left ventricular ejection fraction
MAC	minimal alveolar concentration
MAP	mean arterial pressure
RV	right ventricle
SAH	subarachnoid haemorrhage

SR	strain rate
STE	speckle tracking echocardiography
SVRI	systemic vascular resistance index
TAPSE	tricuspid annular plane systolic excursion
TBI	traumatic brain injury
TCDB	traumatic coma data bank
TDI	tissue doppler imaging

RESUME

Le concept d'interaction cœur-cerveau a été décrit au cours de différents processus pathologiques d'agression cérébrale. Le traumatisme crânien pourrait être responsable d'une dysfonction myocardique mais ceci repose essentiellement sur des données expérimentales ou cliniques rétrospectives.

Nous avons mené une étude prospective cas-témoins dans un trauma center de niveau I. 20 patients adultes consécutifs traumatisés crâniens sévères ont été appariés selon l'âge et le sexe avec 20 patients contrôles. Le groupe contrôle était composé de patients adultes subissant une anesthésie générale pour la réalisation d'une chirurgie traumatologique périphérique. Une échocardiographie en mode conventionnel et en mode speckle tracking a été réalisée dans les 24 heures post traumatiques au sein du groupe traumatisé crânien et en PRE puis PER-opératoire au sein du groupe contrôle. Le critère de jugement principal était la fraction d'éjection ventriculaire gauche mesurée par méthode de Simpson biplan. Les critères de jugement secondaire comprenaient l'analyse de la fonction diastolique gauche en mode conventionnel et l'analyse des fonctions systoliques et diastoliques en mode speckle tracking. Nos résultats mettent en évidence une fraction d'éjection ventriculaire gauche similaire entre le groupe traumatisé crânien et le groupe contrôle PER-opératoire (61% [56-76] vs. 62% [52-70]). Les paramètres ventriculaires gauches morphologiques et de la fonction systolique étaient également identiques entre les 2 groupes. Concernant la fonction diastolique, le temps de relaxation iso volumétrique était significativement plus élevé dans le groupe traumatisé crânien (125s [84-178] versus 107s [83-141], $p=0.04$), suggérant une dysfonction diastolique infra clinique. Grâce à l'analyse des paramètres speckle tracking, nous avons observé une tendance avec des valeurs de strain plus élevées dans le groupe traumatisé crânien mais seul le strain circonférentiel au niveau apical et la rotation au niveau basal étaient statistiquement

significatifs. Les paramètres speckle tracking analysant la fonction diastolique montraient une tendance avec des valeurs plus basse dans le groupe traumatisé crânien.

Nous ne retrouvons pas d'altération systématique de la fonction myocardique dans le groupe traumatisé crânien sévère. L'analyse speckle tracking révèle plutôt une adaptation correcte de la fonction systolique gauche tandis que la fonction diastolique semble légèrement altérée.

Mots Clefs : Traumatisme crânien, fonction myocardique, échocardiographie, speckle tracking, interactions coeur-cerveau, syndrome cérébrale cardiaque

ABSTRACT

The concept of brain-heart interaction has been described in several brain injuries. Traumatic brain injury (TBI) may also lead to cardiac dysfunction but evidences are mainly based upon experimental and clinical retrospective studies.

We conducted a prospective case-control study in a level I trauma center. Twenty consecutive adult patients with severe TBI were matched according to age and gender with twenty control patients. Control group included adult patients undergoing general anesthesia for peripheral trauma surgery. Conventional and Speckle Tracking Echocardiography (STE) was performed within the first 24 post-traumatic hours in the TBI group and PRE/PER-operative in the control group. Primary endpoint was left ventricle ejection fraction (LVEF) measured by the Simpson's method. Secondary endpoints included diastolic function and STE analysis.

We found similar LVEF between the TBI group and the PER-operative control group (61% [56-76]) vs. 62% [52-70]). LV morphological parameters and systolic function were also similar between the two groups. Regarding diastolic function, isovolumic relaxation time was significantly higher in the TBI cohort (125s [84-178] versus 107s [83-141], $p=0.04$), suggesting subclinical diastolic dysfunction. Using STE parameters, we observed a trend toward higher strains in the TBI group but only apical circumferential strain and basal rotation reached statistical significance. STE-derived parameters of diastolic function tended to be lower in TBI patients.

No systematic myocardial depression was found in a cohort of severe TBI patients. STE rather revealed correct adaptation of left systolic function, while diastolic function slightly impaired.

Key words: Trauma brain injury, myocardial function, echocardiography, speckle tracking, brain-heart interactions, cerebral cardiac syndrome

INTRODUCTION

Myocardial dysfunction has been described after brain injuries, leading to the concept of brain-heart interaction(1). Paroxysmal sympathetic hyperactivity with higher plasma-level of endogenous norepinephrine has been observed after subarachnoid hemorrhage (SAH) and stroke, resulting in cardiac dysfunction(2)(3)(4). Transmural myocardial lesions were also reported after brain death in a series of post mortem examination(5). Experimentally, extreme elevation of intra-cranial pressure by inflating a subdural balloon induced acute cardiac failure related to increased sympathetic activity, electrocardiographic abnormalities and myocardial damage(6)(7). After traumatic brain injury (TBI), neurogenic pulmonary edema has been also reported(8) and high troponin concentration was associated with unfavorable neurologic outcome and mortality(9). Recently, in a retrospective cohort of 139 patients with severe TBI, 12% of the patients had cardiac dysfunction with reduced left ventricular ejection fraction (LVEF) and regional wall motion abnormalities(10). These clinical findings were corroborated by experimental data which reported significant echocardiographic myocardial injury(11), while other authors reported no cardiac dysfunction within the first 24 hours in a rat model of diffuse TBI(12). Hence, myocardial function after TBI remains unclear and its exploration relies upon experimental models and uncontrolled retrospective clinical studies. Possible confounding factors like associated multiple trauma, hemorrhagic shock, cardiovascular co-morbidities or lung-heart interaction might also hinder the interpretation of the association between cardiac failure and severe TBI.

Assessment of cardiac function in clinical practice is based upon standard two dimensional (2D) echocardiography(13), that provides validated systolic and diastolic indices(14). Since myocardial functionality results from a complex interplay between deformation (longitudinal, radial and circumferential) and twist/untwist mechanics,

conventional echocardiography only partially described cardiac function. Conversely, Speckle Tracking Echocardiography (STE) offers a comprehensive and sensitive evaluation of regional myocardial function. For instance, in pathological conditions like sepsis or heart failure, conventional 2D-echocardiography demonstrated no LVEF impairment whereas speckle tracking echocardiography (STE) detected changes in myocardial function(15)(16).

The present study aimed at evaluating myocardial function at the early phase of TBI using conventional 2D echocardiography and complementary STE analysis. Since TBI patients were under general anesthesia and mechanical ventilation, a matched cohort of non-TBI patients undergoing general anesthesia for peripheral surgery served as control group. We hypothesized that patients with TBI had altered cardiac function compared to the control group.

METHODS

From November 2014 to November 2015, we conducted a prospective case-control single blinded study in a Level-I trauma center (Grenoble University Hospital, France). The regional ethics committee (number: 14-CHUG-34) and the national agency for drugs safety (Number: 2014-A01370-47) approved the study design. This trial was registered on ClinicalTrials.gov, number: NCT02380482. Written informed consent was obtained from the patient or patients' next of kin.

Patients

In the isolated TBI cohort, we included patients with Glasgow Coma Score (GCS) lower than 9. Patients with GCS from 9 to 13 were also included if mechanically ventilated due to severe cerebral injuries on computed tomography defined by a Marshall score from III to VI following the traumatic coma data bank (TCDB)(17). We did not include patients with expected brain death within 24 hours and multiple trauma patients (Abbreviated Injury Score > 2 in extra-cerebral region). In the control group, patients with peripheral trauma undergoing general anesthesia for emergency surgery were included. Control patients were matched by gender and age (\pm five years) to the TBI patients. All patients (TBI and controls) were eligible if they were between 18-65 years old without cardiovascular risk factors. Exclusion criteria for both cohorts were: cardiovascular high-risk factors (diabetes, dyslipidemia or hypertension), past medical history of cardio-thoracic surgery or significant cardiovascular events: stroke, myocardial infarction, congestive heart disease, pace maker, atrial fibrillation, coronary artery disease, cardiac valvulopathy or implantable defibrillator. We also excluded patients with traumatic hemorrhagic shock defined by systolic arterial pressure below 90 mmHg, patients under inotrope therapy and elite athletes.

Protocol

Screening and inclusions occurred 24/7 through a dedicated phone procedure within the study period. All patients who met the eligibility criteria were screened. In the TBI cohort, echocardiography was performed at intensive care unit (ICU) admission within the first post-traumatic 24 hours. In the control cohort, two ultrasound examinations were done. The first echocardiography (PRE operative) was performed before general anesthesia under spontaneous ventilation. The second (PER operative) was performed just after the induction of general anesthesia under mechanical ventilation and before the start of surgery.

Echocardiography image acquisition and analysis

Images were acquired by the certified operator (AC) in supine position, using ultrasound equipment (Vivid S5, GE Healthcare Company, USA) with a 2,5Mhz sector scanning electronic transducer. Images were obtained according to the standard and recommended procedure(14), and based on the average of three cardiac-cycles. Images were acquired for conventional 2D and strain acquisition in cine loops triggered to the QRS complex and were stored in a cine-loop format of 1 cardiac cycle of uncompressed data with associated electrocardiogram information. Each echocardiography was digitally recorded under a randomized and anonymous number. At the conclusion of the study a subsequent blinded off-line analysis for conventional and STE images was done, using a validated 2D STE tracking software (EchoPac 6.0, GE Healthcare, Horten, Norway). All ultrasound parameters were analyzed blindly to clinical data by AC and CM.

Conventional 2D echocardiography

The LV end-diastolic (EDD) and end-systolic (ESD) diameter, end-diastolic posterior wall thickness (EDPWT), end-diastolic septum thickness (EDST) and left atrial EDD were

obtained in the parasternal long-axis view with M-Mode measurements. The LV fractional shortening (FS) was calculated with the following formula: $FS = (LV\ EDD - LV\ ESD) / LV\ EDD * 100$. The LV volumes were assessed from the 4- and 2- chamber views. LVEF was calculated from LV volumes measured by the biplane Simpson's method. Pulsed Doppler LV trans-mitral velocities (Early (E), Atrial (A) waves) recordings were performed from the apical 4-chamber view. The RV basal EDD was assessed from a parasternal long axis. The tricuspid annular plane systolic excursion (TAPSE) was measured to estimate the right ventricle (RV) systolic function by measuring the level of systolic excursion of the lateral tricuspid valve annulus towards the apex in the 4-chamber view. Isovolumic relaxation time (IVRT), stroke volume, heart rate and cardiac output were calculated from an apical 5-chamber view. Cardiac index was calculated as the ratio between cardiac output and body surface area. CVP (Central Venous Pressure) was estimated by measurement of the maximum diameter of the inferior cava vena (IVC). The IVC was imaged in a longitudinal plane with the cardiac transducer in the subxyphoid position. The intrahepatic segment of the IVC was visualized as it entered the right atrium. The maximum anterior-posterior IVC diameter at end-expiration was measured 3 to 4 cm from the junction of the IVC and right atrium. Systemic vascular resistance index (SVRI) was calculated $(79.9 \times (\text{mean blood pressure} - \text{CVP}) / \text{cardiac index})$ (18). Pulmonary artery acceleration time was measured from parasternal short-axis view to estimate systolic pulmonary arterial pressure(19). In order to exclude an unknown cardiomyopathy or valvulopathy, a complete 2D examination was performed for all patients. Color flow Doppler valvular assessment was done.

Tissue Doppler imaging

Wall motion was assessed by pulsed-TDI, with the measurement of the peak myocardial systolic velocity (Sm) and diastolic velocity (Em) at the mitral annulus level on

the lateral wall in apical 4-chamber view. Pulsed-TDI measure of myocardial systolic ($S'm$) velocity was performed at the tricuspid annulus on the free wall. The E/Em ratio, recorded from the mitral annulus lateral wall, was used as an index of LV filling pressure(20). LV diastolic-dysfunction grading was determined using transmitral flow, and TDI indices, according to documented criteria(20)(21).

Speckle tracking echocardiography (STE)

The STE acquisition and analysis was performed as previously described(22)(23). Global LV longitudinal strain (GLS) were calculated in an 18 segment model from the apical 2-, 3- and 4-chamber views. LV radial and circumferential strains and rotations were obtained in the parasternal short-axis view (at basal and apical levels of the LV). Care was taken to ensure that the basal short-axis plane contained the mitral valve and that the apical plane was acquired distally to the papillary muscle with the LV as circular as possible and proximal to the level with luminal obliteration at end-systole(24). On each cine loop, an optimal frame was selected with the best endocardial border definition. After manually tracing the endocardial border on the end-systolic frame of the 2D sequence, the software automatically tracked myocardial motion. Whenever the software signaled poor tracking efficiency, the observer readjusted the endocardial traceline, the width of the region of interest, or both until a better tracking score could be obtained. Even if the process was approved, the observer checked that the software appropriately tracked the tissue. Net LV peak twist was calculated as the maximal instantaneous difference between basal and apical rotations. The ratio untwisting rate/peak twist was calculated as peak untwist velocity normalized for peak twist to analyze the untwisting efficiency(25). Two-dimensional strain data were processed with specific toolbox (Scilab 4.1, Consortium Scilab, INRIA-ENPC, Paris, France)(22)(23). These specific toolbox were used to adjust all STE imaging data for intersubject differences in heart

rate and frame rate acquisition. The time sequence was normalized to the percentage of systolic duration (i.e., aortic valve closure represented 100% of systolic duration) using interpolations. After normalization, software averaged the data from 3 to 5 cardiac cycles and performed the detection of peak strain events and their timing (expressed as percentage of systolic duration).

Endpoints

The primary endpoint was the measurement of left systolic function within the first post-traumatic 24 hours evaluated by LVEF (Simpson's method).

Secondary endpoints were: 1) left systolic function with LVEF measured by the Teicholz method, left ventricular shortening fraction, peak velocity S_m , cardiac output, cardiac index and stroke volume; 2) left diastolic dysfunction assessed by peak velocity of waves E, A, Em, ratio E/A, E/Em and IVRT; 3) right function with peak velocity S'_m , TAPSE and pulmonary acceleration time; 4) STE variables for the LV evaluation: Global longitudinal strain (GLS) (%), radial and circumferential peak strain (%) at basal and apical level, rotation (degree) at basal and apical level, peak twist (degree), twisting and untwisting velocities (degree/sec). Longitudinal, radial (basal and apical level), circumferential (basal and apical level) peak SR (%/sec), rotational velocity (basal and apical level) (degree/sec) were measured separately for systole and diastole. The ratio between untwisting velocity and peak twist was also calculated.

Data collection

For all patients, demographic data included age, gender, height, weight and body surface. The following hemodynamic and respiratory parameters were obtained during echocardiography examination: non invasive blood pressure (systolic, mean and diastolic)

with the corresponding dose of vasopressor, heart rate, fraction of inspired oxygen, positive end-expiratory pressure, respiratory rate, tidal volume per kilogram, type and doses of anesthetic drugs.

In the TBI cohort, we collected last GCS before sedation, the TCDB classification and signs of elevated intracranial pressure (ICP) such as Cushing reflex, pupillary sizes, osmotherapy and seizure. Neurosurgical interventions were also reported: external ventricular drainage, craniotomy or decompressive craniectomy. ICP value was collected when available. Biological data included troponin and NT pro-BNP. Electrocardiogram interpretation was done. Length of stay in ICU, duration of mechanical ventilation and in-hospital mortality were also reported. In the non-TBI cohort, the reason for emergency surgery was collected.

Sample size calculation

The study population size was calculated considering a LVEF of 65 (± 5) % in the control group, as previously reported(26). Assuming a clinically relevant reduction from 65% to 55% in the TBI group, with a two-sided type 1 error of 0.05 and a power of 80%, 20 patients per group were needed to detect this difference.

Statistical analysis

Data were expressed as median and extreme. Univariate analysis between TBI group and control group was performed with the non parametric Mann-Whitney test for continuous variables and with the chi-square for categorical variables. The statistical analysis was performed with StatView - SAS Institute Inc. 5.0 software. A p value < 0.05 was considered statically significant.

RESULTS

Patients

Out of the 145 consecutive TBI patients screened within the study period, 125 patients were excluded. Flowchart of the study population with reasons for exclusion is represented in **Figure 1** and characteristics of the TBI patients are summarized in **Table 1**.

Figure 1. Flow chart of the study population.

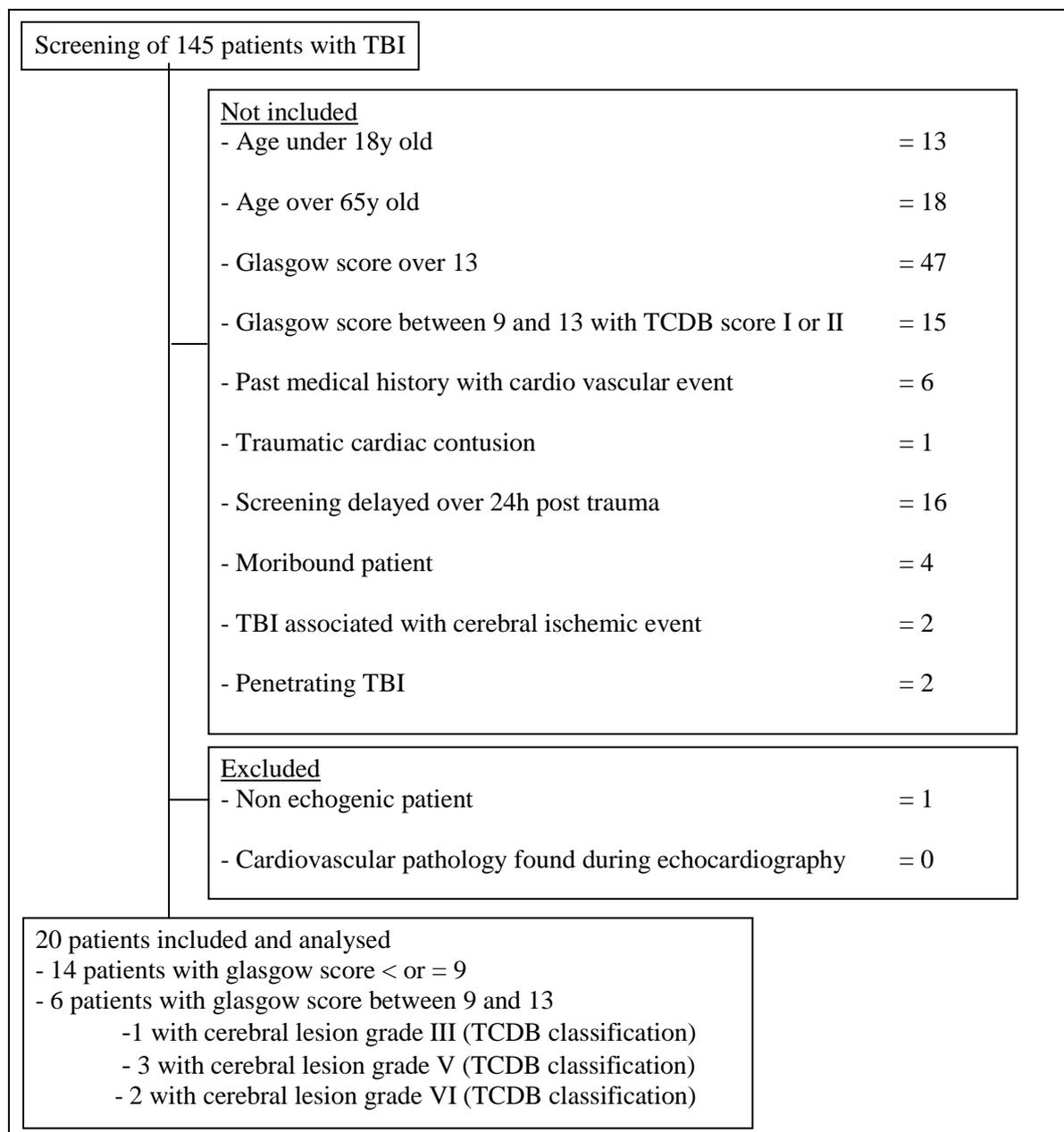


Table 1. Characteristics of patients with traumatic brain injury (n=20 patients).

Variable	Value
Glasgow coma score	8 [3-13]
Anisocoric pupillary dilatation, n	3
Bilateral mydriasis, n	1
Cushing reflex, n	3
Osmotherapy, n	9
Seizure, n	4
External ventricular drainage, n	6
Immediate neurosurgery, n	6
Decompressive craniectomy, n	2
Norepinephrine, µg/kg/min	0.17 [0-0.47]
Troponin, µg/l	0 [0-0.42]
NT-ProBNP, mg/l	34 [15-1327]
ECG abnormalities, n	0
Diffuse injury (TCDB classification), n	
grade III	4
grade IV	1
Focal injury (TCDB Classification), n	
Surgical evacuation	6
No surgical evacuation but volume > 25ml	9
ICP value, mmHg	18 [3-50]
Length of stay in ICU, days	21 [3-52]
Duration of mechanical ventilation, days	13 [2-39]
In-hospital mortality, n	1

Values are presented as median [extreme] or number of patients. TCDB: Traumatic Coma Data Bank, ICP: Intracranial pressure, ICU: intensive care unit.

Typical patient was young male suffering from severe TBI. Fourteen patients had a GCS score lower than 9 and only six patients had GCS between 9 and 13. All patients had severe lesions on brain CT scan. Following the TCDB classification, five patients had diffuse injury and fifteen patients had focal injury. Biological parameters were within normal ranges and ECG revealed no abnormality.

Patients in the control group were admitted for emergency surgery for non-cerebral trauma: 11 patients for orthopedic surgery, 3 patients for maxillofacial surgery and 6 patients for soft tissue surgery. There was no difference between patients with TBI and control patients, except for the respiratory rate and the volume per minute (**Table 2**). Other ventilation parameters and hemodynamic variables were similar between the TBI cohort and the control cohort. Sedation in the TBI group was maintained through propofol (n=10 patients, dose = 5 [2-6] mg/kg/h) or midazolam (n=10 patients, dose = 126 [84-270] µg/kg/h) infusions. All patients were sedated by inhaled anesthesia in the control group (sevoflurane, n=5 patients and desflurane, n=15 patients) with minimal alveolar concentration (MAC) value equal to 1 [0.4-1.2]. All patients received sufentanil for pain management with a median dose equal to 0.48 [0.12-0.96] µg/kg/h.

Table 2. Comparisons of main characteristics between Traumatic Brain Injury patients and control patients.

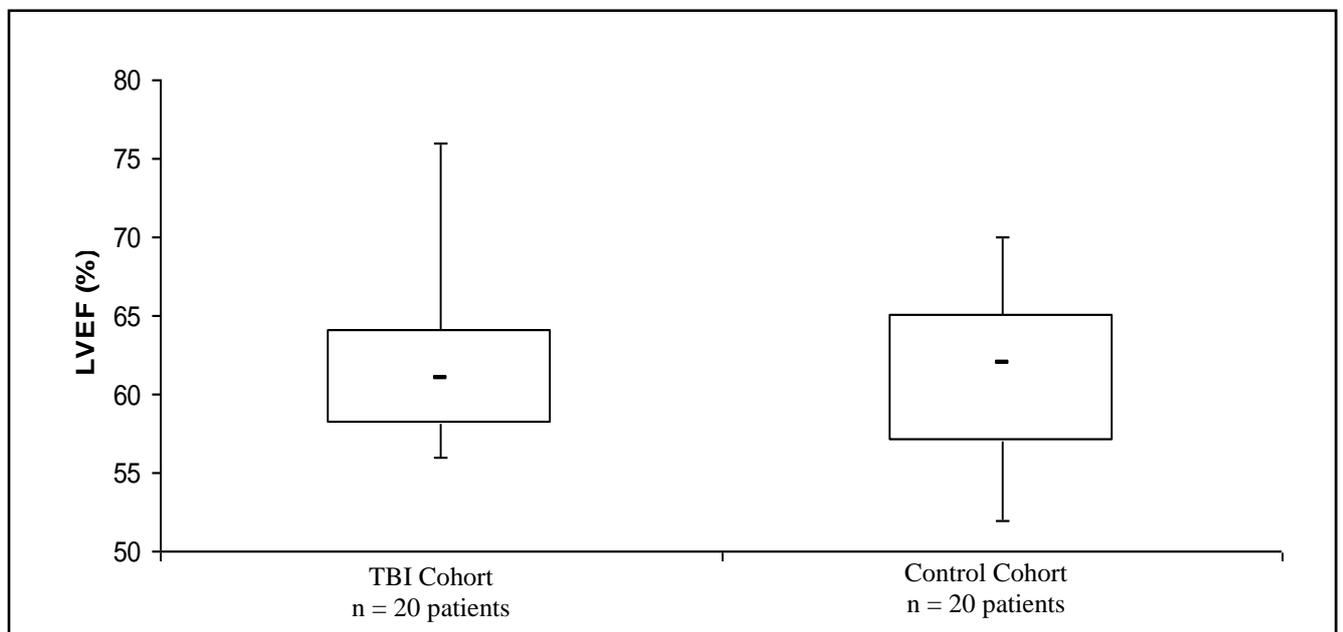
Variable	TBI cohort n = 20 patients	Control cohort n = 20 patients
Age (years)	42 [19-57]	40 [18-62]
Male	17	17
Weight (kg)	72 [41-90]	75 [55-100]
Height (cm)	175 [160-185]	175 [165-185]
Body surface	1.9 [1.37-2.14]	1.91 [1.59-2.18]
Body mass index (kg/m ²)	23.3 [16-27.7]	24.6 [20.1-32.7]
Mean Arterial Pressure (mmHg)	83 [68-101]	71 [55-120]
Heart rate (per minute)	70 [45-97]	74 [48-110]
Fraction of inspired oxygen (%)	40 [30-50]	45 [35-55]
Post End-Expiratory Pressure (cmH ₂ O)	5 [0-5]	5 [4-8]
Tidal Volume (ml)	465 [400-520]	450 [390-500]
Tidal Volume according to body weight (ml/kg)	6.5 [4.7-9.8]	6.1 [4.5-8]
Respiratory rate (cycles/per minute)	18 [13-22]	16 [12-18]*
Volume minute (L/min)	7.8 [6-10.4]	6.5 [5.6-8.1]*

Values are presented as median [extreme]. kg: kilogram, cm: centimeter, Kg/m²: kilogram per square meter, cmH₂O: centimeter of water, mmHg, millimeter of mercury, ml/kg: milliliter per kilogram, L/min: liter per minute. *p<0.05

Primary outcome

LVEF measured by the Simpson's method was similar between the TBI cohort (61% [56-76]) and the PER-operative control cohort (62% [52-70], **figure 2**).

Figure 2. Left ventricle ejection fraction in patients with traumatic brain injury (TBI, n=20 patients) and in control patients (n=20 patients) obtained by conventional cardiac ultrasonography using the Simpson's method. Echocardiography was performed within the first post-traumatic 24 hours in the TBI group and under general anesthesia/mechanical ventilation in the control group.



Secondary outcomes

Conventional echocardiographic data of TBI cohort and the PER-operative control cohort is presented on **Table 3**. LV morphological parameters and systolic function were similar between the two groups. IVRT was significantly higher in the TBI cohort. Peak E and E/A tended to be lower in TBI patients. Right ventricular systolic function was similar between the two groups.

Table 3. Univariate analysis between patients with TBI and control patients at the PER-operative phase regarding conventional echocardiography.

Variables	TBI cohort n = 20 patients	PER-operative control n=20 patients
Global systolic function		
Fractional shortening ratio (%)	37 [22-54]	38 [26-52]
LVEF (%) (Teicholz method)	65 [50-85]	69 [51-83]
Stroke volume (mL)	67 [41-103]	61 [46-71]
Cardiac output (L/min)	4.4 [2.7-7.3]	4.7 [2.6-6.5]
Cardiac index (L/min/m ²)	2.4 [1.5-3.6]	2.4 [1.5-3.6]
Peak Sm (cm/s)	13 [8-20]	12 [7-17]
Global diastolic function		
Peak E velocity (cm/s)	69 [44-100]	77 [56-106]
Peak A velocity (cm/s)	59 [29-90]	54 [30-109]
Peak E/A ratio	1.08 [0.67-2.44]	1.38 [0.84-2.40]
Peak Em (cm/s)	13 [6-24]	15 [9-24]
Isovolumic relaxation time (msec)	125 [84-178]	107 [83-141]*
E/Em ratio	4.8 [2.4-8.1]	5.3 [2.8-8.8]
Systemic vascular resistance index (dyn/s/cm ⁵ /m ²)	2518 [1832-3955]	2341 [1030-3155]
Morphological parameters		
Left Atrial diameter (mm)	29 [19-36]	30 [23-36]
Left Ventricular end-diastolic volume (mL)	102 [66-156]	101 [82-132]
Left Ventricular end-systolic volume (mL)	37 [22-67]	39 [27-61]
Left Ventricular end-diastolic diameter (mm)	44 [31-53]	46 [37-52]
Left Ventricular end-systolic diameter (mm)	28 [18-38]	29 [20-37]
Left Ventricular End Diastolic Septal wall thickness (mm)	10 [6-15]	10 [7-15]
Left Ventricular End Diastolic Posterior wall thickness (mm)	11 [7-13]	10 [8-13]
Right ventricular diameter and function		
Right Ventricular end-diastolic diameter (mm)	22 [14-29]	23 [21-26]
Peak S'm (cm/s)	14 [8-19]	14 [11-18]
Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (mm)	23 [18-39]	24 [17-29]
Pulmonary acceleration time (msec)	152 [89-188]	138 [94-183]

Values are presented as median [extreme]. TBI: traumatic brain injury, mL: milliliter, L/min: liter per minute, L/min/m²: liter per minute per square meter, cm/s: centimeter per second, msec: millisecond, dyn/s/cm⁵/m²: dynes per second per centimeter per square meter, mm: millimeter. * p<0.05

STE-derived parameters are presented in **Table 4**. We observed a trend toward higher strains in the TBI group but only apical circumferential strain and basal rotation reached statistical significance. STE-derived parameters of diastolic function tended to be lower in TBI patients.

We found no difference in the control group between the PRE- and PER operative echocardiographic data neither between TBI group and the PRE operative echocardiographic data (data available in the **supplemental data: Table 5 to 8**).

Table 4. Univariate analysis between TBI patients and control group at the PER-operative phase regarding Speckle Tracking Echocardiography.

Variables	TBI cohort n = 20 patients	PER operative Control n=20 patients
Systolic function		
Global Longitudinal Strain	18 [10.3-23.6]	15.8 [12.4-22.5]
Circumferential Strain peak (%)		
basal level	17.2 [9.4-22.1]	16.4 [11.3-27.9]
apical level	26.9 [23.8-32.5]	23.2 [20.1-35.5]*
Radial Strain peak (%)		
basal level	14.8 [6-33.3]	13.1 [4.3-24.3]
apical level	16.3 [4.3-30.1]	13.9 [4.9-29.4]
Systolic longitudinal strain rate (%/s)	1.13 [0.73-1.52]	0.98 [0.73-1.33]
Systolic circumferential strain rate (%/s)		
basal level	1.24 [0.9-2.47]	1.21 [0.64-2.01]
apical level	1.79 [1.09-2.39]	1.7 [0.83-2.22]
Systolic radial strain rate (%/s)		
basal level	1.09 [0.45-2.44]	1.1 [0.5-2.41]
apical level	1.13 [0.42-2.41]	0.9 [0.5-1.59]
Rotation (deg)		
basal level	6.3 [2.4-10.8]	5 [1.5-10]*
apical level	7.29 [2.6-15]	8.89 [4.9-13.7]
Peak twist (deg)	12,6 [7.5-20.2]	12.8 [5.1-18.3]
Systolic rotational velocity (deg/s)		
basal level	66.3 [43.6-135.6]	64.7 [24.1-83.9]
apical level	62.2 [28.4-126.4]	73.8 [25.1-123.3]
Twisting velocity (deg/s)	77.2 [48.9-156.4]	76.6 [31.4-115]
Diastolic function		
Diastolic longitudinal strain rate (%/s)	1.33 [0.59-2]	1.56 [1.11-2.47]
Diastolic circumferential strain rate (%/s)		
basal level	1.49 [0.65-2.66]	1.52 [1.06-2.79]
apical level	1,93 [0.38-3.29]	2.12 [0.91-3.71]
Diastolic radial strain rate (%/s)		
basal level	1.08 [0.39-2.79]	1.16 [0.5-2.1]
apical level	1.04 [0.24-1.9]	1.16 [0.56-2.46]
Diastolic rotational velocity (deg/s)		
basal level	48.8 [22.3-97.5]	53.5 [18.5-156.5]
apical level	65.6 [31.6-109.6]	83.4 [35.6-112]
Untwisting velocity (deg/s)	91.6 [50.8-179.3]	100.4 [50.9-148.2]
Ratio : Untwisting velocity / Peak twist	7.73 [4-11.9]	7.92 [3.4-12.4]

Values are presented as median [extreme]. TBI: trauma brain injury, Deg: degree, Deg/s: degree per second, %/s: percentage per second. *p<0.05.

DISCUSSION

In this prospective controlled study, we did not find systematic major myocardial dysfunction at the early phase of TBI with severe lesions on cerebral CT scan. These findings were obtained from conventional cardiac ultrasonography and speckle tracking analysis. Despite no major change in cardiac function, several STE changes suggested correct adaptation of the left systolic function and a slight impairment of left diastolic function.

We reported the absence of alteration of systolic function after TBI since LVEF was similar between the TBI and the control groups. More interestingly, none of the TBI patients had decreased systolic function and minimum LVEF was 56% using the Simpson's method. Speckle tracking analyses further confirmed these findings through similar systolic indices. Only circumferential strain peak at the apical level and the rotation at the basal level were higher in the TBI cohort. These findings were in line with a trend toward a global increase of all systolic indices in STE. Taken together, these results rather suggested a slight increase in systolic function after TBI since STE was able to detect early LV functional changes in the setting of systemic diseases with cardiac issue(27). Accordingly, a systemic adrenergic or sympathetic hyperactivity was described after TBI(28)(29). We, thus, assume that these sympathetic and neuro-endocrine adaptations could be more responsible for an activation of systolic myocardial function rather than a global myocardial depression.

Another major result of the present study was the slightly lower, but not clinically relevant, diastolic function. We only reported a significant higher IVRT in the TBI cohort. All STE-derived parameters tended to be lower in TBI patients without reaching statistical significance. Taken together, we cannot conclude to any significant diastolic myocardial dysfunction at early phase TBI. However, the increase in IVRT may be interpreted as a starting diastolic modification in the TBI cohort. A trend in lower diastolic STE indexes

further confirmed this hypothesis. Similarly, diastolic dysfunction was previously described in patients with SAH with concomitant pulmonary edema(30). In a small series of seven patients with TBI, echocardiographic diastolic dysfunction was also reported in patients with neurogenic pulmonary edema(8). Taken together, these findings further corroborated the TBI-induced modifications in left diastolic parameters observed in our cohort.

Our study is inconsistent with several experimental and clinical studies dealing with brain-heart interaction. Several explanations may account for these controversial results. First, we investigated myocardial function at the early phase of TBI, within the first 24 hours. This time point was chosen according to the existing literature that described early myocardial dysfunction(31). Accordingly, in a recent retrospective study, conventional cardiac ultrasonography was mostly performed on day one, revealing acute myocardial depression after TBI(10). Nevertheless, we cannot exclude a delayed myocardial dysfunction occurring within the first post-traumatic days(32). In our study, slight systolic and diastolic STE changes might be undermined by early ultrasound assessment and might be significant in later examinations. Second, we do not deny the concept of acute cardiac failure following brain injuries and hemodynamic evaluation is part of global assessment of severity in critically ill patients(33). Nevertheless, the concept of neurogenic cardiac failure was mainly based on different experimental models(11) such SAH(34) or brain death. In the clinical setting, echocardiography modifications(31) and electrocardiographic abnormalities(35) were also described in SAH patients, epileptic patients(36), stroke patients(32), or brain death patients(37). Myocardial dysfunction after TBI has been extended from these conditions but only few studies showed acute cardiac failure after TBI(10), mainly case report(30) and retrospective study(10). Hence, there is no prospective controlled study comprehensively assessing cardiac function after TBI and possible confounding factors like multiple trauma, associated co-morbidities and hemorrhagic shock might induce cardiac failure independently

of cerebral injury. To our knowledge, we conducted the first prospective controlled trial regarding cardiac dysfunction matching a TBI cohort with a control cohort according to age and gender. The potential sympathetic tonus due to emergency context and traumatic pathology was controlled since both cohorts were trauma patient admitted for emergency treatment. Lung-heart interactions were also controlled since in both cohorts, patients were under mechanical ventilation and general anesthesia. We, thus, believe that our study adds to the existing literature to explore rigorously cardiac consequences of TBI.

We acknowledge several limits to our study. First, only two third of the TBI patients had severe TBI according to the GCS definition. However, all TBI patients had severe injuries on cerebral CT scan. Six patients had a GCS between 9 and 13. Among them, three patients underwent immediate neurosurgery, two patients had cerebral injuries classified TCDB VI and the last one had compromised cerebral blood flow on transcranial Doppler (Diastolic velocity = 26 cm/s and Pulsatility Index = 1,89). Despite relatively high GCS, these patients should be considered as severe from the clinical standpoint and did not explain the lack of difference between the TBI and the control groups. Moreover, median length of stay in ICU was 21 days with 13 days of mechanical ventilation attesting global severity of the included patients. Second, we only tested the hypothesis of a systematic global decrease of cardiac performance after TBI. We cannot conclude that myocardial depression is not possible after TBI. We acknowledge that neurogenic cardiac failure may occur in this context supporting the use of conventional cardiac ultrasonography for hemodynamic management. Since TBI could be associated with preexisting comorbidities or multiple trauma, we even strongly recommend the use of conventional ultrasonography at the bedside to optimize cardiac output in these patients.

Controlling confounding factors for non-cerebral acute cardiac failure, we did not find systematic acute myocardial depression after TBI. STE analysis rather suggested adequate

adaptation of the left systolic function, while diastolic function slightly decreased. All these changes were not clinically relevant and our study further suggested no systematic cardiac consequences of severe traumatic cerebral injuries. These findings did not challenge the usefulness of cardiac ultrasonography for the management of TBI patients.

CONCLUSION

THESE SOUTENUE PAR : Adrien Cuisinier

Myocardial function at the early phase of traumatic brain injury: a prospective controlled study.

CONCLUSION

The concept of brain-heart interaction has been described in several brain injuries. Traumatic brain injury (TBI) may also lead to cardiac dysfunction but evidences are mainly based upon experimental and clinical retrospective studies.

We conducted a prospective case-control study in a level I trauma center. Twenty consecutive adult patients with severe TBI were matched according to age and gender with twenty control patients. Control group included adult patients undergoing general anesthesia for peripheral trauma surgery. Conventional and Speckle Tracking Echocardiography (STE) was performed within the first 24 post-traumatic hours in the TBI group and PRE/PER-operative in the control group. Primary endpoint was left ventricle ejection fraction (LVEF) measured by the Simpson's method. Secondary endpoints included diastolic function and STE analysis.

We found similar LVEF between the TBI group and the PER-operative control group (61% [56-76]) vs. 62% [52-70]). LV morphological parameters and systolic function were also similar between the two groups. Regarding diastolic function, isovolumic relaxation time was significantly higher in the TBI cohort (125s [84-178] versus 107s [83-141], $p=0.04$), suggesting subclinical diastolic dysfunction. Using STE parameters, we observed a trend toward higher strains in the TBI group but only apical

circumferential strain and basal rotation reached statistical significance. STE-derived parameters of diastolic function tended to be lower in TBI patients.

No systematic myocardial depression was found in a cohort of severe TBI patients. STE rather revealed correct adaptation of left systolic function, while diastolic function slightly impaired.

VU ET PERMIS D'IMPRIMER

Grenoble, le 14/06/16

LE DOYEN

LE PRESIDENT DE LA THESE

PROFESSEUR JEAN PAUL ROMANET

PROFESSEUR JEAN-FRANCOIS PAYEN


Pour la Présidente
et par délégation
Le Doyen de Médecine
Pr. Jean-Paul ROMANET



ANNEXES

- SUPPLEMENTAL DATA: TABLE 5 to 8

- AVIS FAVORABLE DU COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES

- AUTORISATION DE L'ANSM

- FORMULAIRE DE RECUEIL DU CONSENTEMENT ECLAIRE DES PROCHES DU PATIENT

- FORMULAIRE D'INCLUSION EN URGENCE

- FORMULAIRE DE RECUEIL DU CONSENTEMENT ECLAIRE DU PATIENT TRAUMATISE CRANIEN OU CONTROLE

- LETTRE D'INFORMATION A DESTINATION DES PROCHES DU PATIENT

- LETTRE D'INFORMATION POUR LE PATIENT TRAUMATISE CRANIEN

- LETTRE D'INFORMATION POUR LE PATIENT CONTROLE

Supplemental data: Analysis between TBI and control patients at the PRE-operative phase and between control patients at the PRE and PER operative phase

Table 5. Univariate analysis between patients with TBI and control patients at the PRE-operative phase regarding conventional echocardiography.

Variables	TBI cohort n = 20 patients	PRE-operative control n=20 patients
Global systolic function		
Fractional shortening ratio (%)	37 [22-54]	40 [28-50]
LVEF (%) (Teicholz method)	65 [50-85]	71 [55-81]
Stroke volume (mL)	67 [41-103]	68 [56-85]
Cardiac output (L/min)	4.4 [2.7-7.3]	5 [2.8-8.6]
Cardiac index (L/min/m ²)	2.4 [1.5-3.6]	2.6 [1.6-4.2]
Peak Sm (cm/s)	13 [8-20]	12 [8-19]
Global diastolic function		
Peak E velocity (cm/s)	69 [44-100]	80 [55-100]*
Peak A velocity (cm/s)	59 [29-90]	63 [40-96]
Peak E/A ratio	1.08 [0.67-2.44]	1.19 [0.88-2.32]
Peak Em (cm/s)	13 [6-24]	16 [9-25]
Isovolumic relaxation time (msec)	125 [84-178]	118 [99-155]
E/Em ratio	4.8 [2.4-8.1]	5 [3.2-11]
Systemic vascular resistance index (dyn/s/cm ⁵ /m ²)	2518 [1832-3955]	2359 [1370-4250]
Morphological parameters		
Left Atrial diameter (mm)	29 [19-36]	34 [26-40]*
Left Ventricular end-diastolic volume (mL)	102 [66-156]	120 [74-155]
Left Ventricular end-systolic volume (mL)	37 [22-67]	43 [23-61]
Left Ventricular end-diastolic diameter (mm)	44 [31-53]	49 [39-54]
Left Ventricular end-systolic diameter (mm)	28 [18-38]	29 [22-35]
Left Ventricular End Diastolic Septal wall thickness (mm)	10 [6-15]	11 [7-17]
Left Ventricular End Diastolic Posterior wall thickness (mm)	11 [7-13]	10 [7-13]
Right ventricular diameter and function		
Right Ventricular end-diastolic diameter (mm)	22 [14-29]	23 [20-26]
Peak S'm (cm/s)	14 [8-19]	15 [10-24]
Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (mm)	23 [18-39]	27 [20-33]*
Pulmonary acceleration time (msec)	152 [89-188]	131 [94-173]*

Values are presented as median [extreme]. TBI: traumatic brain injury, mL: milliliter, L/min: liter per minute, L/min/m²: liter per minute per square meter, cm/s: centimeter per second, msec: millisecond, dyn/s/cm⁵/m²: dynes per second per centimeter per square meter, mm: millimeter. * p<0.05

Table 6. Univariate analysis between TBI patients and control group at the PRE-operative phase regarding Speckle Tracking Echocardiography.

Variables	TBI cohort n = 20 patients	PRE operative Control n=20 patients
Systolic function		
Global Longitudinal Strain	18 [10.3-23.6]	17.8 [10-23.3]
Circumferential Strain peak (%)		
basal level	17.2 [9.4-22.1]	17.7 [10.5-24.6]
apical level	26.9 [23.8-32.5]	25.5 [17.7-33.6]
Radial Strain peak (%)		
basal level	14.8 [6-33.3]	16.6 [6.8-34.7]
apical level	16.3 [4.3-30.1]	15.3 [3.5-34.3]
Systolic longitudinal strain rate (%/s)	1.13 [0.73-1.52]	0.97 [0.66-1.49]
Systolic circumferential strain rate (%/s)		
basal level	1.24 [0.9-2.47]	1.15 [0.75-2.18]
apical level	1.79 [1.09-2.39]	1.58 [0.94-2.68]*
Systolic radial strain rate (%/s)		
basal level	1.09 [0.45-2.44]	1.37 [0.68-2.28]
apical level	1.13 [0.42-2.41]	0.94 [0.49-1.99]
Rotation (deg)		
basal level	6.3 [2.4-10.8]	5.1 [3.4-12]
apical level	7.29 [2.6-15]	7.55 [3.36-12.8]
Peak twist (deg)	12,6 [7.5-20.2]	14.2 [7.1-18]
Systolic rotational velocity (deg/s)		
basal level	66.3 [43.6-135.6]	66.8 [31.4-140.9]
apical level	62.2 [28.4-126.4]	52.4 [26.7-88.6]
Twisting velocity (deg/s)	77.2 [48.9-156.4]	81.4 [40.5-170.9]
Diastolic function		
Diastolic longitudinal strain rate (%/s)	1.33 [0.59-2]	1.47 [0.73-2.12]
Diastolic circumferential strain rate (%/s)		
basal level	1.49 [0.65-2.66]	1.81 [0.42-3.15]
apical level	1,93 [0.38-3.29]	2.02 [0.87-2.96]
Diastolic radial strain rate (%/s)		
basal level	1.08 [0.39-2.79]	0.78 [0.38-2.4]
apical level	1.04 [0.24-1.9]	1.28 [0.45-3.04]
Diastolic rotational velocity (deg/s)		
basal level	48.8 [22.3-97.5]	57.1 [23.8-89.1]
apical level	65.6 [31.6-109.6]	60.7 [32.1-98.6]
Untwisting velocity (deg/s)	91.6 [50.8-179.3]	83.2 [61.9-147.4]
Ratio : Untwisting velocity / Peak twist	7.73 [4-11.9]	6.56 [3.91-11.49]

Values are presented as median [extreme]. TBI: trauma brain injury, Deg: degree, Deg/s: degree per second, %/s: percentage per second. *p<0.05.

Table 7. Univariate analysis between control patients at the PRE-operative phase and control patients at the PER-operative phase regarding conventional echocardiography.

Variables	PRE-operative control n = 20 patients	PER-operative control n=20 patients
Global systolic function		
Fractional shortening ratio (%)	40 [28-50]	38 [26-52]
LVEF (%) (Teicholz method)	71 [55-81]	69 [51-83]
Stroke volume (mL)	68 [56-85]	61 [46-71]*
Cardiac output (L/min)	5 [2.8-8.6]	4.7 [2.6-6.5]
Cardiac index (L/min/m ²)	2.6 [1.6-4.2]	2.4 [1.5-3.6]
Peak Sm (cm/s)	12 [8-19]	12 [7-17]
Global diastolic function		
Peak E velocity (cm/s)	80 [55-100]	77 [56-106]
Peak A velocity (cm/s)	63 [40-96]	54 [30-109]
Peak E/A ratio	1.19 [0.88-2.32]	1.38 [0.84-2.40]
Peak Em (cm/s)	16 [9-25]	15 [9-24]
Isovolumic relaxation time (msec)	118 [99-155]	107 [83-141]
E/Em ratio	5 [3.2-11]	5.3 [2.8-8.8]
Systemic vascular resistance index (dyn/s/cm ⁵ /m ²)	2359 [1370-4250]	2341 [1030-3155]
Morphological parameters		
Left Atrial diameter (mm)	34 [26-40]	30 [23-36]*
Left Ventricular end-diastolic volume (mL)	120 [74-155]	101 [82-132]
Left Ventricular end-systolic volume (mL)	43 [23-61]	39 [27-61]
Left Ventricular end-diastolic diameter (mm)	49 [39-54]	46 [37-52]*
Left Ventricular end-systolic diameter (mm)	29 [22-35]	29 [20-37]
Left Ventricular End Diastolic Septal wall thickness (mm)	11 [7-17]	10 [7-15]
Left Ventricular End Diastolic Posterior wall thickness (mm)	10 [7-13]	10 [8-13]
Right ventricular diameter and function		
Right Ventricular end-diastolic diameter (mm)	23 [20-26]	23 [21-26]
Peak S'm (cm/s)	15 [10-24]	14 [11-18]
Tricuspid Annular Plane Systolic Excursion (mm)	27 [20-33]	24 [17-29]*
Pulmonary acceleration time (msec)	131 [94-173]	138 [94-183]

Values are presented as median [extreme]. TBI: traumatic brain injury, mL: milliliter, L/min: liter per minute, L/min/m²: liter per minute per square meter, cm/s: centimeter per second, msec: millisecond, dyn/s/cm⁵/m²: dynes per second per centimeter per square meter, mm: millimeter. * p<0.05

Table 8. Univariate analysis between control group at the PRE-operative phase and control group at the PER-operative phase regarding Speckle Tracking Echocardiography.

Variables	PRE operative Control n = 20 patients	PER operative Control n=20 patients
Systolic function		
Global Longitudinal Strain	17.8 [10-23.3]	15.8 [12.4-22.5]
Circumferential Strain peak (%)		
basal level	17.7 [10.5-24.6]	16.4 [11.3-27.9]
apical level	25.5 [17.7-33.6]	23.2 [20.1-35.5]
Radial Strain peak (%)		
basal level	16.6 [6.8-34.7]	13.1 [4.3-24.3]
apical level	15.3 [3.5-34.3]	13.9 [4.9-29.4]
Systolic longitudinal strain rate (%/s)	0.97 [0.66-1.49]	0.98 [0.73-1.33]
Systolic circumferential strain rate (%/s)		
basal level	1.15 [0.75-2.18]	1.21 [0.64-2.01]
apical level	1.58 [0.94-2.68]	1.7 [0.83-2.22]
Systolic radial strain rate (%/s)		
basal level	1.37 [0.68-2.28]	1.1 [0.5-2.41]
apical level	0.94 [0.49-1.99]	0.9 [0.5-1.59]
Rotation (deg)		
basal level	5.1 [3.4-12]	5 [1.5-10]
apical level	7.55 [3.36-12.8]	8.89 [4.9-13.7]
Peak twist (deg)	14.2 [7.1-18]	12.8 [5.1-18.3]
Systolic rotational velocity (deg/s)		
basal level	66.8 [31.4-140.9]	64.7 [24.1-83.9]
apical level	52.4 [26.7-88.6]	73.8 [25.1-123.3]*
Twisting velocity (deg/s)	81.4 [40.5-170.9]	76.6 [31.4-115]
Diastolic function		
Diastolic longitudinal strain rate (%/s)	1.47 [0.73-2.12]	1.56 [1.11-2.47]
Diastolic circumferential strain rate (%/s)		
basal level	1.81 [0.42-3.15]	1.52 [1.06-2.79]
apical level	2.02 [0.87-2.96]	2.12 [0.91-3.71]
Diastolic radial strain rate (%/s)		
basal level	0.78 [0.38-2.4]	1.16 [0.5-2.1]
apical level	1.28 [0.45-3.04]	1.16 [0.56-2.46]
Diastolic rotational velocity (deg/s)		
basal level	57.1 [23.8-89.1]	53.5 [18.5-156.5]
apical level	60.7 [32.1-98.6]	83.4 [35.6-112]*
Untwisting velocity (deg/s)	83.2 [61.9-147.4]	100.4 [50.9-148.2]
Ratio : Untwisting velocity / Peak twist	6.56 [3.91-11.49]	7.92 [3.4-12.4]

Values are presented as median [extreme]. TBI: trauma brain injury, Deg: degree, Deg/s: degree per second, %/s: percentage per second. *p<0.05.

**COMITE DE PROTECTION DES PERSONNES
Sud Est V**

Grenoble le, 14/11/2014

Président :
M. Jean GRUNWALD

Vice-Président :
Dr Daniel ANGLADE

Secrétaire Général :
Dr Dominique CHARLETY

Secrétaire Général Adjoint :
Dr José JUGE



Promoteur :
Madame H. SABBAN-GUILLAUME
Directrice de la Recherche Clinique et des partenariats
CHU de Grenoble

Site internet
<http://www.cppsudest5.fr>

Secrétariat :
ccpsudEstV@chu-grenoble.fr

F. LUCZAK
N. CESTARO
Tel : 04 76 76 57 83
Fax : 04 76 76 51 77
GSM : 06 50 85 79 28

Domiciliation :

CHU de Grenoble
Comité de Protection des
Personnes

Adresse postale :
CS 10217
38043 GRENOBLE Cedex 9

Adresse géographique :
R.C. Haut
Hall Vercors
Bd de la Chantourne
38700 LA TRONCHE

48. Réf. CPP: 14-CHUG-34
Ref Etude : ECHO TC
N° ID RCB :
N° ANSM : 2014-A01370-47
Documents fournis :
Protocole : V3.0 du 15/09/2014 et V3.1 du 20/10/2014
Lettres d'information :
Patients contrôlés V3.0 du 15/09/2014
Personne de confiance TC grave V3.0 du 15/09/2014
Proche d'un traumatisé crânien grave V3.1 du 20/10/2014
Poursuite TC grave V3.0 du 15/09/2014
Formulaires de consentement :
Patient V3.0 du 15/09/2014
Personne de confiance V3.0 du 15/09/2014
Proche d'un traumatisé crânien grave V3.1 du 20/10/2014
Déclaration de l'investigateur
Promoteur : CHU de Grenoble
Investigateur Principal : Dr BOUZAT Pierre - CHU Grenoble
Type Recherche Biomédicale : AUTRE

Objet : **Avis favorable**

Madame,

Le Président du Comité, a donné un avis **FAVORABLE**, en date du **12 NOVEMBRE 2014**, pour le protocole reçu le 26/09/2014, intitulé :

Mise en évidence d'une dysfonction myocardique précoce chez les patients traumatisés crâniens graves : Evaluation par échocardiographie transthoracique standard et par speckle tracking

N° SIRET : 130 016 017 00019 après consultation des rapporteurs et examen par le Comité aux séances
N°APE : 8412Z des 15/10/2014 et 12/11/2014

IRB: 6705

Le promoteur est le CHU de Grenoble - CS 10217 - 38043 GRENOBLE Cedex 9.

L'investigateur Principal est le Dr BOUZAT Pierre - MCU-PH - Pôle anesthésie-réanimation CHU de Grenoble
N° RPPS : 10100077725

Les investigateurs associés sont au CHU Grenoble :
Pr PAYEN Jean-François - Pôle Anesthésie-Réanimation - N° RPPS : 10002987526
Dr FRANCONY Gilles - Pôle Anesthésie-Réanimation - N° RPPS : 10003134870
Dr FEVRE Marie-Cécile - Pôle Anesthésie-Réanimation - N° RPPS : 10100273936
Dr PICARD Julien - Pôle Anesthésie-Réanimation - N° RPPS : 10004390794
Dr VINCLAIR Marc - Pôle Anesthésie-Réanimation - N° RPPS : 10003138723
Dr CANET Charles - Pôle Anesthésie-Réanimation - N° RPPS : 10002992203
Dr OUMMAHAN Bashar - Pôle Anesthésie-Réanimation - N° RPPS : 10100592160

Les personnes ayant délibéré sur le projet sont :

1er collège :

1 - Recherche biomédicale

Titulaires : Dr ANGLADE Daniel

Dr GRENIER Florian

Suppléants : Pr BOUGEROL Thierry

Mme GOFTI-LAROCHE Leïla

Dr KUENTZ François

Dr SEIGNEURIN Arnaud

2 - Médecin généraliste :

Titulaire : Dr TIRARD Véronique

Suppléant : Dr FAURE Alain

3 - Pharmacien hospitalier

Titulaire : Mme CHARLETY Dominique

Suppléant : Mme DURAND Marjorie

4 - Infirmier : Titulaire : Mr DESSUS Christophe

Suppléant : Mme CALVINO GÜNTHER Sylvia

Aucun membre délibérant du Comité n'est affecté par un conflit d'intérêt

2ème collège :

5 - Personnes qualifiées "éthique"

Néant

6 - Psychologue

Titulaire : M. GRUNWALD Jean

7 - Travailleur social

Titulaire : Mme STEMPFLE Sandrine

8 - Personnes qualifiées "juridique"

Titulaire : Mme DUCKI Myriam

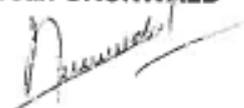
9 - Représentants d'association agréée de malades et d'usagers du système de santé

Titulaire : Mme PELLOUX Colette

Suppléant : M ASSORIN Jean-Marc

Je vous prie de croire, **Madame**, à l'expression de mes salutations distinguées.

Le Président,
Jean GRUNWALD



Identifiants de l'essai clinique				
Titre	Mise en évidence d'une dysfonction myocardique précoce chez les patients traumatisés crâniens graves : Evaluation par échocardiographie transthoracique standard et par speckles tracking - ECHO TC			
Promoteur	CHU de Grenoble	N° ID RCB	2014-A01370-47	Réf. CPP Non disponible
Réf. Promoteur	38RC14.282	Réf. ANSM	141278B-21	
Expéditeur		Destinataire (demandeur : nom / société / tél.)		
ANSM / Direction Produit Médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie, urologie / Equipe VASC		CHU de Grenoble - DRCI - Mme Hélène SABBAH- GUILLAUME Pavillon Dauphiné - CS 10217 38 043 Grenoble Cedex p 04 76 76 68 16		
Dossier suivi par : Laure TIQUET Tél : 33 (0) 1 55 87 35 36 / Fax : 33 (0) 1 55 87 30 53		Fax 04 76 76 52 21		
CPP destinataire en copie	Sud-Est V (Grenoble)	Fax	04.76.76.51.77	Code 21

Vu le code de la santé publique et notamment ses articles L. 1123-8, R. 1123-32 et vu le dossier de demande d'autorisation d'essai clinique adressé à l'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé (ANSM) :

L'autorisation mentionnée à l'article L. 1123-8 du code de la santé publique est accordée pour l'essai clinique cité en objet. Cette autorisation est valable pour toute la durée de l'essai à compter de la date de la présente décision.

Toutefois, conformément à l'article R. 1123-33 du code de la santé publique, la présente autorisation devient caduque si la recherche n'a pas débuté dans un délai d'un an.

Cette autorisation est délivrée, considérant que les examens complémentaires mis en œuvre pour les besoins de la recherche doivent être effectués avec les mêmes mesures de sécurité que celles habituellement recommandées en pratique clinique. Il revient donc aux investigateurs et intervenants de se conformer aux usages en vigueur.

En outre, je vous rappelle notamment que pendant le déroulement de la recherche et pour ce qui concerne l'ANSM :

- toute modification substantielle du dossier initialement soumis doit faire l'objet d'une demande d'autorisation en vertu des articles L. 1123-9 et R. 1123-35 du code de la santé publique ;
- les effets indésirables graves inattendus ainsi que les faits nouveaux susceptibles de porter atteinte à la sécurité des personnes doivent être déclarés en vertu des articles L. 1123-10 et R. 1123-46 du code de la santé publique.

Le chef produits médicaments, thrombose, métabolisme
Direction des médicaments en cardiologie,
endocrinologie, gynécologie et urologie


Lotfi BOUDALI

Je vous demande de transmettre toute demande d'informations complémentaires concernant ce dossier par courriel adressé à la boîte : ame-essaiscliniques@ansm.sante.fr. Je vous précise qu'il vous est possible d'utiliser à cet effet le système de messagerie électronique sécurisée EudraLink. Lors de l'envoi de ces dossiers, je vous demande de veiller à reporter dans l'objet du message les mentions suivantes :

- pour les MS transmises à l'Ansm pour information : **MS/ Réf ANSM du dossier**
- pour les MS soumises pour autorisation ou pour les dossiers mixtes (comportant des modifications soumises pour autorisation et d'autres pour information) : **MSA/ Réf ANSM du dossier**

**Si vous ne recevez pas toutes les pages de cette télécopie, veuillez contacter le secrétariat de la Direction
Produit Médicaments en cardiologie, endocrinologie, gynécologie, urologie / Equipe VASC
au : 33 (0) 1 55 87 38 05** Erreur ! Source du renvoi introuvable.

Confidentialité

Cette transmission est à l'attention exclusive du/des destinataire(s) ci-dessus mentionné(s) et peut contenir des informations privilégiées et/ou confidentielles. Si vous n'êtes pas le destinataire visé, ou une personne mandatée pour lui remettre cette transmission, vous êtes priés de ne pas en divulguer le contenu et de détruire, révoquer, copier ou communiquer de son contenu est interdite. Si vous avez reçu cette transmission par erreur, veuillez nous en informer par téléphone immédiatement et nous retourner le message original par e-mail. Merci.

Confidentiality

This transmission is intended to the addressee(s) listed above only and may contain privileged or confidential information. If you are not the intended recipient, you are hereby notified that you have received the document by mistake and any use, disclosure, copying or communication of the content of this transmission is prohibited. If you have received this transmission by mistake, please call us immediately and return the original message by mail. Thank you.

code : Q16C00C004 v01

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

Proche

Mise en évidence d'une dysfonction myocardique précoce chez les patients traumatisés crâniens graves : Evaluation par échocardiographie transthoracique standard et par speckles tracking

EchoTC

Promoteur de la recherche : Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation, Pavillon Dauphiné CHU de Grenoble CS 10217 38043 GRENOBLE cedex 9

Investigateur principal : Dr Pierre BOUZAT, Pôle Anesthésie Réanimation
CHU Grenoble, 04 76 76 92 88, PBouzat@chu-grenoble.fr

Je soussigné(e)(nom, prénom) certifie avoir lu et compris la note d'information qui m'a été remise.

J'ai eu la possibilité de poser toutes les questions que je souhaitais au Pr/Dr (nom, prénom) qui m'a expliqué la nature, les objectifs, les risques potentiels et les contraintes liées à la participation de mon proche à cette recherche.

Je connais la possibilité qui m'est réservée d'interrompre sa participation à cette recherche à tout moment sans avoir à justifier ma décision et je ferai mon possible pour en informer le médecin qui me suit dans la recherche. Cela ne remettra naturellement pas en cause la qualité des soins ultérieurs.

J'ai eu l'assurance que les décisions qui s'imposent pour la santé de mon proche seront prises à tout moment, conformément à l'état actuel des connaissances médicales.

J'ai pris connaissance que cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes Sud-Est V le 12/11/2014 et l'autorisation de l'ANSM le 20/10/2014 et a fait l'objet d'une déclaration à la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL).

Le promoteur de la recherche (CHU de Grenoble) a souscrit une assurance de responsabilité civile en cas de préjudice auprès de la société SHAM (Contrat N°135.751).

J'accepte que seules les personnes qui collaborent à cette recherche ou qui sont mandatées par le promoteur, ainsi qu'éventuellement le représentant des Autorités de Santé, aient accès à l'information dans le respect le plus strict de la confidentialité.

J'accepte que les données de mon proche enregistrées à l'occasion de cette recherche, puissent faire l'objet d'un traitement informatisé par le promoteur ou pour son compte.

J'ai bien noté que, conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, je dispose d'un droit d'accès et de rectification. Je dispose également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui suit mon proche dans le cadre de cette recherche et qui connaît son identité.

Mon consentement ne décharge en rien l'investigateur et le promoteur de la recherche de leurs responsabilités à l'égard de mon proche. Nous conservons tous les droits garantis par la loi.

Les résultats globaux de la recherche seront communiqués directement à moi ou à mon proche, si nous le souhaitons, conformément à l'article L1122-1 du code de la Santé Publique.

Ayant disposé d'un temps de réflexion suffisant avant de prendre ma décision, j'accepte librement et volontairement la participation de mon proche

..... (nom, prénom) à la recherche
EchoTC.

Lien de parenté :

Je pourrai à tout moment demander des informations complémentaires au médecin qui a proposé la participation à cette recherche, 04 76 76 92 88

Fait à le ____/____/____

Fait à le

____/____/____

Signature du proche :

Signature du médecin :

- 1^{er} feuillet (original) : à conserver à part par l'investigateur pendant 15 ans dans un lieu sûr fermant à clé
- 2^{ème} feuillet : à remettre au patient/sujet après signatures
- 3^{ème} feuillet : à ranger dans le classeur investigateur, il sera demandé ultérieurement par le promoteur

DECLARATION DE L'INVESTIGATEUR

Titre de la recherche : Mise en évidence d'une dysfonction myocardique précoce chez les patients traumatisés crâniens graves : Evaluation par échocardiographie transthoracique standard et par speckles tracking - EchoTC

Investigateur coordonnateur : Dr Pierre BOUZAT, Pôle Anesthésie Réanimation CHU Grenoble,
Tél : 04 76 76 92 88 E-mail : PBouzat@chu-grenoble.fr

Promoteur : Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation, Pavillon Dauphiné CHU de Grenoble
CS 10217 38043 GRENOBLE cedex 9

Je soussigné(e), Professeur, Docteur....., médecin investigateur, déclare que l'état du patient et l'absence des membres de sa famille ou d'un proche désigné par le patient ne leur permettent pas de recevoir actuellement une information concernant les objectifs et les modalités de l'étude clinique auquel il est proposé au patient de participer.

Dans l'attente de pouvoir obtenir un consentement signé par le patient ou par un membre de sa famille ou par un proche désigné par le patient, j'inclus le patient dans cette étude.

Dans l'hypothèse d'un refus ultérieur de consentement du patient, je m'engage en tant que médecin investigateur à détruire toutes les données concernant le patient.

Le patient pourra s'opposer à ce que les données recueillies soient utilisées.

Nom et prénom du patient

Nom du médecin investigateur

Fait à.....

Le/... ./....

Signature

FORMULAIRE DE CONSENTEMENT

Patients TC et patients contrôles

Mise en évidence d'une dysfonction myocardique précoce chez les patients traumatisés crâniens graves : Evaluation par échocardiographie transthoracique standard et par speckles tracking

EchoTC

Promoteur de la recherche : Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation, Pavillon Dauphiné CHU de Grenoble CS 10217 38043 GRENOBLE cedex 9

Investigateur principal : Dr Pierre BOUZAT, Pôle Anesthésie Réanimation
CHU Grenoble, 04 76 76 92 88, PBouzat@chu-grenoble.fr

Je soussigné(e)(nom, prénom) certifie avoir lu et compris la note d'information qui m'a été remise.

J'ai eu la possibilité de poser toutes les questions que je souhaitais au Pr/Dr (nom, prénom) qui m'a expliqué la nature, les objectifs, les risques potentiels et les contraintes liées à ma participation à cette recherche.

Je connais la possibilité qui m'est réservée d'interrompre ma participation à cette recherche à tout moment sans avoir à justifier ma décision et je ferai mon possible pour en informer le médecin qui me suit dans la recherche. Cela ne remettra naturellement pas en cause la qualité des soins ultérieurs.

J'ai eu l'assurance que les décisions qui s'imposent pour ma santé seront prises à tout moment, conformément à l'état actuel des connaissances médicales.

J'ai pris connaissance que cette recherche a reçu l'avis favorable du Comité de Protection des Personnes Sud-Est V le 12/11/2014 et l'autorisation de l'ANSM le 20/10/2014 et a fait l'objet d'une déclaration à la Commission Nationale Informatique et Libertés (CNIL).

Le promoteur de la recherche (CHU de Grenoble) a souscrit une assurance de responsabilité civile en cas de préjudice auprès de la société SHAM (Contrat N°135.751).

J'accepte que seules les personnes qui collaborent à cette recherche ou qui sont mandatées par le promoteur, ainsi qu'éventuellement le représentant des Autorités de Santé, aient accès à l'information dans le respect le plus strict de la confidentialité.

J'accepte que les données enregistrées à l'occasion de cette recherche, puissent faire l'objet d'un traitement informatisé par le promoteur ou pour son compte.

J'ai bien noté que, conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, je dispose d'un droit d'accès et de rectification. Je dispose également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui me suit dans le cadre de cette recherche et qui connaît mon identité.

Mon consentement ne décharge en rien l'investigateur et le promoteur de la recherche de leurs responsabilités à mon égard. Je conserve tous les droits garantis par la loi.

Les résultats globaux de la recherche me seront communiqués directement, si je le souhaite, conformément à l'article L1122-1 du code de la Santé Publique.

Ayant disposé d'un temps de réflexion suffisant avant de prendre ma décision, j'accepte librement et volontairement :

de participer à la recherche *EchoTC* |__| oui |__| non

Je pourrai à tout moment demander des informations complémentaires au médecin qui m'a proposé de participer à cette recherche, 04 76 76 92 88

Fait à le ____/____/____

Fait à le

____/____/____
Signature du patient:

Signature du médecin :

- 1^{er} feuillet (original) : à conserver à part par l'investigateur pendant 15 ans dans un lieu sûr fermant à clé
- 2^{ème} feuillet : à remettre au patient/sujet après signatures
- 3^{ème} feuillet : à ranger dans le classeur investigateur, il sera demandé ultérieurement par le promoteur

NOTE D'INFORMATION
Proche d'un traumatisé crânien grave

**Mise en évidence d'une dysfonction myocardique précoce chez les patients traumatisés crâniens graves : Evaluation par échocardiographie transthoracique standard et par speckles tracking
EchoTC**

Promoteur de la recherche : Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation, Pavillon Dauphiné CHU de Grenoble CS 10217 38043 GRENOBLE cedex 9

Investigateur principal : Dr Pierre BOUZAT, Pôle Anesthésie Réanimation
CHU Grenoble, 04 76 76 92 88, PBouzat@chu-grenoble.fr

Madame, Monsieur,

En raison de son état et dans l'urgence, conformément à la loi, c'est à vous que nous demandons l'autorisation de participation de Mme, Mlle, Mr à cette recherche biomédicale dont le CHU de Grenoble est promoteur. Avant de prendre une décision, il est important que vous lisiez attentivement ces pages qui vous apporteront les informations nécessaires concernant les différents aspects de cette recherche. N'hésitez pas à poser toutes les questions que vous jugerez utiles au médecin de votre proche.

Cette participation est entièrement volontaire. Si vous désirez que votre proche ne prenne pas part à cette recherche, il/elle continuera à bénéficier de la meilleure prise en charge médicale possible, conformément aux connaissances actuelles.

Le traumatisme crânien grave est une pathologie fréquente. Il est responsable de séquelles neurologiques potentiellement lourdes. Pour réduire les séquelles chez ces patients, il est important d'améliorer l'irrigation sanguine du cerveau. Cela implique de vérifier le bon fonctionnement du cœur.

L'objectif de cette étude est d'observer le fonctionnement du cœur par échographie chez des patients traumatisés crâniens graves. Nous allons les comparer avec des patients contrôles n'ayant pas de traumatisme crânien. Cela permettra de mettre en évidence ou non une altération du fonctionnement du cœur spécifique aux patients traumatisés crâniens. Les patients contrôles seront des patients intubés, ventilés sous anesthésie générale opérés pour une chirurgie mineure ou modérée.

Nous proposons que votre proche participe en tant que traumatisé crânien grave. Son médecin a fait un examen complet pour vérifier son éligibilité à cette recherche. La participation à cette étude impliquera

- la réalisation d'un électrocardiogramme fait dans les 24 premières heures post-traumatisme, examen fait en routine en réanimation
- et d'une échographie cardiaque à peu près au même moment que l'électrocardiogramme.

Votre proche sera ensuite suivi dans le cadre de cette recherche jusqu'à sa sortie d'hospitalisation pour recueillir son statut et les événements notables pendant son séjour en réanimation. Aucun traitement supplémentaire n'est administré. Les examens réalisés sont non invasifs c'est-à-dire qu'ils ne présentent aucun effet secondaire potentiel et sont indolores.

Dans le cas où une anomalie cardiaque serait retrouvée sur les examens réalisés, votre proche bénéficiera du suivi médical adapté en réanimation avec avis d'un spécialiste en cardiologie si nécessaire. Dans tous les cas, l'état de santé de votre proche vous sera communiqué.

Cette recherche n'engendra aucun frais supplémentaire pour vous ou votre proche. Il ne sera pas indemnisé. Pour y participer, votre proche doit toutefois être bénéficiaire d'un régime d'assurance maladie.

Quels sont les bénéfices à participer à cette recherche ?

Votre proche a un bénéfice à participer à cette recherche : une meilleure surveillance de la fonction cardiaque peut entraîner une stratégie thérapeutique plus adaptée.

Un bénéfice existe également pour la population de traumatisés crâniens en général qui pourront potentiellement bénéficier de traitements mieux ciblés et plus adaptés si nous mettons en évidence une dysfonction cardiaque systématique dans leur pathologie.

Quels sont les risques à participer à cette recherche ?

Il n'y a pas de risque, les examens sont non invasifs et indolores. Compte-tenu de la durée de l'examen (environ 45 minutes), si un problème urgent intervient durant l'échocardiographie, elle sera interrompue pour que votre proche bénéficie des meilleurs soins possibles. L'échocardiographie serait alors réalisée à un moment où l'état de santé de votre proche le permettrait dans les 24 premières heures post-traumatisme.

Quels sont vos droits et les droits de votre proche ?

Le médecin de votre proche doit vous fournir toutes les explications nécessaires concernant cette recherche. Vous avez le droit de refuser la participation de votre proche ou de retirer sa participation à la recherche à quelque moment que ce soit, et quel que soit le motif. Votre proche continuera à bénéficier du meilleur suivi médical possible et cela n'affectera en rien sa surveillance future. Toutefois, si vous souhaitez interrompre sa participation, le CHU de Grenoble se réserve le droit d'utiliser et d'analyser les données déjà recueillies dans le cadre de la recherche sauf si vous ne le souhaitez pas. Il suffit pour cela d'en informer le médecin investigateur principal.

Votre proche n'aura pas le droit de participer à une autre recherche biomédicale jusqu'à la réalisation de l'examen échocardiographique. A l'issue de cet examen, votre proche pourra participer à une autre recherche biomédicale si une participation à une recherche non-médicamenteuse est autorisée par celle-ci. Cette précaution a été prise de sorte à ne pas priver votre proche des bénéfices potentiels à participer à une recherche sur le traitement d'un traumatisme crânien grave.

Dans le cadre de cette recherche, un traitement informatique des données personnelles de votre proche va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière. A cette fin, certaines données médicales seront transmises au promoteur de la recherche ou aux personnes ou sociétés agissant pour son compte, en France ou à l'étranger. Ces données seront anonymisées, identifiées par un code et les initiales de votre proche. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises ou étrangères et à d'autres entités du CHU de Grenoble.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous disposez à tout moment d'un droit d'accès et de rectification des données informatisées concernant votre proche (loi n° 2004-801 du 6 août 2004 modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés). Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Vous pouvez également accéder

directement ou par l'intermédiaire du médecin de votre choix à l'ensemble des données médicales de votre proche en application des dispositions de l'article L1111-7 du code de la santé publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui suit votre proche dans le cadre de la recherche et qui connaît son identité.

Conformément à la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la Politique de Santé Publique :

- cette recherche a obtenu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes Sud-Est V le 12/11/2014 et l'autorisation de l'Agence de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM) le 20/10/2014 (art L1121-4 du code de la santé publique),
- le promoteur de cette recherche, le CHU de Grenoble, a souscrit une assurance de responsabilité civile auprès de la SHAM (n° 135.751) (art L1121-10 du code de la santé publique),
- les personnes ayant subi un préjudice après participation à une recherche biomédicale peuvent faire valoir leurs droits auprès des commissions régionales de conciliation et d'indemnisation des accidents médicaux (art L1121-10 et L1142-3 du code de la santé publique),
- lorsque cette recherche sera terminée, vous ou votre proche serez tenus informés personnellement des résultats globaux par votre médecin dès que ceux-ci seront disponibles, si vous le souhaitez (art L1122-1 du code de la santé publique).

Après avoir lu cette note d'information, n'hésitez pas à poser au médecin de votre proche toutes les questions que vous désirez. Après un délai de réflexion, si vous acceptez sa participation à cette recherche, vous devez compléter et signer le formulaire de consentement de participation. Un exemplaire du document complet vous sera remis.

Nous vous remercions chaleureusement d'accepter cette participation

NOTE D'INFORMATION

Patient traumatisé crânien grave – poursuite de l'étude

Mise en évidence d'une dysfonction myocardique précoce chez les patients traumatisés crâniens graves : Evaluation par échocardiographie transthoracique standard et par speckles tracking EchoTC

Promoteur de la recherche : Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation, Pavillon Dauphiné CHU de Grenoble CS 10217 38043 GRENOBLE cedex 9

Investigateur principal : Dr Pierre BOUZAT, Pôle Anesthésie Réanimation
CHU Grenoble, 04 76 76 92 88, PBouzat@chu-grenoble.fr

Madame, Monsieur,

En raison de votre état et dans l'urgence, vous avez été inclus sans votre consentement, conformément à la loi, dans une recherche biomédicale dont le CHU de Grenoble est promoteur. Maintenant que vous êtes apte à décider pour vous-même, nous vous demandons si vous acceptez de participer à cette recherche. Avant de prendre une décision, il est important que vous lisiez attentivement ces pages qui vous apporteront les informations nécessaires concernant les différents aspects de cette recherche. N'hésitez pas à poser toutes les questions que vous jugerez utiles au médecin qui vous propose cette recherche.

Votre participation est entièrement volontaire. Si vous ne désirez pas prendre part à cette recherche, vous continuerez à bénéficier de la meilleure prise en charge médicale possible, conformément aux connaissances actuelles.

Le traumatisme crânien grave est une pathologie fréquente. Il est responsable de séquelles neurologiques potentiellement lourdes. Pour réduire les séquelles chez ces patients, il est important d'améliorer l'irrigation sanguine du cerveau. Cela implique de vérifier le bon fonctionnement du cœur.

L'objectif de cette étude est d'observer le fonctionnement du cœur par échographie chez des patients traumatisés crâniens graves. Nous allons les comparer avec des patients contrôles n'ayant pas de traumatisme crânien. Cela permettra de mettre en évidence ou non une altération du fonctionnement du cœur spécifique aux patients traumatisés crâniens. Les patients contrôles seront des patients intubés, ventilés sous anesthésie générale opérés pour une chirurgie mineure ou modérée.

Nous vous avons fait participer à cette recherche car vous avez souffert d'un traumatisme crânien grave. Votre médecin a fait un examen complet pour vérifier votre éligibilité à cette recherche. Puis, pour cette recherche, deux examens cardiaques ont été réalisés dans les 24 premières heures post-traumatisme :

- un électrocardiogramme fait en routine en réanimation
- une échographie cardiaque à peu près au même moment que l'électrocardiogramme.

Vous avez ou serez ensuite suivi dans le cadre de cette recherche jusqu'à votre sortie d'hospitalisation (recueil de votre état général) sans visite supplémentaire. Aucun traitement supplémentaire ne vous a été, ni ne vous sera administré. Les examens réalisés sont non invasifs c'est-à-dire qu'ils ne présentent aucun effet secondaire potentiel et sont indolores.

Dans le cas où une anomalie cardiaque aurait été retrouvée sur les examens réalisés, vous auriez bénéficié d'un suivi médical adapté en réanimation avec avis d'un spécialiste en cardiologie si nécessaire. Vous seriez informé aujourd'hui de l'anomalie et de sa prise en charge médicale.

Cette recherche n'engendra aucun frais supplémentaire pour vous. Vous ne serez pas indemnisé. Pour y participer, vous devez toutefois être bénéficiaire d'un régime d'assurance maladie.

Quels sont les bénéfices à participer à cette recherche ?

Souffrant d'un traumatisme crânien, vous avez eu un bénéfice à participer à cette recherche : une meilleure surveillance de la fonction cardiaque a pu entraîner une stratégie thérapeutique plus adaptée en réanimation.

Un bénéfice existe également pour la population de traumatisés crâniens en général qui pourront potentiellement bénéficier de traitements mieux ciblés et plus adaptés si nous mettons en évidence une dysfonction cardiaque systématique dans leur pathologie.

Quels sont les risques à participer à cette recherche ?

Il n'y a pas de risque, les examens sont non invasifs et indolores. Compte-tenu de la durée de l'examen (environ 45 minutes), si un problème urgent avait été détecté durant l'échocardiographie, elle aurait été interrompue pour que vous bénéficiiez des meilleurs soins possibles. L'échocardiographie aurait alors pu être réalisée à un moment où votre état de santé le permettrait dans les 24 premières heures post-traumatisme.

Quels sont vos droits ?

Votre médecin doit vous fournir toutes les explications nécessaires concernant cette recherche. Vous avez le droit de refuser de participer ou de vous retirer à quelque moment que ce soit, et quel soit le motif. Vous continuerez à bénéficier du meilleur suivi médical possible et cela n'affectera en rien votre surveillance future. Toutefois, si vous souhaitez interrompre votre participation, le CHU de Grenoble se réserve le droit d'utiliser et d'analyser les données déjà recueillies dans le cadre de la recherche sauf si vous ne le souhaitez pas. Il suffit pour cela d'en informer le médecin investigateur principal.

Vous n'avez pas pu participer à une autre recherche jusqu'à la réalisation de l'examen échocardiographique. Maintenant que cet examen est terminé, vous pouvez participer à une autre recherche biomédicale si une participation à une recherche non-médicamenteuse est autorisée par celle-ci. Cette précaution a été prise de sorte à ne pas vous priver des bénéfices potentiels à participer à une recherche sur le traitement d'un traumatisme crânien grave.

Dans le cadre de cette recherche, un traitement informatique de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière. A cette fin, certaines données médicales seront transmises au promoteur de la recherche ou aux personnes ou sociétés agissant pour son compte, en France ou à l'étranger. Ces données seront anonymisées, identifiées par un code et vos initiales. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises ou étrangères et à d'autres entités du CHU de Grenoble.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous disposez à tout moment d'un droit d'accès et de rectification de vos données informatisées (loi n° 2004-801 du 6 août 2004 modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés). Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette

recherche et d'être traitées. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire du médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des dispositions de l'article L1111-7 du code de la santé publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Conformément à la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la Politique de Santé Publique :

- cette recherche a obtenu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes Sud-Est V le 12/11/2014 et l'autorisation de l'Agence de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM) le 20/10/2014 (art L1121-4 du code de la santé publique),
- le promoteur de cette recherche, le CHU de Grenoble, a souscrit une assurance de responsabilité civile auprès de la SHAM (n° 135.751) (art L1121-10 du code de la santé publique),
- les personnes ayant subi un préjudice après participation à une recherche biomédicale peuvent faire valoir leurs droits auprès des commissions régionales de conciliation et d'indemnisation des accidents médicaux (art L1121-10 et L1142-3 du code de la santé publique),
- lorsque cette recherche sera terminée, vous serez tenus informés personnellement des résultats globaux par votre médecin dès que ceux-ci seront disponibles, si vous le souhaitez (art L1122-1 du code de la santé publique).

Après avoir lu cette note d'information, n'hésitez pas à poser à votre médecin toutes les questions que vous désirez. Après un délai de réflexion, si vous acceptez de participer à cette recherche, vous devez compléter et signer le formulaire de consentement de participation. Un exemplaire du document complet vous sera remis.

Nous vous remercions chaleureusement d'accepter cette participation

NOTE D'INFORMATION – Patients contrôles
Mise en évidence d'une dysfonction myocardique précoce chez les patients traumatisés crâniens graves : Evaluation par échocardiographie transthoracique standard et par speckles tracking
EchoTC

Promoteur de la recherche : Direction de la Recherche Clinique et de l'Innovation, Pavillon Dauphiné CHU de Grenoble CS 10217 38043 GRENOBLE cedex 9

Investigateur principal : Dr Pierre BOUZAT, Pôle Anesthésie Réanimation
CHU Grenoble, 04 76 76 92 88, PBouzat@chu-grenoble.fr

Madame, Monsieur,

Votre médecin vous propose de participer à une recherche biomédicale dont le CHU de Grenoble est le promoteur. Avant de prendre une décision, il est important que vous lisiez attentivement ces pages qui vous apporteront les informations nécessaires concernant les différents aspects de cette recherche. N'hésitez pas à poser toutes les questions que vous jugerez utiles à votre médecin.

Votre participation est entièrement volontaire. Si vous ne désirez pas prendre part à cette recherche, vous continuerez à bénéficier de la meilleure prise en charge médicale possible, conformément aux connaissances actuelles.

Cette étude concerne des patients traumatisés crâniens graves et des patients devant subir une chirurgie qui serviront de témoins. Le traumatisme crânien grave est une pathologie fréquente. Il est responsable de séquelles neurologiques potentiellement lourdes. Pour réduire les séquelles chez ces patients, il est important d'améliorer l'irrigation sanguine du cerveau. Cela implique de vérifier le bon fonctionnement du cœur.

L'objectif de cette étude est d'observer le fonctionnement du cœur par échographie chez des patients traumatisés crâniens graves. Nous allons les comparer avec des patients contrôles n'ayant pas de traumatismes crâniens. Cela permettra de mettre en évidence ou non une altération du fonctionnement du cœur spécifique aux patients traumatisés crâniens. Les patients contrôles seront des patients intubés, ventilés sous anesthésie générale opérés pour une chirurgie mineure ou modérée.

Nous vous proposons de participer en tant que patient contrôle. Vous n'êtes pas atteint d'un traumatisme crânien mais vous allez être intubé, ventilé et mis sous anesthésie générale pour votre chirurgie. Votre médecin vous a fait un examen complet pour vérifier votre éligibilité à cette recherche. La participation à cette étude impliquera

- la réalisation d'un électrocardiogramme avant votre intervention (acte standard)
- et deux échographies du cœur un peu avant et pendant votre anesthésie.

La durée de la participation à cette étude est donc d'environ 12h et prend fin pendant votre intervention chirurgicale. Au-delà il n'y a pas de visite complémentaire ni de visite de suivi. Aucun traitement supplémentaire n'est administré. Les examens réalisés sont non invasifs c'est-à-dire qu'ils ne présentent aucun effet secondaire potentiel et sont indolores.

Dans le cas où une anomalie cardiaque serait retrouvée sur les examens réalisés, une consultation cardiologique spécialisée vous sera proposée. Dans tous les cas, les résultats de l'examen cardiologique vous seront communiqués.

Cette recherche n'engendra aucun frais supplémentaire pour vous. Vous ne serez pas indemnisé. Pour y participer vous devez toutefois être bénéficiaire d'un régime d'assurance maladie.

Quels sont les bénéfices à participer à cette recherche ?

En tant que patient contrôle, il n'y a pas de bénéfice à participer à cette recherche hormis un diagnostic potentiel précoce d'une dysfonction cardiaque. Le bénéfice de cette recherche s'adresse à la population de traumatisés crâniens qui pourront potentiellement bénéficier de traitements mieux ciblés et plus adaptés si nous mettons en évidence une dysfonction cardiaque caractéristique de leur pathologie.

Quels sont les risques à participer à cette recherche ?

Il n'y a pas de risque, les examens étant non invasifs. Si un problème urgent intervient durant votre intervention chirurgicale et ne laisse pas le temps de réaliser les examens échographiques pendant votre anesthésie (environ 45 minutes), ils ne seront pas réalisés. Les examens du cœur sont indolores.

Quels sont vos droits ?

Votre médecin doit vous fournir toutes les explications nécessaires concernant cette recherche. Vous avez le droit de refuser de participer ou de vous retirer de la recherche à quelque moment que ce soit, et quel que soit le motif. Vous continuerez à bénéficier du meilleur suivi médical possible et cela n'affectera en rien votre surveillance future. Toutefois, si vous souhaitez interrompre votre participation, le CHU de Grenoble se réserve le droit d'utiliser et d'analyser vos données déjà recueillies dans le cadre de la recherche sauf si vous ne le souhaitez pas. Il suffit pour cela d'en informer le médecin investigateur principal.

A la fin de cette recherche, c'est-à-dire dès votre réveil, vous aurez le droit de participer à une autre recherche si vous le désirez. Toutefois, vous n'aurez pas le droit de participer à une autre recherche biomédicale jusqu'à ce moment-là.

Dans le cadre de cette recherche, un traitement informatique de vos données personnelles va être mis en œuvre pour permettre d'analyser les résultats de la recherche au regard de l'objectif de cette dernière. A cette fin, certaines données médicales vous concernant seront transmises au promoteur de la recherche ou aux personnes ou sociétés agissant pour son compte, en France ou à l'étranger. Ces données seront anonymisées, identifiées par un code et vos initiales. Ces données pourront également, dans des conditions assurant leur confidentialité, être transmises aux autorités de santé françaises ou étrangères et à d'autres entités du CHU de Grenoble.

Conformément aux dispositions de la loi relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés, vous disposez à tout moment d'un droit d'accès et de rectification des données informatisées vous concernant (loi n° 2004-801 du 6 août 2004 modifiant la loi n° 78-17 du 6 janvier 1978 relative à l'informatique, aux fichiers et aux libertés). Vous disposez également d'un droit d'opposition à la transmission des données couvertes par le secret professionnel susceptibles d'être utilisées dans le cadre de cette recherche et d'être traitées. Vous pouvez également accéder directement ou par l'intermédiaire du médecin de votre choix à l'ensemble de vos données médicales en application des

dispositions de l'article L1111-7 du code de la santé publique. Ces droits s'exercent auprès du médecin qui vous suit dans le cadre de la recherche et qui connaît votre identité.

Conformément à la loi n°2004-806 du 9 août 2004 relative à la Politique de Santé Publique :

- cette recherche a obtenu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes Sud-Est V le 12/11/2014 et l'autorisation de l'Agence de Sécurité des Médicaments et des produits de santé (ANSM) le 20/10/2014 (art L1121-4 du code de la santé publique),
- le promoteur de cette recherche, le CHU de Grenoble, a souscrit une assurance de responsabilité civile auprès de la SHAM (n° contrat 135.751) (art L1121-10 du code de la santé publique),
- les personnes ayant subi un préjudice après participation à une recherche biomédicale peuvent faire valoir leurs droits auprès des commissions régionales de conciliation et d'indemnisation des accidents médicaux (art L1121-10 et L1142-3 du code de la santé publique),
- lorsque cette recherche sera terminée, vous serez tenus informés personnellement des résultats globaux par votre médecin dès que ceux-ci seront disponibles, si vous le souhaitez (art L1122-1 du code de la santé publique).

Après avoir lu cette note d'information, n'hésitez pas à poser à votre médecin toutes les questions que vous désirez. Après un délai de réflexion, si vous acceptez de participer à cette recherche, vous devez compléter et signer le formulaire de consentement de participation. Un exemplaire du document complet vous sera remis.

Nous vous remercions chaleureusement d'accepter de participer à cette recherche.

BIBLIOGRAPHY

1. Mertes P-M, Bruder N, Audibert G. [Cardiac complications of acute brain injury]. *Ann Fr Anesthésie Réanimation*. juin 2012;31(6):e91-96.
2. Moussouttas M, Lai EW, Khoury J, Huynh TT, Dombrowski K, Pacak K. Determinants of central sympathetic activation in spontaneous primary subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care*. juin 2012;16(3):381-8.
3. Oppenheimer SM, Hachinski VC. The cardiac consequences of stroke. *Neurol Clin*. févr 1992;10(1):167-76.
4. Arbabi S, Champion EM, Hemmila MR, Barker M, Dimo M, Ahrns KS, et al. Beta-blocker use is associated with improved outcomes in adult trauma patients. *J Trauma*. janv 2007;62(1):56-61-62.
5. Kolin A, Norris JW. Myocardial damage from acute cerebral lesions. *Stroke J Cereb Circ*. déc 1984;15(6):990-3.
6. Shanlin RJ, Sole MJ, Rahimifar M, Tator CH, Factor SM. Increased intracranial pressure elicits hypertension, increased sympathetic activity, electrocardiographic abnormalities and myocardial damage in rats. *J Am Coll Cardiol*. sept 1988;12(3):727-36.
7. Shivalkar B, Van Loon J, Wieland W, Tjandra-Maga TB, Borgers M, Plets C, et al. Variable effects of explosive or gradual increase of intracranial pressure on myocardial structure and function. *Circulation*. janv 1993;87(1):230-9.
8. Bahloul M, Chaari AN, Kallel H, Khabir A, Ayadi A, Charfeddine H, et al. Neurogenic pulmonary edema due to traumatic brain injury: evidence of cardiac dysfunction. *Am J Crit Care Off Publ Am Assoc Crit-Care Nurses*. sept 2006;15(5):462-70.
9. Salim A, Hadjizacharia P, Brown C, Inaba K, Teixeira PGR, Chan L, et al. Significance of troponin elevation after severe traumatic brain injury. *J Trauma*. janv 2008;64(1):46-52.

10. Prathep S, Sharma D, Hallman M, Joffe A, Krishnamoorthy V, Mackensen GB, et al. Preliminary report on cardiac dysfunction after isolated traumatic brain injury*. Crit Care Med. janv 2014;42(1):142-7.
11. Qian R, Yang W, Wang X, Xu Z, Liu X, Sun B. Evaluation of cerebral-cardiac syndrome using echocardiography in a canine model of acute traumatic brain injury. Am J Cardiovasc Dis. 2015;5(1):72-6.
12. Najafipour H, Siahposht Khachaki A, Khaksari M, Shahouzehi B, Joukar S, Poursalehi HR. Traumatic brain injury has not prominent effects on cardiopulmonary indices of rat after 24 hours: hemodynamic, histopathology, and biochemical evidence. Iran Biomed J. 2014;18(4):225-31.
13. Yamamoto T. [Critical care echocardiography]. Masui. sept 2014;63(9):954-61.
14. Lang RM, Badano LP, Mor-Avi V, Afilalo J, Armstrong A, Ernande L, et al. Recommendations for cardiac chamber quantification by echocardiography in adults: an update from the American Society of Echocardiography and the European Association of Cardiovascular Imaging. Eur Heart J Cardiovasc Imaging. mars 2015;16(3):233-70.
15. Shahul S, Gulati G, Hacker MR, Mahmood F, Canelli R, Nizamuddin J, et al. Detection of Myocardial Dysfunction in Septic Shock: A Speckle-Tracking Echocardiography Study. Anesth Analg. 22 sept 2015;
16. Kraigher-Krainer E, Shah AM, Gupta DK, Santos A, Claggett B, Pieske B, et al. Impaired systolic function by strain imaging in heart failure with preserved ejection fraction. J Am Coll Cardiol. 11 févr 2014;63(5):447-56.
17. Vos PE, van Voskuilen AC, Beems T, Krabbe PF, Vogels OJ. Evaluation of the traumatic coma data bank computed tomography classification for severe head injury. J Neurotrauma. juill 2001;18(7):649-55.
18. Stefadouros MA, Dougherty MJ, Grossman W, Craige E. Determination of systemic vascular resistance by a noninvasive technic. Circulation. janv 1973;47(1):101-7.

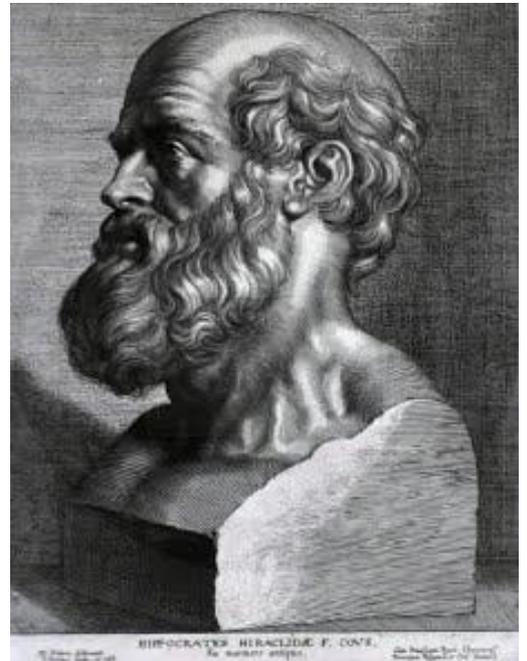
19. Yared K, Noseworthy P, Weyman AE, McCabe E, Picard MH, Baggish AL. Pulmonary artery acceleration time provides an accurate estimate of systolic pulmonary arterial pressure during transthoracic echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* juin 2011;24(6):687-92.
20. Nagueh SF, Appleton CP, Gillebert TC, Marino PN, Oh JK, Smiseth OA, et al. Recommendations for the evaluation of left ventricular diastolic function by echocardiography. *Eur J Echocardiogr J Work Group Echocardiogr Eur Soc Cardiol.* mars 2009;10(2):165-93.
21. Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quiñones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. *J Am Coll Cardiol.* 15 nov 1997;30(6):1527-33.
22. Maufrais C, Schuster I, Doucende G, Vitiello D, Rupp T, Dauzat M, et al. Endurance training minimizes age-related changes of left ventricular twist-untwist mechanics. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* nov 2014;27(11):1208-15.
23. Nottin S, Doucende G, Schuster-Beck I, Dauzat M, Obert P. Alteration in left ventricular normal and shear strains evaluated by 2D-strain echocardiography in the athlete's heart. *J Physiol.* 1 oct 2008;586(19):4721-33.
24. van Dalen BM, Vletter WB, Soliman OII, ten Cate FJ, Geleijnse ML. Importance of transducer position in the assessment of apical rotation by speckle tracking echocardiography. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* août 2008;21(8):895-8.
25. Notomi Y, Martin-Miklovic MG, Oryszak SJ, Shiota T, Deserranno D, Popovic ZB, et al. Enhanced ventricular untwisting during exercise: a mechanistic manifestation of elastic recoil described by Doppler tissue imaging. *Circulation.* 30 mai 2006;113(21):2524-33.
26. Lang RM, Bierig M, Devereux RB, Flachskampf FA, Foster E, Pellikka PA, et al. Recommendations for chamber quantification: a report from the American Society of Echocardiography's Guidelines and Standards Committee and the Chamber Quantification Writing Group, developed in conjunction with the European Association of

Echocardiography, a branch of the European Society of Cardiology. *J Am Soc Echocardiogr Off Publ Am Soc Echocardiogr.* déc 2005;18(12):1440-63.

27. Fang ZY, Leano R, Marwick TH. Relationship between longitudinal and radial contractility in subclinical diabetic heart disease. *Clin Sci Lond Engl* 1979. janv 2004;106(1):53-60.
28. Patel MB, McKenna JW, Alvarez JM, Sugiura A, Jenkins JM, Guillaumondegui OD, et al. Decreasing adrenergic or sympathetic hyperactivity after severe traumatic brain injury using propranolol and clonidine (DASH After TBI Study): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials.* 2012;13:177.
29. Schmidt EA, Czosnyka Z, Momjian S, Czosnyka M, Bech RA, Pickard JD. Intracranial baroreflex yielding an early cushing response in human. *Acta Neurochir Suppl.* 2005;95:253-6.
30. Kopelnik A, Fisher L, Miss JC, Banki N, Tung P, Lawton MT, et al. Prevalence and implications of diastolic dysfunction after subarachnoid hemorrhage. *Neurocrit Care.* 2005;3(2):132-8.
31. Cinotti R, Piriou N, Launey Y, Le Tourneau T, Lamer M, Delater A, et al. Speckle tracking analysis allows sensitive detection of stress cardiomyopathy in severe aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients. *Intensive Care Med.* 26 oct 2015;
32. Blanc C, Zeller M, Cottin Y, Daubail B, Vialatte A-L, Giroud M, et al. Takotsubo Cardiomyopathy Following Acute Cerebral Events. *Eur Neurol.* 2015;74(3-4):163-8.
33. Tamaki T, Isayama K, Yamamoto Y, Teramoto A. Cardiopulmonary haemodynamic changes after severe head injury. *Br J Neurosurg.* avr 2004;18(2):158-63.
34. Mashaly HA, Provencio JJ. Inflammation as a link between brain injury and heart damage: the model of subarachnoid hemorrhage. *Cleve Clin J Med.* mars 2008;75 Suppl 2:S26-30.
35. Huang C-C, Huang C-H, Kuo H-Y, Chan C-M, Chen J-H, Chen W-L. The 12-lead electrocardiogram in patients with subarachnoid hemorrhage: early risk prognostication. *Am J Emerg Med.* juin 2012;30(5):732-6.

36. Le Ven F, Pennec P-Y, Timsit S, Blanc J-J. Takotsubo syndrome associated with seizures: an underestimated cause of sudden death in epilepsy? *Int J Cardiol.* 3 févr 2011;146(3):475-9.
37. Krishnamoorthy V, Prathep S, Sharma D, Fujita Y, Armstead W, Vavilala MS. Cardiac dysfunction following brain death after severe pediatric traumatic brain injury: A preliminary study of 32 children. *Int J Crit Illn Inj Sci.* juin 2015;5(2):103-7.

SERMENT D'HIPPOCRATE



En présence des Maîtres de cette Faculté, de mes chers condisciples et devant l'effigie d'HIPPOCRATE,

Je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerais mes soins gratuitement à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au dessus de mon travail. Je ne participerai à aucun partage clandestin d'honoraires.

Admis dans l'intimité des maisons, mes yeux n'y verront pas ce qui s'y passe ; ma langue taira les secrets qui me seront confiés et mon état ne servira pas à corrompre les moeurs, ni à favoriser le crime.

Je ne permettrai pas que des considérations de religion, de nation, de race, de parti ou de classe sociale viennent s'interposer entre mon devoir et mon patient.

Je garderai le respect absolu de la vie humaine.

Même sous la menace, je n'admettrai pas de faire usage de mes connaissances médicales contre les lois de l'humanité.

Respectueux et reconnaissant envers mes Maîtres, je rendrai à leurs enfants l'instruction que j'ai reçue de leurs pères.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.

REMERCIEMENTS

A l'équipe de Réanimation Polyvalente Chirurgicale

Merci pour ce premier semestre qui semble déjà si loin mais restera une étape clef de mon internat, merci pour cet accompagnement au fil des gardes, merci pour ces derniers mois passés à vos côtés, de jour cette fois ci. C'est évident que c'est dans ce service qu'une grande partie de mon éducation médicale s'est faite, et pour cela, Dominique, Julien, Jérôme, Marie Christine, Philippe, Pierre, je vous remercie. Le compagnonnage dont vous avez fait preuve au fil de ces années est précieux. A toute l'équipe, infirmiers, AS, cadres, secrétaires, vous savez être au top pendant nos premiers semestres quand on ne sait rien faire, au moment des premières gardes seniors où la pression est plus forte, bref c'est un vrai plaisir de bosser avec vous !

A l'équipe de Réanimation Neurochirurgicale

Je me permettrais une pensée pour le Dr B Fauvage, j'ai eu la chance de passer en stage et de débiter des gardes alors qu'il était en fonction dans le service. Bénéficier de son expérience et de sa pédagogie rigoureuse a été une vraie chance. Merci bien évidemment à toute l'équipe pour votre support pendant mes premières gardes seul. Merci à Gilles, Marie Cécile, Marc, Bashar, François, Charles, Clo, Perrine, Holger, Marie pour votre dynamisme, votre énergie et votre humanité qui font du service ce qu'il est.

A l'équipe de Réanimation d'Annecy

Le souvenir que m'ont laissé les 6 mois passés à vos côtés dans une bonne humeur formidable jamais au dépend de l'exigence, est exceptionnel. Tous médecins, infirmiers, aides soignants, cadres, je vous remercie autant que je puisse le faire pour votre enseignement qui a marqué mon internat, pour votre soutien pour mes premières gardes en réa poly que je n'oublierai jamais... et vous non plus notamment pour mes diverses seringues « cocktail » sepsis, trauma etc... ! Je me permettrai ces quelques mots individuels en sachant que j'aimerais en avoir un pour chacun d'entre vous, Michel S, tu incarnes l'expérience et le sens clinique dans toute sa splendeur : un retour de vacances, 3 semaines d'absence, tu reviens, passes la tête dans la chambre, dossier non lu, patient non examiné, juste un bout de relève : « Vous avez cherché le mycoplasme pour cette pneumopathie ? Enfin je dis ca je dis rien.... »

Quelques jours après : prélèvement +.... Les exemples similaires sont nombreux et époustouflants. David je te l'ai déjà dit mais tu es à l'origine (ok je l'avoue ex aequo avec Floccard....) non seulement de mon envie de faire de la réanimation (retour en D4 au pavillon N) mais aussi de mon choix d'anesthésie-réanimation bien que tu ais choisi la cardiologie, et pour cela je te remercie ! Charles, ta gentillesse et ta bonne humeur m'ont marqué, tes tops infectieux hors du commun, ateliers ETO sont des piliers encore aujourd'hui ! Didier, Albrice, Serge, Michel M, Renaud, Pierre Alain, Etienne, Samuel, avoir passé 6 mois à vos côtés est une chance.

A l'équipe de Réanimation Médicale

A toute l'équipe médicale je dis un immense merci pour tout d'abord les 6 mois de stage pendant lesquels je me suis vraiment régalé puis pour votre confiance, votre soutien et votre accompagnement pendant l'année de garde qui a suivi. Ces 18 mois ont été une période importante de mon internat où j'ai beaucoup appris. Merci Carole pour ton soutien et ton accompagnement au cours du DESC. Je remercie évidemment toute l'équipe paramédicale avec qui j'ai beaucoup aimé travailler et dont l'efficacité, la bonne humeur ont grandement facilité les nuits de garde houleuses !

A l'équipe de Réanimation Cardiovasculaire et du bloc cardiaque

Merci pour les 6 mois passés au 9^{ème} puis les 3 au cardiaque, merci pour votre équipe soudée, votre organisation, votre cohésion et votre cohérence. Tout cela est un modèle. ETO, TEG, ECMO, CEC, et votre grand écart entre la dissec' et l'angio ped merci pour tout cela ! Mention spéciale à l'équipe de la réa et aux IADEs de compet' !

A l'équipe du déchocage et bloc des urgences

Au BU c'est la bonne humeur, c'est le sourire, c'est le bronzage derrière les baies vitrées du DCA en attendant le grade A, c'est les paquets de bonbons dans les tiroirs du bureau médical, bref ça déroule dans la joie et la sérénité. J'exagère ? Bon ok peut être pas tous les jours et toutes les nuits mais avec votre team les coups de mou ne durent jamais très longtemps ! Merci pour votre dynamisme et votre enthousiasme dont chacun d'entre vous est responsable !

A l'équipe du bloc opératoire de Voiron

Cyrille, Joëlle, Fred, François, Marc, Jérôme, Stéphane, Rym, Olivier, Régis, Christelle, Christiane, Patricia, Catherine, ainsi que toutes les IBODE, brancardiers et chirurgiens avec qui il a été très agréable de travailler. Avec vous on a l'impression de bosser en famille !

A l'équipe d'Anesthésie de Chambéry

Qu'il s'agisse de la maternité ou du bloc opératoire, les 6 mois passés à vos côtés ont été riches en enseignement, vous possédez une équipe médicale et paramédicale d'une grande compétence et avec qui j'ai eu un très grand plaisir à travailler et apprendre mon métier.

A l'équipe d'Anesthésie pédiatrique

L'anesthésie pédiatrique c'est tellement sympa que je suis revenu vous voir ! Ca veut tout dire ! Merci beaucoup pour la confiance que vous m'avez faite pendant ces 3 mois elle a été source une grande progression et à refaire je re-signe demain ! Passer des gommettes, papillons, bague magique, goût surprise, masque de pilote à laryngospasme, brady extrême, 900g, SaO2 : 0%, transfusion de 50ml = c'est tout votre art !

A la research team du PAR

Yo les girls ! Ca gaz ?! Les Pau-Pau et Samia c'est un peu comme ca chez vous au 9^{ème}, on débarque dans le bureau d'une équipe qui a la pêche et le sourire ! Vous avez transformé et vous le faites encore, la manière dont se font, se construisent et sont suivis les protocoles auxquels les internes prennent part. Ce protocole ECHO-TC n'aurait évidemment sans vous pas pu être mené avec autant d'efficacité et n'aurait en fait peut être même pas vu le jour. Alors je vous remercie énormément pour votre aide, votre accompagnement, votre soutien et votre patience. La collaboration avec vous 3 est facile et c'est un vrai plaisir. Je pense et j'espère que nous aurons l'occasion de mener d'autres projets ensemble. En somme Big Up : « Votre beauté n'a d'égale que la magnificence de votre travail » !!!

A Jocelyne, Sandrine, Stéphanie, CorinneS,

Vous êtes parfaites et sans vous on serait perdus !

A l'équipe du CESAR

Mention spéciale à Julien et Philippe qui m'ont mis le pied à l'étrier assez vite après mon arrivée à Grenoble. Grâce au CESAR j'ai beaucoup appris mais aussi beaucoup ri et passé de supers moments parce qu'au CESAR il y Aline, Karine maintenant Cécile et surtout VINCENT !!!!! Il faut vraiment qu'on réenregistre ses cris, ca ne peut plus durer le porno pendant les séances de simulation ! Remarque comme Aline danse la java avec lui tout nu, on peut le comprendre : PHOTOS A L'APPUI !!!!

A l'équipe 5 du GIN

Je vous remercie pour votre accueil et votre accompagnement au sein du laboratoire, merci également pour votre patience, face à un nouvel arrivant chaque année. La science fondamentale a été une vraie découverte pour moi dont je garde un très bon souvenir.

Mes très chers amis du lycée Jean Perrin, des Monts d'Or ou de Lyon,

Merci de m'avoir accueilli à Lyon il y a de cela près de 15 ans, alors que j'étais si désespéré de quitter le sud-ouest et mon petit Pamiers. Depuis ce temps que nous nous connaissons, il y a parfois des phases où l'on s'est moins vu, toujours contre ma volonté, souvent à cause de la médecine. C'est souvent vous qui m'avez relancé, recontacté et pour cela je m'en veux souvent : le temps passe très (trop) vite ! C'est toujours pour moi une joie de passer un moment avec vous. Je suis heureux vous avoir comme amis.

La méga BIG FAMILY qui s'élargit

Impressionnant car l'épreuve du temps, de la distance, des échéances de nos études et de nos vies n'ont pas raison de nos rencontres qui globalement datent pour la plupart de la P1. De tels liens sont une chance ! De la 106 raclant le bitume à 7 ou 8 dedans, aux vilaines fins de soirées en passant par les révolutionnaires du Chiapas armés de leur fusils à pompe, on a maintenant des alliances et des minis nous ! Le meilleur est encore à venir j'en suis sûr ! Je vous embrasse tous très fort ! Vive, VTT de ouf malade, Baby one more time, Les bo goss de mégève, We Bringue, Martinique 2016 bref tout ce qui nous anime !

Chers amis Grenoblois

FF t'as fini par mettre des slims, par bouquiner sur un voilier au grand largue, tu es pleine de surprise. Ton entrain est exemplaire et ta franchise fait du bien, que demander de plus à une amie ?!

Boukik j'ai une petite image de toi à J1 à l'accueil à l'internat en poussin dijonnais (je crois que FF voit aussi de quelle scène je parle) avec je ne sais plus quel gilet à poils dont tu as dû finir par te débarrasser. Je dois bien avouer qu'à cet instant précis je t'imaginai assez mal en machine de guerre en train de faire des amputations en chambre....

PHM tu vas manquer ce soir à la petite sauterie, non seulement tu ne vas pas nous parler en allemand à partir de 21h30 et de la 3^{ème} coupette mais en plus tu vas t'encanailler avec les pingouins plutôt qu'avec nous !

Yvo paquet bottes mais toujours classe au port, si tu as besoin d'un coup de main en anglais, t'as qu'à sortir ton tromblon devant la douane ! Merci pour le kite, la voile ce sont des découvertes extra ! Next ?! Big Up à tous tes camarades bretons tous aussi sympathiques les uns que les autres.

TTB je suis encore désolé pour ces nuits à Dakhla ! Il était bizarre le couscous non ? A ta **Justine** que tu as probablement séduite par ton humour cinglant, Isnardon était ton mentor ? Je me demande si l'élève n'a pas dépassé le maître

Fabien bon vivant, petite bouteille de la grand-mère, bronzage de BG, et sauveur d'Anna avant tout !

Lara, au CRAC, au Woodsland, à la Voile, à la fondue, à ton sourire !

Marion depuis le temps qu'on en parle faudrait quand même qu'on kite !

Mymy pinaise lui il est « tout mal » !

Benito Juan Marques Da Silva De la Vegas tu connais l'histoire de la péniche ?

Raph babysitter officielle ! On a beau te dire que tu ferais mieux de profiter de tes moments encore tranquilles, tu nous réclames de venir garder Anna : MERCIIII mais t'es folle !! **Martin** c'est bien beau de jouer du piano avec des écouteurs mais tu crois que tu vas nous berner encore longtemps ? Quelqu'un t'a-t-il déjà vraiment entendu jouer ?

Nico, Welcome !

Madeleine, Sophie et Mathieu, votre gentillesse est incroyable ! On fait les caves en Octobre ?

Louis, Ambroise, Mathilde et Philippe, Merci pour votre accueil toujours irréprochable, pour notre découverte de ta belle région Mathilde ! Louf, **106** (#vendue 150^{euros}) 1 – 0 **Polo** (#Fenwick#Casse), allez, je te rassure tu vas me mettre la fessée à l'UT4M ! Les garçons pas touche à Anna !

Oscar, Laurianne et Sylvain, j'espère que vous vous épanouissez bien dans votre vie lyonnaise. Oscar pas touche à Anna non plus !

Simon, Clotilde et Louis, Clo merci pour la Clo'Attitude cool carré ! Merci pour m'avoir empêché d'emprunter les pédales auto de Louis pour notre sortie VTT de 1300m en Chartreuse alors que je n'en avais jamais utilisée : ça aurait été un carnage ! Louis merci pour les moments partagés. Simon j'espère que tu défends Anna à la crèche !

La bande du PSG, c'était une belle petite virée que cet hippofoot à Nancy, dommage que le temps ait manqué pour en faire d'autres ou pour les soccers five qui tombent toujours à l'eau, mais là je crois que rendez vous est pris pour l'UT4M et que je vais pas pouvoir y couper. Je n'oublie pas d'embrasser vos chères et tendres et les copains d'Anna qui sont déjà là ou qui ne vont pas tarder à arriver !

Hanaé, Gaspard, MV, BD, bon vent pour votre nouvelle vie j'espère que vous allez y être très bien. Mais ça veut dire qu'on ne va plus se croiser matin et soir à la crèche alors ????

Anouk, Manue et JM merci pour votre énergie !

Marie, Meeerrrrdddeeeeee pour l'iECN ! Merci encore pour toute ton aide et ton travail au labo ainsi que pour les préparatifs pour Anna : t'es une Pro !

Julien L, c'est toujours un plaisir de te croiser et boire un verre !

Bichon, inégalable !

Les internes DESAR ou extraDESAR (personne n'est parfait) je vais simplement vous dire merci pour la bonne humeur que nous avons tous, pour les bons moments partagés. J'aimerais avoir des mots plus personnels pour chacun d'entre vous mais on me souffle dans l'oreillette qu'une thèse plus courte que les remerciements entraîne une invalidation d'office !

Chers amis Shanghaïens,

Merci au centre sino-français de l'université Jiao-Tong et à tous ses membres, à Messieurs les Pr Vincendon et Pr Mertens ainsi qu'à tous les membres de la coopération sino-française pour leur soutien, leur accompagnement, leur accueil et cette formidable collaboration de un an. Mme Lee #2 éponges !

Aurélie, Seb, Pauline, Arnaud, Christelle, Andreja, Delphine, Max, Antoine cette parenthèse de un an me laisse le plus excellent des souvenirs et une expérience extrêmement extrême en grande partie grâce à vous ! Les karaokés, la Rome de l'orient, les marches interminables des temples, les incompatibilités culturelles hilarantes, les virées en scooters électriques, vos compounds de luxe, l'alcool frelaté bon marché..... Bref à cette translation dans un univers parallèle mais bien réel !

SP3C Team & Co

A vous les très chers amis de Dodo, je dis merci pour votre accueil, votre gentillesse, votre sens de l'amitié éternel, cet adjectif reflète tellement bien votre relation ! Nous ne nous voyons pas très souvent mais les retrouvailles sont toujours un excellent moment ! L'objectif ce soir pour moi c'est de tenir plus longtemps qu'au mariage de Gus !

Marie et Philippe

Merci à tous les deux d'être mes amis. Merci de m'avoir supporté en colocation, de m'avoir ramassé et mis au lit quand je dormais (cuvais ?!) sur le pallier (plein de remords de m'avoir abandonné, avouez le, vous avez eu pitié de moi !), d'avoir achevé de me convaincre de venir à Grenoble. Je me sens en famille avec vous, c'est naturel et simple et ça vaut de l'or. Merci d'avoir adopté Dorothée, même si je vous concède que ça n'était pas trop difficile. Merci de votre affection pour Anna. Je vous embrasse.

A ma famille

Mes très chers parents

C'est chacun à votre manière que vous m'avez accompagné et donné votre force au cours de ces années en supportant tout. Je vous dois chacune des étapes franchies. Je mesure combien l'accomplissement de vos enfants compte à vos yeux. Votre présence au quotidien pour bâtir la suite de notre vie est précieuse et merveilleuse.

Fanny

Merci pour avoir appris par cœur l'anatomie du pelvis en me la faisant réciter en P1 mais surtout pour cette complicité et cette entente à chaque fois retrouvées malgré l'éloignement. Pour ces réactions et comportements que l'on saura instinctivement attendre et anticiper chez l'autre. Pour cet anniversaire célébré au champagne, au mouillage sous un couché de soleil.

Mes très chers grands parents Colette, Maguy, René et Jean

Merci pour vos encouragements et pour avoir su transmettre votre énergie et votre détermination pour donner toutes les chances de réussite à vos petits enfants. Petit hommage à papi Jean, j'aurais voulu pouvoir lui présenter ce travail mais également lui apprendre ce dont il ne se doutait probablement pas lui-même : son référencement sur PubMed découvert tardivement par hasard :

Structure of the coronal surface of the teeth in normal and pathological conditions.

*Frank R, **Beucler J.** C R Seances Soc Biol Fil. 1953 May;147(9-10):884-6.*

Pierre et Guillaume

Merci pour tous ces bons moments passés sur un snowboard, chez Ski Boss, dans les chalets avec Sean et Beth autour d'une tartiflette, à Disneyland, dans ton super appartement rue Toullier avec la méga collection de CD, pour ces histoires de monos de ski déguisés en capote géante les jours de pluie et brouillard et mention spéciale pour la position Jacob Delafond ! A Guillaume avec qui nous avons plaisir à partager des moments.

Valérie, Mathieu, Ludwig, Jean François, Greg

Merci pour votre sens de la famille et des retrouvailles qui comptent tant. A Valérie tata Dridou, à Mathieu tombé amoureux du décolletage dans la vallée de l'Arve, à Ludwig

dont je me souviens encore les premiers jours à la maternité, à Jean François qui m'a initié à Stars Wars (saison complète au moins 2 fois par an), à Greg qui a souillé mes chaussures dès notre rencontre !

Nadine

Pour ta rencontre avec mon père, pour votre bonheur ensemble, nous avons plaisir à partager des moments avec toi.

Alex

Tu es au top pour t'être mis au kite, au ski, à la voile ... pour être le tonton anglophone d'Anna, pour ces vacances en Guadeloupe, et pour tous les bons moments à venir !

Mouny, Bertrand, Capucine, Maxime,

Merci pour votre accueil et votre gentillesse. Merci pour les moments passés au sein de votre famille. Merci pour les sorties VTT, le gibier de Noël, les bouteilles de bon vin. Bertrand je vous pardonne de nous inonder de vidéos de ski hors piste dans une poudreuse de rêve alors que personne n'arrive à trouver de neige dans toutes les Alpes. Maxime idem pour les photos de rêve de Thaïlande quand il pleut ici tout l'hiver ! Merci aussi et surtout pour votre tendresse avec Anna.

A Anna

Tu es une immense joie au quotidien, te voir grandir et t'accompagner dans la découverte de la vie depuis un an est une satisfaction et un plaisir indescriptible.

A ton avenir !

A Dorothee

Ta force nous accompagne, ton humanité nous apaise, ton autodérision nous fait rire, ta spontanéité nous entraîne, ta légèreté nous préserve. Tu es là où je ne suis pas, rendant ainsi notre vie plus belle.

Pour ce que nous avons fait tous les deux et pour tout ce que fera notre famille.

A notre avenir.

Myocardial function at the early phase of traumatic brain injury: a prospective controlled study

Thèse présentée pour l'obtention du Doctorat en Médecine

Par Adrien Cuisinier

Faculté de Médecine de Grenoble, le 13 Juillet 2016

The concept of brain-heart interaction has been described in several brain injuries. Traumatic brain injury (TBI) may also lead to cardiac dysfunction but evidences are mainly based upon experimental and clinical retrospective studies. We conducted a prospective case-control study in a level I trauma center. Twenty consecutive adult patients with severe TBI were matched according to age and gender with twenty control patients. Control group included adult patients undergoing general anesthesia for peripheral trauma surgery. Conventional and Speckle Tracking Echocardiography (STE) was performed within the first 24 post-traumatic hours in the TBI group and PRE/PER-operative in the control group. Primary endpoint was left ventricle ejection fraction (LVEF) measured by the Simpson's method. Secondary endpoints included diastolic function and STE analysis. We found similar LVEF between the TBI group and the PER-operative control group (61% [56-76]) vs. 62% [52-70]). LV morphological parameters and systolic function were also similar between the two groups. Regarding diastolic function, isovolumic relaxation time was significantly higher in the TBI cohort (125s [84-178] versus 107s [83-141], $p=0.04$), suggesting subclinical diastolic dysfunction. Using STE parameters, we observed a trend toward higher strains in the TBI group but only apical circumferential strain and basal rotation reached statistical significance. STE-derived parameters of diastolic function tended to be lower in TBI patients. No systematic myocardial depression was found in a cohort of severe TBI patients. STE rather revealed correct adaptation of left systolic function, while diastolic function slightly impaired.

Key words: Trauma brain injury, myocardial function, echocardiography, speckle tracking, brain-heart interactions, cerebral cardiac syndrome