



HAL
open science

Impact de la survenue d'une lésion tertiaire sur le pronostic fonctionnel après un traumatisme crânien grave : étude longitudinale en imagerie par résonance magnétique (I.R.M)

Pierre Simeone

► **To cite this version:**

Pierre Simeone. Impact de la survenue d'une lésion tertiaire sur le pronostic fonctionnel après un traumatisme crânien grave : étude longitudinale en imagerie par résonance magnétique (I.R.M). Sciences du Vivant [q-bio]. 2018. dumas-02081266

HAL Id: dumas-02081266

<https://dumas.ccsd.cnrs.fr/dumas-02081266>

Submitted on 26 Apr 2022

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.

**Impact de la survenue d'une lésion tertiaire sur le pronostic fonctionnel
après un traumatisme crânien grave : étude longitudinale en imagerie
par résonance magnétique (I.R.M)**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 19 Octobre 2018

Par Monsieur Pierre SIMEONE

Né le 25 novembre 1988 à Aix-En-Provence (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' ANESTHÉSIE-RÉANIMATION

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur BRUDER Nicolas

Président

Monsieur le Professeur VELLY Lionel

Directeur

Monsieur le Professeur LEONE Marc

Assesseur

Monsieur le Professeur PUYBASSET Louis

Assesseur

Monsieur le Docteur MASSON Guillaume

Assesseur

**Impact de la survenue d'une lésion tertiaire sur le pronostic fonctionnel
après un traumatisme crânien grave : étude longitudinale en imagerie
par résonance magnétique (I.R.M)**

T H È S E

Présentée et publiquement soutenue devant

LA FACULTÉ DE MÉDECINE DE MARSEILLE

Le 19 Octobre 2018

Par Monsieur Pierre SIMEONE

Né le 25 novembre 1988 à Aix-En-Provence (13)

Pour obtenir le grade de Docteur en Médecine

D.E.S. d' ANESTHÉSIE-RÉANIMATION

Membres du Jury de la Thèse :

Monsieur le Professeur BRUDER Nicolas

Président

Monsieur le Professeur VELLY Lionel

Directeur

Monsieur le Professeur LEONE Marc

Assesseur

Monsieur le Professeur PUYBASSET Louis

Assesseur

Monsieur le Docteur MASSON Guillaume

Assesseur

AIX-MARSEILLE UNIVERSITE

Président : Yvon BERLAND

FACULTE DE MEDECINE

Doyen : Georges LEONETTI

Vice-Doyen aux Affaires Générales : Patrick DESSI
Vice-Doyen aux Professions Paramédicales : Philippe BERBIS

Asseseurs :

- * aux Etudes : Jean-Michel VITON
- * à la Recherche : Jean-Louis MEGE
- * aux Prospectives Hospitalo-Universitaires : Frédéric COLLART
- * aux Enseignements Hospitaliers : Patrick VILLANI
- * à l'Unité Mixte de Formation Continue en Santé : Fabrice BARLESI
- * pour le Secteur Nord : Stéphane BERDAH
- * aux centres hospitaliers non universitaires : Jean-Noël ARGENSON

Chargés de mission :

- * 1^{er} cycle : Jean-Marc DURAND et Marc BARTHET
- * 2^{ème} cycle : Marie-Aleth RICHARD
- * 3^{ème} cycle DES/DESC : Pierre-Edouard FOURNIER
- * Licences-Masters-Doctorat : Pascal ADALIAN
- * DU-DIU : Véronique VITTON
- * Stages Hospitaliers : Franck THUNY
- * Sciences Humaines et Sociales : Pierre LE COZ
- * Préparation à l'ECN : Aurélie DAUMAS
- * Démographie Médicale et Filiarisation : Roland SAMBUC
- * Relations Internationales : Philippe PAROLA
- * Etudiants : Arthur ESQUER

Chef des services généraux : * Déborah ROCCHICCIOLI

Chefs de service :

- * Communication : Laetitia DELOUIS
- * Examens : Caroline MOUTTET
- * Logistique : Joëlle FRAVEGA
- * Maintenance : Philippe KOCK
- * Scolarité : Christine GAUTHIER

DOYENS HONORAIRES

M. Yvon BERLAND
M. André ALI CHERIF
M. Jean-François PELLISSIER

PROFESSEURS HONORAIRES

MM	AGOSTINI Serge	MM	FIGARELLA Jacques
	ALDIGHIERI René		FONTES Michel
	ALESSANDRINI Pierre		FRANCOIS Georges
	ALLIEZ Bernard		FUENTES Pierre
	AQUARON Robert		GABRIEL Bernard
	ARGEME Maxime		GALINIER Louis
	ASSADOURIAN Robert		GALLAIS Hervé
	AUFFRAY Jean-Pierre		GAMERRE Marc
	AUTILLO-TOUATI Amapola		GARCIN Michel
	AZORIN Jean-Michel		GARNIER Jean-Marc
	BAILLE Yves		GAUTHIER André
	BARDOT Jacques		GERARD Raymond
	BARDOT André		GEROLAMI-SANTANDREA André
	BERARD Pierre		GIUDICELLI Roger
	BERGOIN Maurice		GIUDICELLI Sébastien
	BERNARD Dominique		GOUDARD Alain
	BERNARD Jean-Louis		GOUIN François
	BERNARD Pierre-Marie		GRISOLI François
	BERTRAND Edmond		GROULIER Pierre
	BISSET Jean-Pierre		HADIDA/SAYAG Jacqueline
	BLANC Bernard		HASSOUN Jacques
	BLANC Jean-Louis		HEIM Marc
	BOLLINI Gérard		HOUEL Jean
	BONGRAND Pierre		HUGUET Jean-François
	BONNEAU Henri		JAQUET Philippe
	BONNOIT Jean		JAMMES Yves
	BORY Michel		JOUBE Paulette
	BOTTA Alain		JUHAN Claude
	BOURGEADE Augustin		JUIN Pierre
	BOUVENOT Gilles		KAPHAN Gérard
	BOUYALA Jean-Marie		KASBARIAN Michel
	BREMOND Georges		KLEISBAUER Jean-Pierre
	BRICOT René		LACHARD Jean
	BRUNET Christian		LAFFARGUE Pierre
	BUREAU Henri		LAUGIER René
	CAMBOULIVES Jean		LEVY Samuel
	CANNONI Maurice		LOUCHET Edmond
	CARTOUZOU Guy		LOUIS René
			LUCIANI Jean-Marie
	CHAMLIAN Albert		MAGALON Guy
	CHARREL Michel		MAGNAN Jacques
	CHAUVEL Patrick		MALLAN- MANCINI Josette
	CHOUX Maurice		MALMEJAC Claude
	CIANFARANI François		MATTEI Jean François
	CLEMENT Robert		MERCIER Claude
	COMBALBERT André		METGE Paul
	CONTE-DEVOLX Bernard		MICHOTEY Georges
	CORRIOL Jacques		MILLET Yves
	COULANGE Christian		MIRANDA François
	DALMAS Henri		MONFORT Gérard
	DE MICO Philippe		MONGES André
	DELARQUE Alain		MONGIN Maurice
	DEVIN Robert		MONTIES Jean-Raoul
	DEVRED Philippe		NAZARIAN Serge
	DJIANE Pierre		NICOLI René
	DONNET Vincent		NOIRCLERC Michel
	DUCASSOU Jacques		OLMER Michel
	DUFOUR Michel		OREHEK Jean
	DUMON Henri		PAPY Jean-Jacques
	FARNARIER Georges		PAULIN Raymond
	FAVRE Roger		PELOUX Yves
	FIECHI Marius		PENAUD Antony

MM PENE Pierre
PIANA Lucien
PICAUD Robert
PIGNOL Fernand
POGGI Louis
POITOUT Dominique
PONCET Michel
POUGET Jean
PRIVAT Yvan
QUILICHINI Francis
RANQUE Jacques
RANQUE Philippe
RICHAUD Christian
ROCHAT Hervé
ROHNER Jean-Jacques
ROUX Hubert
ROUX Michel
RUFO Marcel
SAHEL José
SALAMON Georges
SALDUCCI Jacques
SAN MARCO Jean-Louis
SANKALE Marc
SARACCO Jacques
SARLES Jean-Claude
SASTRE Bernard
SCHIANO Alain
SCOTTO Jean-Claude
SEBAHOUN Gérard
SERMENT Gérard
SERRATRICE Georges
SOULAYROL René
STAHL André
TAMALET Jacques
TARANGER-CHARPIN Colette
THOMASSIN Jean-Marc
UNAL Daniel
VAGUE Philippe
VAGUE/JUHAN Irène
VANUXEM Paul
VERVLOET Daniel
VIALETTES Bernard
WEILLER Pierre-Jean

PROFESSEURS HONORIS CAUSA

1967

MM. les Professeurs
DADI (Italie)
CID DOS SANTOS (Portugal)

1974

MM. les Professeurs
MAC ILWAIN (Grande-Bretagne)
T.A. LAMBO (Suisse)

1975

MM. les Professeurs
O. SWENSON (U.S.A.)
Lord J.WALTON of DETCHANT (Grande-Bretagne)

1976

MM. les Professeurs
P. FRANCHIMONT (Belgique)
Z.J. BOWERS (U.S.A.)

1977

MM. les Professeurs
C. GAJDUSEK-Prix Nobel (U.S.A.)
C.GIBBS (U.S.A.)
J. DACIE (Grande-Bretagne)

1978

M. le Président
F. HOUPHOUET-BOIGNY (Côte d'Ivoire)

1980

MM. les Professeurs
A. MARGULIS (U.S.A.)
R.D. ADAMS (U.S.A.)

1981

MM. les Professeurs
H. RAPPAPORT (U.S.A.)
M. SCHOU (Danemark)
M. AMENT (U.S.A.)
Sir A. HUXLEY (Grande-Bretagne)
S. REFSUM (Norvège)

1982

M. le Professeur
W.H. HENDREN (U.S.A.)

1985

MM. les Professeurs
S. MASSRY (U.S.A.)
KLINSMANN (R.D.A.)

1986

MM. les Professeurs
E. MIHICH (U.S.A.)
T. MUNSAT (U.S.A.)
LIANA BOLIS (Suisse)
L.P. ROWLAND (U.S.A.)

1987

M. le Professeur
P.J. DYCK (U.S.A.)

1988

MM. les Professeurs
R. BERGUER (U.S.A.)
W.K. ENGEL (U.S.A.)
V. ASKANAS (U.S.A.)
J. WEHSTER KIRKLIN (U.S.A.)
A. DAVIGNON (Canada)
A. BETTARELLO (Brésil)

1989

M. le Professeur
P. MUSTACCHI (U.S.A.)

1990 MM. les Professeurs	J.G. MC LEOD (Australie) J. PORTER (U.S.A.)
1991 MM. les Professeurs	J. Edward MC DADE (U.S.A.) W. BURGDORFER (U.S.A.)
1992 MM. les Professeurs	H.G. SCHWARZACHER (Autriche) D. CARSON (U.S.A.) T. YAMAMURO (Japon)
1994 MM. les Professeurs	G. KARPATI (Canada) W.J. KOLFF (U.S.A.)
1995 MM. les Professeurs	D. WALKER (U.S.A.) M. MULLER (Suisse) V. BONOMINI (Italie)
1997 MM. les Professeurs	C. DINARELLO (U.S.A.) D. STULBERG (U.S.A.) A. MEIKLE DAVISON (Grande-Bretagne) P.I. BRANEMARK (Suède)
1998 MM. les Professeurs	O. JARDETSKY (U.S.A.)
1999 MM. les Professeurs	J. BOTELLA LLUSIA (Espagne) D. COLLEN (Belgique) S. DIMAURO (U. S. A.)
2000 MM. les Professeurs	D. SPIEGEL (U. S. A.) C. R. CONTI (U.S.A.)
2001 MM. les Professeurs	P-B. BENNET (U. S. A.) G. HUGUES (Grande Bretagne) J-J. O'CONNOR (Grande Bretagne)
2002 MM. les Professeurs	M. ABEDI (Canada) K. DAI (Chine)
2003 M. le Professeur Sir	T. MARRIE (Canada) G.K. RADDI (Grande Bretagne)
2004 M. le Professeur	M. DAKE (U.S.A.)
2005 M. le Professeur	L. CAVALLI-SFORZA (U.S.A.)
2006 M. le Professeur	A. R. CASTANEDA (U.S.A.)
2007 M. le Professeur	S. KAUFMANN (Allemagne)

EMERITAT

2008

M. le Professeur	LEVY Samuel	31/08/2011
Mme le Professeur	JUHAN-VAGUE Irène	31/08/2011
M. le Professeur	PONCET Michel	31/08/2011
M. le Professeur	KASBARIAN Michel	31/08/2011
M. le Professeur	ROBERTOUX Pierre	31/08/2011

2009

M. le Professeur	DJIANE Pierre	31/08/2011
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2012

2010

M. le Professeur	MAGNAN Jacques	31/12/2014
------------------	----------------	------------

2011

M. le Professeur	DI MARINO Vincent	31/08/2015
M. le Professeur	MARTIN Pierre	31/08/2015
M. le Professeur	METRAS Dominique	31/08/2015

2012

M. le Professeur	AUBANIAC Jean-Manuel	31/08/2015
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2015
M. le Professeur	CAMBOULIVES Jean	31/08/2015
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2015
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2015
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2015
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2015

2013

M. le Professeur	BRANCHEREAU Alain	31/08/2016
M. le Professeur	CARAYON Pierre	31/08/2016
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2016
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2016
M. le Professeur	HENRY Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	LE GUICHAOUA Marie-Roberte	31/08/2016
M. le Professeur	RUFO Marcel	31/08/2016
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2016

2014

M. le Professeur	FUENTES Pierre	31/08/2017
M. le Professeur	GAMERRE Marc	31/08/2017
M. le Professeur	MAGALON Guy	31/08/2017
M. le Professeur	PERAGUT Jean-Claude	31/08/2017
M. le Professeur	WEILLER Pierre-Jean	31/08/2017

2015

M. le Professeur	COULANGE Christian	31/08/2018
M. le Professeur	COURAND François	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2016
M. le Professeur	MATTEI Jean-François	31/08/2016
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2016
M. le Professeur	VERVLOET Daniel	31/08/2016

2016

M. le Professeur	BONGRAND Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2017
M. le Professeur	BRUNET Christian	31/08/2019
M. le Professeur	CAU Pierre	31/08/2019
M. le Professeur	COZZONE Patrick	31/08/2017
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2017
M. le Professeur	FONTES Michel	31/08/2019
M. le Professeur	JAMMES Yves	31/08/2019
M. le Professeur	NAZARIAN Serge	31/08/2019
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2017
M. le Professeur	POITOUT Dominique	31/08/2019
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2017
M. le Professeur	VIALETTES Bernard	31/08/2019

2017

M. le Professeur	ALESSANDRINI Pierre	31/08/2020
M. le Professeur	BOUVENOT Gilles	31/08/2018
M. le Professeur	CHAUVEL Patrick	31/08/2020
M. le Professeur	COZZONE Pierre	31/08/2018
M. le Professeur	DELMONT Jean	31/08/2018
M. le Professeur	FAVRE Roger	31/08/2018
M. le Professeur	OLIVER Charles	31/08/2018
M. le Professeur	SEBAHOUN Gérard	31/08/2018

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AGOSTINI FERRANDES Aubert	CHOSSEGROS Cyrille	GRIMAUD Jean-Charles
ALBANESE Jacques	<i>CLAVERIE Jean-Michel Surnombre</i>	GROB Jean-Jacques
ALIMI Yves	COLLART Frédéric	GUEDJ Eric
AMABILE Philippe	COSTELLO Régis	GUIEU Régis
AMBROSI Pierre	COURBIERE Blandine	GUIS Sandrine
ANDRE Nicolas	COWEN Didier	GUYE Maxime
ARGENSON Jean-Noël	CRAVELLO Ludovic	GUYOT Laurent
ASTOUL Philippe	CUISSET Thomas	GUYS Jean-Michel
ATTARIAN Shahram	CURVALE Georges	HABIB Gilbert
AUDOUIN Bertrand	DA FONSECA David	HARDWIGSEN Jean
AUQUIER Pascal	DAHAN-ALCARAZ Laetitia	HARLE Jean-Robert
AVIERINOS Jean-François	DANIEL Laurent	HOFFART Louis
AZULAY Jean-Philippe	DARMON Patrice	HOUVENAEGHEL Gilles
BAILLY Daniel	D'ERCOLE Claude	JACQUIER Alexis
BARLESI Fabrice	D'JOURNO Xavier	JOURDE-CHICHE Noémie
BARLIER-SETTI Anne	DEHARO Jean-Claude	JOUVE Jean-Luc
BARTHET Marc	DELPERO Jean-Robert	KAPLANSKI Gilles
BARTOLI Jean-Michel	DENIS Danièle	KARSENTY Gilles
BARTOLI Michel	<i>DESSEIN Alain Surnombre</i>	KERBAUL François
<i>BARTOLIN Robert Surnombre</i>	DESSI Patrick	KRAHN Martin
BARTOLOMEI Fabrice	DISDIER Patrick	LAFFORGUE Pierre
BASTIDE Cyrille	DODDOLI Christophe	LAGIER Jean-Christophe
BENSOUSSAN Laurent	DRANCOURT Michel	LAMBAUDIE Eric
BERBIS Philippe	DUBUS Jean-Christophe	LANCON Christophe
BERDAH Stéphane	DUFFAUD Florence	LA SCOLA Bernard
<i>BERLAND Yvon Surnombre</i>	DUFOUR Henry	LAUNAY Franck
BERNARD Jean-Paul	DURAND Jean-Marc	LAVIEILLE Jean-Pierre
BEROUD Christophe	DUSSOL Bertrand	LE CORROLLER Thomas
BERTUCCI François	<i>ENJALBERT Alain Surnombre</i>	<i>LE TREUT Yves-Patrice Surnombre</i>
BLAISE Didier	EUSEBIO Alexandre	LECHEVALLIER Eric
BLIN Olivier	FAKHRY Nicolas	LEGRE Régis
BLONDEL Benjamin	<i>FAUGERE Gérard Surnombre</i>	LEHUCHER-MICHEL Marie-Pascale
BONIN/GUILLAUME Sylvie	FELICIAN Olivier	LEONE Marc
BONELLO Laurent	FENOLLAR Florence	LEONETTI Georges
BONNET Jean-Louis	FIGARELLA/BRANGER Dominique	LEPIDI Hubert
BOTTA/FRIDLUND Danielle	FLECHER Xavier	LEVY Nicolas
BOUBLI Léon	FOURNIER Pierre-Edouard	MACE Loïc
BOYER Laurent	<i>FRANCES Yves Surnombre</i>	MAGNAN Pierre-Edouard
BREGEON Fabienne		<i>MARANINCHI Dominique Surnombre</i>
BRETELLE Florence	FUENTES Stéphane	<i>MARTIN Claude Surnombre</i>
BROUQUI Philippe	GABERT Jean	MATONTI Frédéric
BRUDER Nicolas	GAINNIER Marc	MEGE Jean-Louis
BRUE Thierry	GARCIA Stéphane	MERROT Thierry
BRUNET Philippe	GARIBOLDI Vlad	METZLER/GUILLEMAIN Catherine
BURTEY Stéphane	GAUDART Jean	MEYER/DUTOUR Anne
CARCOPINO-TUSOLI Xavier	GAUDY-MARQUESTE Caroline	MICCALEF/ROLL Joëlle
CASANOVA Dominique	GENTILE Stéphanie	MICHEL Fabrice
CASTINETTI Frédéric	GERBEAUX Patrick	MICHEL Gérard
CECCALDI Mathieu	GEROLAMI/SANTANDREA René	MICHELET Pierre
CHABOT Jean-Michel	GILBERT/ALESSI Marie-Christine	MILH Mathieu
CHAGNAUD Christophe	GIORGI Roch	MOAL Valérie
CHAMBOST Hervé	GIOVANNI Antoine	MONCLA Anne
CHAMPSAUR Pierre	GIRARD Nadine	MORANGE Pierre-Emmanuel
CHANEZ Pascal	GIRAUD/CHABROL Brigitte	MOULIN Guy
CHARAFFE-JAUFFRET Emmanuelle	GONCALVES Anthony	MOUTARDIER Vincent
CHARREL Rémi	GORINCOUR Guillaume	<i>MUNDLER Olivier Surnombre</i>
<i>CHARPIN Denis Surnombre</i>	GRANEL/REY Brigitte	NAUDIN Jean
CHAUMOITRE Kathia	GRANVAL Philippe	NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier
CHIARONI Jacques	GREILLIER Laurent	NICOLLAS Richard
CHINOT Olivier	<i>GRILLO Jean-Marie Surnombre</i>	OLIVE Daniel

OUAFIK L'Houcine
PAGANELLI Franck
PANUEL Michel
PAPAZIAN Laurent
PAROLA Philippe
PARRATTE Sébastien
PELISSIER-ALICOT Anne-Laure
PELLETIER Jean
PETIT Philippe
PHAM Thao
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique
PIQUET Philippe
PIRRO Nicolas
POINSO François
RACCAH Denis
RAOULT Didier
REGIS Jean
REYNAUD/GAUBERT Martine
REYNAUD Rachel
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth
RIDINGS Bernard Surnombre

ROCHE Pierre-Hugues
ROCH Antoine
ROCHWERGER Richard
ROLL Patrice
ROSSI Dominique
ROSSI Pascal
ROUDIER Jean
SALAS Sébastien
SAMBUC Roland Surnombre
SARLES Jacques
SARLES/PHILIP Nicole
SCAVARDA Didier
SCHLEINITZ Nicolas
SEBAG Frédéric
SEITZ Jean-François
SIELEZNEFF Igor
SIMON Nicolas
STEIN Andréas
TAIEB David
THIRION Xavier
THOMAS Pascal

THUNY Franck
TREBUCHON-DA FONSECA Agnès
TRIGLIA Jean-Michel
TROPIANO Patrick
TSIMARATOS Michel
TURRINI Olivier
VALERO René
VAROQUAUX Arthur Damien
VELLY Lionel
VEY Norbert
VIDAL Vincent
VIENS Patrice
VILLANI Patrick
VITON Jean-Michel
VITTON Véronique
VIEHWEGER Heide Elke
VIVIER Eric
XERRI Luc

PROFESSEUR DES UNIVERSITES

ADALIAN Pascal
AGHABABIAN Valérie
BELIN Pascal
CHABANNON Christian
CHABRIERE Eric
FERON François
LE COZ Pierre
LEVASSEUR Anthony
RANJEVA Jean-Philippe
SOBOL Hagay

PROFESSEUR CERTIFIE

BRANDENBURGER Chantal

PRAG

TANTI-HARDOUIN Nicolas

PROFESSEUR ASSOCIE DE MEDECINE GENERALE A MI-TEMPS

ADNOT Sébastien
FILIPPI Simon

PROFESSEUR ASSOCIE A TEMPS PARTIEL

BURKHART Gary

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ACHARD Vincent (<i>disponibilité</i>)	FABRE Alexandre	NINOVE Laetitia
ANGELAKIS Emmanouil	FOLETTI Jean- Marc	NOUGAIREDE Antoine
ATLAN Catherine (<i>disponibilité</i>)	FOUILLOUX Virginie	OLLIVIER Matthieu
BARTHELEMY Pierre	FROMNOT Julien	OUDIN Claire
BARTOLI Christophe	GABORIT Bénédicte	OVAERT Caroline
BEGE Thierry	GASTALDI Marguerite	PAULMYER/LACROIX Odile
BELIARD Sophie	GELSI/BOYER Véronique	PERRIN Jeanne
BERBIS Julie	GIUSIANO Bernard	RANQUE Stéphane
BERGE-LEFRANC Jean-Louis	GIUSIANO COURCAMBECK Sophie	REY Marc
BEYER-BERJOT Laura	GONZALEZ Jean-Michel	ROBERT Philippe
BIRNBAUM David	GOURIET Frédérique	SABATIER Renaud
BONINI Francesca	GRAILLON Thomas	SARI-MINODIER Irène
BOUCRAUT Joseph	GRISOLI Dominique	SARLON-BARTOLI Gabrielle
BOULAMERY Audrey	GUENOUN MEYSSIGNAC Daphné	SAVEANU Alexandru
BOULLU/CIOCCA Sandrine	GUIDON Catherine	SECQ Véronique
BUFFAT Christophe	HAUTIER/KRAHN Aurélie	TOGA Caroline
CAMILLERI Serge	HRAIECH Sami	TOGA Isabelle
CARRON Romain	KASPI-PEZZOLI Elise	TROUSSE Delphine
CASSAGNE Carole	L'OLLIVIER Coralie	TUCHTAN-TORRENTS Lucile
CHAUDET Hervé	LABIT-BOUVIER Corinne	VALLI Marc
COZE Carole	LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina	VELY Frédéric
DADOUN Frédéric (<i>disponibilité</i>)	LAGIER Aude (<i>disponibilité</i>)	VION-DURY Jean
DALES Jean-Philippe	LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude	ZATTARA/CANNONI Hélène
DAUMAS Aurélie	LEVY/MOZZICONACCI Annie	
DEGEORGES/VITTE Joëlle	LOOSVELD Marie	
DEL VOLGO/GORI Marie-José	MANCINI Julien	
DELLIAUX Stéphane	MARY Charles	
DESPLAT/JEGO Sophie	MASCAUX Céline	
DEVEZE Arnaud (<i>Disponibilité</i>)	MAUES DE PAULA André	
DUBOURG Grégory	MILLION Matthieu	
DUFOUR Jean-Charles	MOTTOLA GHIGO Giovanna	
EBBO Mikaël	NGUYEN PHONG Karine	

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

(mono-appartenants)

ABU ZAINEH Mohammad	DEGIOANNI/SALLE Anna	POGGI Marjorie
BARBACARU/PERLES T. A.	DESNUES Benoît	RUEL Jérôme
BERLAND/BENHAIM Caroline		STEINBERG Jean-Guillaume
BOUCAULT/GARROUSTE Françoise	MARANINCHI Marie	THOLLON Lionel
BOYER Sylvie	MERHEJ/CHAUVEAU Vicky	THIRION Sylvie
COLSON Sébastien	MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte	VERNA Emeline

MAITRE DE CONFERENCES DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

GENTILE Gaëtan

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES DE MEDECINE GENERALE à MI-TEMPS

BARGIER Jacques
BONNET Pierre-André
CALVET-MONTREDON Céline
GUIDA Pierre
JANCZEWSKI Aurélie

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à MI-TEMPS

REVIS Joana

MAITRE DE CONFERENCES ASSOCIE à TEMPS-PLEIN

TOMASINI Pascale

PROFESSEURS DES UNIVERSITES et MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS
PROFESSEURS ASSOCIES, MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES mono-appartenants

ANATOMIE 4201

CHAMPSAUR Pierre (PU-PH)
LE CORROLLER Thomas (PU-PH)
PIRRO Nicolas (PU-PH)

GUENOUN-MEYSSIGNAC Daphné (MCU-PH)
LAGIER Aude (MCU-PH) disponibilité

THOLLON Lionel (MCF) (60ème section)

ANATOMIE ET CYTOLOGIE PATHOLOGIQUES 4203

CHARAFE/JAUFFRET Emmanuelle (PU-PH)
DANIEL Laurent (PU-PH)
FIGARELLA/BRANGER Dominique (PU-PH)
GARCIA Stéphane (PU-PH)
XERRI Luc (PU-PH)

DALES Jean-Philippe (MCU-PH)
GIUSIANO COURCAMBECK Sophie (MCU PH)
LABIT/BOUVIER Corinne (MCU-PH)
MAUES DE PAULA André (MCU-PH)
SECQ Véronique (MCU-PH)

**ANESTHESIOLOGIE ET REANIMATION CHIRURGICALE ;
MEDECINE URGENCE 4801**

ALBANESE Jacques (PU-PH)
BRUDER Nicolas (PU-PH)
KERBAUL François (PU-PH)
LEONE Marc (PU-PH)
MARTIN Claude (PU-PH) Surnombre
MICHEL Fabrice (PU-PH)
MICHELET Pierre (PU-PH)
VELLY Lionel (PU-PH)

GUIDON Catherine (MCU-PH)

ANGLAIS 11

BRANDENBURGER Chantal (PRCE)

BURKHART Gary (PAST)

**BIOLOGIE ET MEDECINE DU DEVELOPPEMENT
ET DE LA REPRODUCTION ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5405**

METZLER/GUILLEMAIN Catherine (PU-PH)

PERRIN Jeanne (MCU-PH)

BIOPHYSIQUE ET MEDECINE NUCLEAIRE 4301

GUEDJ Eric (PU-PH)
GUYE Maxime (PU-PH)
MUNDLER Olivier (PU-PH) Surnombre
TAIEB David (PU-PH)

BELIN Pascal (PR) (69ème section)
RANJEVA Jean-Philippe (PR) (69ème section)

CAMMILLERI Serge (MCU-PH)
VION-DURY Jean (MCU-PH)

BARBACARU/PERLES Téodora Adriana (MCF) (69ème section)

**BIOSTATISTIQUES, INFORMATIQUE MEDICALE
ET TECHNOLOGIES DE COMMUNICATION 4604**

CLAVERIE Jean-Michel (PU-PH) Surnombre
GAUDART Jean (PU-PH)
GIORGI Roch (PU-PH)

CHAUDET Hervé (MCU-PH)
DUFOUR Jean-Charles (MCU-PH)

ANTHROPOLOGIE 20

ADALIAN Pascal (PR)

DEGIOANNI/SALLE Anna (MCF)
VERNA Emeline (MCF)

BACTERIOLOGIE-VIROLOGIE ; HYGIENE HOSPITALIERE 4501

CHARREL Rémi (PU PH)
DRANCOURT Michel (PU-PH)
FENOLLAR Florence (PU-PH)
FOURNIER Pierre-Edouard (PU-PH)
NICOLAS DE LAMBALLERIE Xavier (PU-PH)
LA SCOLA Bernard (PU-PH)
RAOULT Didier (PU-PH)

ANGELAKIS Emmanouil (MCU-PH)
DUBOURG Grégory (MCU-PH)
GOURIET Frédérique (MCU-PH)
NOUGAIREDE Antoine (MCU-PH)
NINOVE Laetitia (MCU-PH)

CHABRIERE Eric (PR) (64ème section)
LEVASSEUR Anthony (PR) (64ème section)
DESNUES Benoit (MCF) (65ème section)
MERHEJ/CHAUVEAU Vicky (MCF) (87ème section)

BIOCHIMIE ET BIOLOGIE MOLECULAIRE 4401

BARLIER/SETTI Anne (PU-PH)
ENJALBERT Alain (PU-PH) Surnombre
GABERT Jean (PU-PH)
GUIEU Régis (PU-PH)
OUAFIK L'Houcine (PU-PH)

BUFFAT Christophe (MCU-PH)
FROMNOT Julien (MCU-PH)
MOTTOLA GHIGO Giovanna (MCU-PH)
SAVEANU Alexandru (MCU-PH)

BIOLOGIE CELLULAIRE 4403

ROLL Patrice (PU-PH)

GASTALDI Marguerite (MCU-PH)
KASPI-PEZZOLI Elise (MCU-PH)
LEVY-MOZZICONNACCI Annie (MCU-PH)

CARDIOLOGIE 5102

AVIERINOS Jean-François (PU-PH)
BONELLO Laurent (PU PH)
BONNET Jean-Louis (PU-PH)
CUISSSET Thomas (PU-PH)
DEHARO Jean-Claude (PU-PH)
FRANCESCHI Frédéric (PU-PH)
HABIB Gilbert (PU-PH)
PAGANELLI Franck (PU-PH)
THUNY Franck (PU-PH)

CHIRURGIE DIGESTIVE 5202

BERDAH Stéphane (PU-PH)
HARDWIGSEN Jean (PU-PH)
LE TREUT Yves-Patrice (PU-PH) Surnombre
SIELEZNEFF Igor (PU-PH)

BEYER-BERJOT Laura (MCU-PH)

CHIRURGIE GENERALE 5302

GIUSIANO Bernard (MCU-PH)
MANCINI Julien (MCU-PH)

ABU ZAINEH Mohammad (MCF) (5ème section)
BOYER Sylvie (MCF) (5ème section)

CHIRURGIE ORTHOPEDIQUE ET TRAUMATOLOGIQUE 5002

ARGENSON Jean-Noël (PU-PH)
BLONDEL Benjamin (PU-PH)
CURVALE Georges (PU-PH)
FLECHER Xavier (PU-PH)
PARRATTE Sébastien (PU-PH)
ROCHWERGER Richard (PU-PH)
TROPIANO Patrick (PU-PH)

OLLIVIER Matthieu (MCU-PH)

CANCEROLOGIE ; RADIOTHERAPIE 4702

BERTUCCI François (PU-PH)
CHINOT Olivier (PU-PH)
COWEN Didier (PU-PH)
DUFFAUD Florence (PU-PH)
GONCALVES Anthony (PU-PH)
HOUVENAEGHEL Gilles (PU-PH)
LAMBAUDIE Eric (PU-PH)
MARANINCHI Dominique (PU-PH) *Surnombre*
SALAS Sébastien (PU-PH)
VIENS Patrice (PU-PH)

SABATIER Renaud (MCU-PH)

CHIRURGIE THORACIQUE ET CARDIOVASCULAIRE 5103

COLLART Frédéric (PU-PH)
D'JOURNO Xavier (PU-PH)
DODDOLI Christophe (PU-PH)
GARIBOLDI Vlad (PU-PH)
MACE Loïc (PU-PH)
THOMAS Pascal (PU-PH)

FOUILLOUX Virginie (MCU-PH)
GRISOLI Dominique (MCU-PH)
TROUSSE Delphine (MCU-PH)

CHIRURGIE VASCULAIRE ; MEDECINE VASCULAIRE 5104

ALIMI Yves (PU-PH)
AMABILE Philippe (PU-PH)
BARTOLI Michel (PU-PH)
MAGNAN Pierre-Edouard (PU-PH)
PIQUET Philippe (PU-PH)

SARLON-BARTOLI Gabrielle (MCU-PH)

HISTOLOGIE, EMBRYOLOGIE ET CYTOGENETIQUE 4202

GRILLO Jean-Marie (PU-PH) *Surnombre*
LEPIDI Hubert (PU-PH)

ACHARD Vincent (MCU-PH) *disponibilité*
PAULMYER/LACROIX Odile (MCU-PH)

DERMATOLOGIE - VENEREOLOGIE 5003

BERBIS Philippe (PU-PH)
GAUDY/MARQUESTE Caroline (PU-PH)
GROB Jean-Jacques (PU-PH)
RICHARD/LALLEMAND Marie-Aleth (PU-PH)

DUSI

COLSON Sébastien (MCF)

**ENDOCRINOLOGIE ,DIABETE ET MALADIES METABOLIQUES ;
GYNECOLOGIE MEDICALE 5404**

BRUE Thierry (PU-PH)
CASTINETTI Frédéric (PU-PH)

EPIDEMIOLOGIE, ECONOMIE DE LA SANTE ET PREVENTION 4601

AUQUIER Pascal (PU-PH)
BOYER Laurent (PU-PH)
CHABOT Jean-Michel (PU-PH)
GENTILE Stéphanie (PU-PH)
SAMBUC Roland (PU-PH) *Surnombre*
THIRION Xavier (PU-PH)

DELPERO Jean-Robert (PU-PH)
MOUTARDIER Vincent (PU-PH)
SEBAG Frédéric (PU-PH)
TURRINI Olivier (PU-PH)

BEGE Thierry (MCU-PH)
BIRNBAUM David (MCU-PH)

CHIRURGIE INFANTILE 5402

GUYSS Jean-Michel (PU-PH)
JOUVE Jean-Luc (PU-PH)
LAUNAY Franck (PU-PH)
MERRROT Thierry (PU-PH)
VIEHWEGER Heide Elke (PU-PH)

CHIRURGIE MAXILLO-FACIALE ET STOMATOLOGIE 5503

CHOSSEGROS Cyrille (PU-PH)
GUYOT Laurent (PU-PH)

FOLETTI Jean-Marc (MCU-PH)

CHIRURGIE PLASTIQUE,

RECONSTRUCTRICE ET ESTHETIQUE ; BRÛOLOGIE 5004

CASANOVA Dominique (PU-PH)
LEGRE Régis (PU-PH)

HAUTIER/KRAHN Aurélie (MCU-PH)

GASTROENTEROLOGIE ; HEPATOLOGIE ; ADDICTOLOGIE 5201

BARTHET Marc (PU-PH)
BERNARD Jean-Paul (PU-PH)
BOTTA-FRIDLUND Danielle (PU-PH)
DAHAN-ALCARAZ Laetitia (PU-PH)
GEROLAMI-SANTANDREA René (PU-PH)
GRANDVAL Philippe (PU-PH)
GRIMAUD Jean-Charles (PU-PH)
SEITZ Jean-François (PU-PH)
VITTON Véronique (PU-PH)

GONZALEZ Jean-Michel (MCU-PH)

GENETIQUE 4704

BEROUD Christophe (PU-PH)
KRAHN Martin (PU-PH)
LEVY Nicolas (PU-PH)
MONCLA Anne (PU-PH)
SARLES/PHILIP Nicole (PU-PH)

NGYUEN Karine (MCU-PH)
TOGA Caroline (MCU-PH)
ZATTARA/CANNONI Hélène (MCU-PH)

GYNECOLOGIE-OBSTETRIQUE ; GYNECOLOGIE MEDICALE 5403

AGOSTINI Aubert (PU-PH)
BOUBLI Léon (PU-PH)
BRETTELLE Florence (PU-PH)
CARCOPINO-TUSOLI Xavier (PU-PH)
COURBIERE Blandine (PU-PH)
CRAVELLO Ludovic (PU-PH)
D'ERCOLE Claude (PU-PH)

BERBIS Julie (MCU-PH)
LAGOUANELLE/SIMEONI Marie-Claude (MCU-PH)

MINVIELLE/DEVICTOR Bénédicte (MCF)(06ème section)
TANTI-HARDOUIN Nicolas (PRAG)

IMMUNOLOGIE 4703

KAPLANSKI Gilles (PU-PH)
MEGE Jean-Louis (PU-PH)
OLIVE Daniel (PU-PH)
VIVIER Eric (PU-PH)

FERON François (PR) (69ème section)

BOUCRAUT Joseph (MCU-PH)
DEGEORGES/VITTE Joëlle (MCU-PH)
DESPLAT/JEGO Sophie (MCU-PH)
ROBERT Philippe (MCU-PH)
VELY Frédéric (MCU-PH)

BOUCAULT/GARROUSTE Françoise (MCF) 65ème section)

MALADIES INFECTIEUSES ; MALADIES TROPICALES 4503

BROUQUI Philippe (PU-PH)
LAGIER Jean-Christophe (PU-PH)
PAROLA Philippe (PU-PH)
STEIN Andréas (PU-PH)

MILLION Matthieu (MCU-PH)

MEDECINE INTERNE ; GERIATRIE ET BIOLOGIE DU VIEILLISSEMENT ; MEDECINE GENERALE ; ADDICTOLOGIE 5301

BONIN/GUILLAUME Sylvie (PU-PH)
DISDIER Patrick (PU-PH)
DURAND Jean-Marc (PU-PH)
FRANCES Yves (PU-PH) Surnombre
GRANEL/REY Brigitte (PU-PH)
HARLE Jean-Robert (PU-PH)
ROSSI Pascal (PU-PH)
SCHLEINITZ Nicolas (PU-PH)

EBBO Mikael (MCU-PH)

GENTILE Gaëtan (MCF Méd. Gén. Temps plein)

ADNOT Sébastien (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)
FILIPPI Simon (PR associé Méd. Gén. à mi-temps)

BARGIER Jacques (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)
BONNET Pierre-André (MCF associé Méd. Gén à mi-temps)
CALVET-MONTREDON Céline (MCF associé Méd. Gén. à temps plein)
GUIDA Pierre (MCF associé Méd. Gén. à mi-temps)
JANCZEWSKI Aurélie (MCF associé Méd. Gén. À mi-temps)

NUTRITION 4404

DARMON Patrice (PU-PH)
RACCAH Denis (PU-PH)
VALERO René (PU-PH)

ATLAN Catherine (MCU-PH) disponibilité
BELIARD Sophie (MCU-PH)

MARANINCHI Marie (MCF) (66ème section)

ONCOLOGIE 65 (BIOLOGIE CELLULAIRE)

CHABANNON Christian (PR) (66ème section)
SOBOL Hagay (PR) (65ème section)

OPHTALMOLOGIE 5502

DENIS Danièle (PU-PH)
HOFFART Louis (PU-PH)
MATONTI Frédéric (PU-PH)
RIDINGS Bernard (PU-PH) Surnombre

HEMATOLOGIE ; TRANSFUSION 4701

BLAISE Didier (PU-PH)
COSTELLO Régis (PU-PH)
CHIARONI Jacques (PU-PH)
GILBERT/ALESSI Marie-Christine (PU-PH)
MORANGE Pierre-Emmanuel (PU-PH)
VEY Norbert (PU-PH)

GELSI/BOYER Véronique (MCU-PH)
LAFAGE/POCHITALOFF-HUVALE Marina (MCU-PH)
LOOSVELD Marie (MCU-PH)

POGGI Marjorie (MCF) (64ème section)

MEDECINE LEGALE ET DROIT DE LA SANTE 4603

LEONETTI Georges (PU-PH)
PELISSIER/ALICOT Anne-Laure (PU-PH)
PIERCECCHI/MARTI Marie-Dominique (PU-PH)

BARTOLI Christophe (MCU-PH)
TUCHANT-TORRENTS Lucile (MCU-PH)

BERLAND/BENHAIM Caroline (MCF) (1ère section)

MEDECINE PHYSIQUE ET DE READAPTATION 4905

BENSOUSSAN Laurent (PU-PH)
VITON Jean-Michel (PU-PH)

MEDECINE ET SANTE AU TRAVAIL 4602

LEHUCHER/MICHEL Marie-Pascale (PU-PH)

BERGE-LEFRANC Jean-Louis (MCU-PH)
SARI/MINODIER Irène (MCU-PH)

NEPHROLOGIE 5203

BERLAND Yvon (PU-PH) Surnombre
BRUNET Philippe (PU-PH)
BURTEY Stéphanne (PU-PH)
DUSSOL Bertrand (PU-PH)
JOURDE CHICHE Noémie (PU PH)
MOAL Valérie (PU-PH)

NEUROCHIRURGIE 4902

DUFOUR Henry (PU-PH)
FUENTES Stéphane (PU-PH)
REGIS Jean (PU-PH)
ROCHE Pierre-Hugues (PU-PH)
SCAVARDA Didier (PU-PH)

CARRON Romain (MCU PH)
GRAILLON Thomas (MCU PH)

NEUROLOGIE 4901

ATTARIAN Sharham (PU PH)
AUDOIN Bertrand (PU-PH)
AZULAY Jean-Philippe (PU-PH)
CECCALDI Mathieu (PU-PH)
EUSEBIO Alexandre (PU-PH)
FELICIAN Olivier (PU-PH)
PELLETIER Jean (PU-PH)

PEDOPSYCHIATRIE; ADDICTOLOGIE 4904

DA FONSECA David (PU-PH)
POINSO François (PU-PH)

OTO-RHINO-LARYNGOLOGIE 5501

DESSI Patrick (PU-PH)
FAKHRY Nicolas (PU-PH)
GIOVANNI Antoine (PU-PH)
LAVIEILLE Jean-Pierre (PU-PH)
NICOLLAS Richard (PU-PH)
TRIGLIA Jean-Michel (PU-PH)

DEVEZE Arnaud (MCU-PH) Disponibilité

REVIS Joana (MAST) (Orthophonie) (7ème Section)

PARASITOLOGIE ET MYCOLOGIE 4502

DESSEIN Alain (PU-PH) Surnombre

CASSAGNE Carole (MCU-PH)
L'OLLIVIER Coralie (MCU-PH)
MARY Charles (MCU-PH)
RANQUE Stéphane (MCU-PH)
TOGA Isabelle (MCU-PH)

PEDIATRIE 5401

ANDRE Nicolas (PU-PH)
CHAMBOST Hervé (PU-PH)
DUBUS Jean-Christophe (PU-PH)
GIRAUD/CHABROL Brigitte (PU-PH)
MICHEL Gérard (PU-PH)
MILH Mathieu (PU-PH)
REYNAUD Rachel (PU-PH)
SARLES Jacques (PU-PH)
TSIMARATOS Michel (PU-PH)

COZE Carole (MCU-PH)
FABRE Alexandre (MCU-PH)
OUDIN Claire (MCU-PH)
OVAERT Caroline (MCU-PH)

PSYCHIATRIE D'ADULTES ; ADDICTOLOGIE 4903

BAILLY Daniel (PU-PH)
LANCON Christophe (PU-PH)
NAUDIN Jean (PU-PH)

CHOLOGIE - PSYCHOLOGIE CLINIQUE, PSYCHOLOGIE SOCIALE 16

AGHABABIAN Valérie (PR)

RADIOLOGIE ET IMAGERIE MEDICALE 4302

BARTOLI Jean-Michel (PU-PH)
CHAGNAUD Christophe (PU-PH)
CHAUMOITRE Kathia (PU-PH)
GIRARD Nadine (PU-PH)
GORINCOUR Guillaume (PU-PH)
JACQUIER Alexis (PU-PH)
MOULIN Guy (PU-PH)
PANUEL Michel (PU-PH)
PETIT Philippe (PU-PH)
VAROQUAUX Arthur Damien (PU-PH)
VIDAL Vincent (PU-PH)

REANIMATION MEDICALE ; MEDECINE URGENCE 4802

GAINNIER Marc (PU-PH)
GERBEAUX Patrick (PU-PH)
PAPAZIAN Laurent (PU-PH)
ROCH Antoine (PU-PH)

HRAIECH Sami (MCU-PH)

RHUMATOLOGIE 5001

GUIS Sandrine (PU-PH)
LAFFORGUE Pierre (PU-PH)
PHAM Thao (PU-PH)
ROUDIER Jean (PU-PH)

**PHARMACOLOGIE FONDAMENTALE -
PHARMACOLOGIE CLINIQUE; ADDICTOLOGIE 4803**

BLIN Olivier (PU-PH)
FAUGERE Gérard (PU-PH) Surnombre
MICALLEF/ROLL Joëlle (PU-PH)
SIMON Nicolas (PU-PH)

BOULAMERY Audrey (MCU-PH)
VALLI Marc (MCU-PH)

PHILOSOPHIE 17

LE COZ Pierre (PR) (17ème section)

PHYSIOLOGIE 4402

BARTOLOMEI Fabrice (PU-PH)
BREGÉON Fabienne (PU-PH)
MEYER/DUTOUR Anne (PU-PH)
TREBUCHON/DA FONSECA Agnès (PU-PH)

BARTHELEMY Pierre (MCU-PH)
BONINI Francesca (MCU-PH)
BOULLU/CIOCCA Sandrine (MCU-PH)
DADOIN Frédéric (MCU-PH) (disponibilité)
DEL VOLGO/GORI Marie-José (MCU-PH)
DELLIAUX Stéphane (MCU-PH)
GABORIT Bénédicte (MCU-PH)
REY Marc (MCU-PH)

LIMERAT/BOUDOURESQUE Françoise (MCF) (40ème section) Retraite 1/5/2018
RUEL Jérôme (MCF) (69ème section)
STEINBERG Jean-Guillaume (MCF) (66ème section)
THIRION Sylvie (MCF) (66ème section)

PNEUMOLOGIE; ADDICTOLOGIE 5101

ASTOUL Philippe (PU-PH)
BARLESI Fabrice (PU-PH)
CHANEZ Pascal (PU-PH)
CHARPIN Denis (PU-PH) Surnombre
GREILLIER Laurent (PU-PH)
REYNAUD/GAUBERT Martine (PU-PH)

MASCAUX Céline (MCU-PH)

TOMASINI Pascale (Maitre de conférences associé des universités)

THERAPEUTIQUE; MEDECINE D'URGENCE; ADDICTOLOGIE 4804

AMBROSI Pierre (PU-PH)
BARTOLIN Robert (PU-PH) Surnombre
VILLANI Patrick (PU-PH)

DAUMAS Aurélie (MCU-PH)

UROLOGIE 5204

BASTIDE Cyrille (PU-PH)
KARSENTY Gilles (PU-PH)
LECHEVALLIER Eric (PU-PH)
ROSSI Dominique (PU-PH)

SOMMAIRE

Résumé.....	2
1. Introduction.....	3
2. Matériels et méthodes.....	6
2.1. Conception de l'étude.....	6
2.2. Participants.....	6
2.3. Collecte de données et résultats.....	7
2.4. Acquisition des données IRM.....	7
2.5. Mesures IRM volumétriques longitudinales.....	8
2.6. Analyse longitudinale DTI.....	9
2.7. Critères de Jugements.....	10
2.8. Analyse Statistique.....	11
3. Résultats.....	13
3.1. Caractéristiques cliniques de la population.....	13
3.2. Évaluation volumétrique et épaisseur corticale à l'IRM anatomique.....	18
3.3 Evaluation de l'intégrité de la substance blanche par DTI.....	23
3.4. Classification du pronostic neurologique par DTI.....	23
4. Discussion.....	27
5. Conclusion.....	35
6. Références.....	36
7. Annexes.....	41

RESUME

Objectif : le Traumatisme Crânien (TC) ne semble pas être une pathologie dont la lésion évolue de manière monophasique. Dernièrement, plusieurs travaux ont émis l'hypothèse que des phénomènes neurodégénératifs pourraient jouer un rôle sur le pronostic à long terme. L'objectif de cette étude était d'évaluer longitudinalement chez les TC graves la survenue de lésions tertiaires par l'étude de l'évolution des volumes de substance blanche et de substance grise en imagerie par résonance magnétique (IRM) anatomique ainsi que l'intégrité de la substance blanche évaluée par Tenseur de Diffusion (DTI).

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude de cohorte observationnelle portant sur des patients de réanimation avec un traumatisme crânien grave (TCG) et troubles de la conscience prolongés d'au moins 7 jours. Les patients comportaient un suivi clinique et d'imagerie par IRM en phase subaiguë et chronique.

Résultats : Entre octobre 2006 et avril 2013, 22 TCG (30±13 ans) et 11 volontaires sains (VS; 42±6 ans) ont été suivis longitudinalement. Les TCG ont eu une IRM pendant leur séjour en soins critique (21±8 jours après le traumatisme) puis une seconde plusieurs années après à la phase chronique (médiane 64±16 mois après le traumatisme) le jour d'une évaluation neuropsychologique. Le Glasgow Outcome Scale étendu (GOSE) a été utilisé pour classer les TC en "bonne" évolution (GOSE6-7 ; n=10) et évolution "intermédiaire" (GOSE3-5 ; n=12). Sur l'IRM de suivi, les TC graves présentaient une réduction volumétrique significative de substance blanche (-11,4% [-5,8 ; -14,6] ; p<0,001) et des noyaux gris centraux (-17,1% [-10,6 ; -20,5] ; p<0,001). Plus précisément, les GOSE3-5 présentaient une plus grande atrophie avec le temps que le GOSE6-7 au niveau du tronc cérébral (-14,1% [-8,2 ; -24,5] vs (-7,1% [-1,2 ; -11,9] ; p<0,001), l'hippocampe droit (-13,4% [-5,9 ; -17,6] vs -4,8% [-0,1 ; -9,3]; p<0,001) et le pédoncule cérébral gauche (-18,7% [-5,0 ; -41,8] vs -4,6% [-9,1 ; 5,2]; p=0,03). Ces lésions étaient associées à un profil spécifique en DTI avec une FA plus faible et une MD, AD, RD plus élevées. Le modèle de pronostication obtenue avec la MD en phase subaiguë montre une bonne performance pronostique pour la prédiction de l'évolution neurologique (surface sous la courbe ROC 0,98, (IC95% 0,88-1,00) avec une sensibilité de 95% (IC95% 92-99) et une spécificité de 99 % (IC95% 97-100)).

Conclusion : Nous avons observé à distance du traumatisme crânien la survenue d'une importante atrophie de la substance blanche et des noyaux gris centraux qui respectait néanmoins le cortex cérébral, avec un effet plus important sur certaines structures en fonction de l'évolution neurologique. À la phase subaiguë, les lésions étaient associées à un profil spécifique en DTI qui pouvait être utilisé pour prédire le devenir neurologique des patients.

1. Introduction

Le traumatisme crânien (TC) est une affection neurologique dont l'incidence est plus importante que l'épilepsie, les accidents vasculaires cérébraux ou les tumeurs chez les jeunes hommes adultes. Cette affection constitue une cause majeure de mortalité et de morbidité dans le monde, en particulier dans cette sous-population.¹⁻³ Lors de la phase initiale, l'évaluation de la gravité se fait par l'évaluation clinique et la réalisation d'examens d'imagerie, tels que le scanner cérébral ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM) qui vont guider dans un second temps la thérapeutique et les soins initiaux.⁴ Ainsi, Les patients les plus sévères nécessiteront pour la plupart des soins en réanimation pour leur prise en charge médicale. Après leur sortie de l'hôpital, les patients ayant subi un TC peuvent présenter des incapacités physiques, cognitives et psychologiques allant jusqu'à 80% pour les patients ayant présentés un TC grave (TCG).⁵ Ces handicaps entravent grandement le retour à une activité professionnelle avec pour conséquences des coûts extrêmement importants pour les institutions de santé et un impact socio-économique majeur.^{5,6}

De plus, le TC ne semble pas être une pathologie dont la lésion évolue de manière monophasique. Malgré la complexité et l'hétérogénéité des lésions initiales,⁷⁻⁹ des mécanismes neurodégénératifs ont été mis en évidence et pourraient se produire à distance de la phase initiale sous la forme d'une entité physiopathologique appelée "lésion tertiaire". Au cours des dernières décennies, ce phénomène dégénératif a été étudié par un certain nombre d'études et pourrait jouer un rôle sur le pronostic fonctionnel à long terme.¹⁰⁻²⁰ Cependant, les voies physiopathologiques sont mal comprises et n'ont pas été encore clairement mis en évidence. Ces mécanismes sembleraient présenter des similitudes avec les maladies inflammatoires et

neurodégénératives à type de démence et montrent également des phénomènes anatomo-pathologiques de dégénérescence Wallérienne, d'activation microgliale, de phosphorylation des protéines tau et de stress oxydatif.²¹ La distinction de ces maladies reste difficile à établir car malgré de grandes similitudes cliniques, radiologiques et anatomo-pathologiques, la maladie d'Alzheimer, l'inflammation cérébrale traumatique chronique et l'encéphalopathie traumatique chronique ne sont pas classées de la même façon et dans les mêmes catégories nosologiques.²¹ Le dénominateur commun de toutes ses maladies est la survenue d'un processus neurodégénératif avec une atrophie cérébrale diffuse objectivée dans de nombreux travaux. Celle-ci reste le meilleur indicateur de l'apparition de lésions tertiaires et pourrait jouer un rôle dans le devenir et le pronostic neurologique des TCG.

Au cours des dernières années, plusieurs travaux à partir de résultats IRM ont permis d'apporter des données importantes avec l'avantage d'étudier le cerveau des patients de façon non invasive. La plupart d'entre eux sont des travaux qui emploient une méthodologie avec une approche transversale dont l'acquisition par IRM est réalisée quelques mois après la lésion initiale, sans suivi longitudinal des patients. Cependant, certains d'entre eux mettent en évidence des relations entre les caractéristiques de ces lésions et les résultats neurologiques et fonctionnels des patients.^{12-14,22} Peu d'entre eux ont réalisé un suivi longitudinal des patients, celui-ci ne dépassant jamais deux ans lorsqu'il est présent, en particulier pour le TCG qui présente une sous-population très spécifique de la réanimation. De plus, l'IRM multimodale et l'association de l'imagerie volumétrique avec de l'imagerie par tenseur de diffusion (DTI) sont rarement réalisées.²³

Le DTI est un outil IRM récent dont le principe est d'étudier la diffusion des molécules d'eau contraintes par l'organisation microstructurale des tissus. Ceci présente un intérêt tout particulier pour évaluer l'intégrité de la substance blanche du cerveau notamment pour caractériser les atteintes d'une maladie neurologique donnée.²⁴ Depuis plusieurs années, plusieurs méthodes automatisées ont été validées et sont largement utilisées pour mesurer le changement volumétrique du cerveau au fil du temps. Cette technique présente un réel avantage pour permettre d'étudier plus précisément et de manière systématisée quelles parties du cerveau pourrait être touchées lorsqu'une maladie neurodégénérative est suspectée. Ce type de méthode maintenant très largement utilisée, se révèle être rapide, robuste et reproductible.²⁵ Cependant, les distorsions régionales de la forme et de l'intensité du cerveau causées par des lésions focales et diffuses en cas de TCG entraînent souvent l'échec du processus de traitement et de segmentation des tissus. Ainsi, la plupart des études portent sur des TC légers et modérés en raison de ce problème technique, qui nécessite souvent une intervention manuelle longue et fastidieuse pour délimiter les volumes de régions cérébrales.²⁶

Cette étude prospective a été conçue pour évaluer longitudinalement chez les TCG la survenue de lésions tertiaires par l'étude de l'évolution des volumes de substance blanche et de substance grise ainsi que l'intégrité de la substance blanche évaluée par DTI à partir de l'IRM entre la phase subaiguë et chronique. La deuxième partie de l'étude consistait à évaluer la performance pronostique du DTI à la phase subaiguë en fonction de l'évolution neurologique.

2. Matériels et méthodes

2.1. Conception de l'étude

Cette étude observationnelle prospective faisait partie d'un essai clinique plus vaste appelé MRI-COMA (Multimodal Resonance Imaging for Outcome Prediction on Coma Patients ; NCT00577954).²⁷ Les volontaires sains (VS) et les patients victimes d'un TCG ont été recrutés entre Octobre 2006 et Avril 2013. Après approbation du comité de protection des personnes (CPP XI ; numéro d'autorisation : 1934708), les TCG ont été rappelés entre Avril 2013 et Septembre 2016 afin d'être suivis longitudinalement à l'hôpital universitaire de la Pitié-Salpêtrière. Conformément à la législation française, les patients et leurs proches ont été informés de l'inclusion initiale dans la base de données Suivi Long Terme (SLT) et le consentement éclairé des participants ou de leurs représentants légaux a été obtenu avant les évaluations réalisées lors du suivi. Nous avons également obtenu directement le consentement éclairé écrit des volontaires sains.

2.2. Participants

Les TCG étaient éligibles dès lors qu'ils présentaient un trouble de la conscience (défini comme une incapacité à répondre à des ordres simples sans sédation) ayant persisté au moins sept jours après la lésion initiale. Tous les critères d'inclusion et d'exclusion sont résumés en annexe.

2.3. Collecte de données et résultats

Les données démographiques avant le TCG (âge, sexe, latéralisation, années de scolarité,...) et les données relatives à la gravité des lésions²⁸⁻³³ étaient recueillies lors du séjour en réanimation. Plusieurs années après, le patient et/ou sa famille étaient

contactés par téléphone afin programmer un bilan neuropsychologue (2-3 heures d'entretien). L'évaluation du devenir neurologique se faisait selon l'échelle de "Glasgow Outcome Scale Extended"³⁴ (GOSE; Annexe, fichier additionnel 1). Cette échelle nous a permis de stratifier les patients en deux groupes en fonction de leur récupération : "bonne" évolution neurologique (GOSE 6-8) et évolution neurologique "intermédiaire" (GOSE 3-5). L'évaluation neuropsychologique faisait appel à une batterie de tests neuropsychologiques qui avait pour but d'évaluer la mémoire épisodique, les fonctions exécutives, la mémoire de travail et les capacités attentionnelles exprimées en z-score (Annexe, fichier additionnel 2). Cette évaluation recherchait également l'existence de handicaps physiques ou psychologiques, ainsi que la nécessité de recours à des services de réadaptation ou d'une assistance paramédicale.

2.4. Acquisition des données IRM

Les TCG inclus ont bénéficié d'un suivi longitudinal avec plusieurs IRM sériées dont au moins : une première lors de la phase subaiguë pendant le séjour en réanimation et une, plusieurs années après le traumatisme lors de la phase chronique, le jour de l'évaluation neuropsychologique finale. Lors de chaque acquisition les participants ont été placés dans une position standardisée lors du passage à l'IRM afin d'obtenir une reproductibilité élevée entre les participants et les acquisitions réalisées entre les différentes phases temporelles. Chaque IRM comportait : une séquence structurale pondérée en T1 avec inversion de récupération (IR-FSPGR) en 3 dimensions (taille de voxel $1,1 \times 1,1 \times 1,2 \text{ mm}^3$), une séquence de type "Fluid Attenuated Inversion Recovery" (FLAIR), une séquence d'angiographie en susceptibilité magnétique (SWAN) et une séquence DTI. Les paramètres précis de chaque séquence sont listés en fonction de la machine dans l'annexe (tableau S1).

2.5. Mesures IRM volumétriques longitudinales

Le post-traitement et la segmentation du cerveau étaient réalisés sur un cluster informatique (Linux 64 bits - 256 cœurs). Toutes les images en 3D-T1 étaient débruitées à l'aide du filtre de traitement d'image à voisinages adaptatifs généraux (boîte à outil CAT12 du logiciel SPM <https://www.fil.ion.ucl.ac.uk/spm/software/>, version 12 ; *Spatially Adaptive Non-Local Means filter*).³⁵ Par la suite, les 3D-T1 étaient analysés longitudinalement grâce à une option implémentée dans le logiciel FreeSurfer (<http://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>, version 6.0).^{36,37} Dans un premier temps, toutes les IRM réalisées lors de la phase subaiguë (IRM de référence) et lors de la phase chronique (IRM de suivi) étaient traitées en utilisant le pipeline informatique "*recon-all*" du logiciel FreeSurfer avec les paramètres par défaut. Après segmentation automatisée de tous les sujets, les volumes étaient visuellement inspectés afin de déceler d'éventuelles erreurs de segmentation. Les contusions étaient automatiquement segmentées à partir des images FLAIR à l'aide d'une méthodologie utilisant la classification k du plus proche voisin en fonction du type de tissu.³⁸ Les hématomes étaient dessinés manuellement en utilisant l'interface Freeview (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/fswiki/UpdateFreeview>). Les hématomes et les contusions étaient ensuite concaténés afin de calculer le volume de la lésion primaire sur le cerveau entier. Selon la méthode longitudinale utilisée dans l'option de FreeSurfer, un volume moyen intra-sujet (template) a été généré à partir de toutes les acquisitions IRM réalisées chez le sujet. Puis, chaque IRM a été re-analysé longitudinalement à partir de ce volume moyen afin d'obtenir la segmentation définitive. Ces étapes sont résumées dans l'annexe, figure S1.

L'épaisseur corticale locale étaient également calculée à partir de la distance la plus courte entre la surface corticale externe et la limite entre la substance blanche et grise. Cette étude intégrait une régression logistique utilisant le modèle linéaire général (GLM) intégrant comme covariables l'âge des sujets, le modèle de l'IRM et le délai entre les deux acquisitions.

2.6. Analyse longitudinale DTI

Afin d'évaluer l'intégrité de la substance blanche, les données de DTI étaient prétraitées comme décrit précédemment.³⁵ Le logiciel FSL (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki/>, version 5.0) était utilisé afin de prendre en compte la correction des mouvements et des courants de Foucault sur les images de diffusion. Les cartes de Fraction d'Anisotropie (FA), Diffusion Moyenne (MD), Diffusion Radiale (RD) et Diffusion Axiale (AD)³⁹ étaient calculées à partir du modèle de tenseur de diffusion à l'aide de l'algorithme DTIFIT de FSL.⁴⁰ Ensuite, après coregistration linéaire et non linéaire des cartes de DTI sur le 3D-T1 avec l'outil NiftyREG (cmictig.cs.ucl.ac.uk/research/software/22-niftyreg), les paramètres DTI étaient mesurés dans les 75 régions d'intérêts de matière blanche segmentées dans l'atlas Desikan de FreeSurfer et dans les 48 régions d'intérêts de matière blanche axiale segmentées dans l'atlas JHU-ICBM.^{41,42} La liste détaillée des régions d'intérêts analysées est fournie dans l'annexe (fichier additionnel 3). Afin de réduire la variabilité entre les acquisitions IRM¹⁹ et de permettre une comparaison directe d'une acquisition à l'autre, les paramètres DTI d'un sujet donné étaient normalisés à l'aide des acquisitions IRM obtenues chez des volontaires sains sur la même machine et avec le même protocole IRM que le sujet étudié (Annexe, tableau S2), ce qui a conduit à :

$$FA = \frac{FA}{\sum_{i=1}^{N_{VS}}(FA)_i} ; MD = \frac{MD}{\sum_{i=1}^{N_{VS}}(MD)_i} ; RD = \frac{RD}{\sum_{i=1}^{N_{VS}}(RD)_i} ; \text{ and } AD = \frac{AD}{\sum_{i=1}^{N_{VS}}(AD)_i}$$

Où N_{VS} représente le nombre de volontaires sains acquis avec le même protocole IRM et sur la même machine que le sujet étudié. Les résultats sont exprimés en pourcentage de la valeur des témoins.

2.7. Critères de Jugements

Le critère de jugement principal était la variation en pourcentage du volume (ΔV) calculé comme suit : $100 \times (\Delta V \div V^{\text{Phase subaiguë}})$. Tous les volumes étaient corrigés en estimant le volume intracrânien total (eTIV) à partir de la sommation des volumes de matière grise, de matière blanche et de liquide céphalo-rachidien afin de prendre en compte une variabilité inter-sujet due à la taille du crâne.⁴³

Nous avons également étudié la corrélation entre les cartes normalisées de FA, MD, RD et AD obtenues à la phase subaiguë et la variation volumétrique observée lors du suivi.

Nous avons également utilisé une approche de classification avec des machines à vecteurs de support ou séparateurs à vaste marge (SVM) dans le but de prédire la survenue d'un pronostic neurologique intermédiaire en utilisant ces cartes normalisées de DTI à la phase subaiguë.

2.8. Analyse Statistique

Les données ont été testées pour déterminer la normalité de leur distribution (test de Shapiro-Wilk) et sont présentées sous forme de moyenne \pm écart-type ou médiane [25^e-75^e quartiles] pour les variables continues, selon leur distribution. Les variables catégorielles sont présentées en n (%). Les comparaisons entre les groupes

selon le résultat à la phase chronique ont été effectuées au moyen du test de Fisher, du test-t de Student pairé ou du test de Wilcoxon non paramétrique, également selon leur distribution. Les valeurs de p ont été corrigées pour tenir compte des comparaisons multiples par une méthode de type FDR (False Discovery Rate). Les épaisseurs corticales ont été exprimées en z-score définie comme l'écart à la moyenne en déviation standard. Les corrélations ont été étudiées après un test de corrélation de Pearson (R^2). Afin de comparer l'ampleur des différences entre les groupes en ce qui concerne le taux d'atrophie, les valeurs de l'effet ont été calculées pour les régions d'intérêt présentant des taux d'atrophie plus élevés sur la base des comparaisons post hoc. L'ampleur de l'effet a été mesurée à l'aide de la méthode Cohen d.⁴⁴ La pertinence clinique de ces calculs de l'ampleur de l'effet a été évaluée par des calculs de puissance afin de déterminer la taille de l'échantillon nécessaire pour un essai clinique théorique qui aurait utilisé les zones d'intérêt ayant l'ampleur de l'effet la plus importante. Des estimations de la taille de l'échantillon nécessaire pour détecter un effet de traitement de 25 % ont été ainsi effectuées. Tous les calculs ont tenu compte de l'hypothèse selon laquelle un essai clinique devrait avoir une puissance de 80 % pour détecter un effet thérapeutique, avec un seuil de signification bilatéral de 5 %. L'approche de classification du SVM s'est déroulée comme suit : Dans un espace N-dimensionnel correspondant aux N caractéristiques d'intérêt, l'objectif est de trouver un hyperplan optimal qui sépare le plus les deux groupes. L'équation de cet hyperplan fournit des coefficients de pondération qui peuvent être visualisés. La méthode repose sur deux paramètres de régularisation que nous avons optimisés par une recherche exhaustive et en sélectionnant le score de la meilleure aire sous la courbe (AUC) par une validation croisée de la répartition aléatoire. Enfin, pour éviter le surapprentissage lié à la multi-

dimensionnalisé, une étape de sélection de caractéristiques univariées a été effectuée pour obtenir un nombre optimal de caractéristiques concernant le score AUC, la sensibilité et la spécificité. Des analyses des caractéristiques de la fonction d'efficacité du récepteur (courbe ROC) ont été effectuées pour prédire le pronostic neurologique. Tous ces paramètres ont été exprimés avec des intervalles de confiance (IC). La significativité a été définie pour un $p < 0,05$. Toutes les statistiques ont été réalisées à l'aide de JMP®, version 13.0 (SAS Institute Inc., Cary, NC, USA) sauf pour l'implémentation SVM réalisée par Scikit-learn.⁴⁵

3. Résultats

3.1. Caractéristiques cliniques de la population

Sur les 182 patients avec un TCG ayant bénéficiés d'une IRM sur la première période d'étude (Figure 1) 22 TCG (30 ± 13 ans) et 11 VS (42 ± 6 ans) ont été analysées ; 10 TCG (45 %) ont présenté une bonne évolution neurologique (GOSE 6-8) et 12 (55 %) une évolution neurologique intermédiaire (GOSE 3-5). Concernant les caractéristiques démographiques cliniques et radiologiques (Tableau 1) relevées lors de la prise en charge initiale, il n'y avait pas de différence significative entre les GOSE 6-8 et les GOSE 3-5. Les cartographies lésionnelles (régions en hypersignal FLAIR) sont présentées sur la figure 2 pour les GOSE 6-8 et les GOSE 3-5.

Lors du suivi, les patients GOSE 3-5 ont présenté par rapport aux patients GOSE 6-8 une incidence significativement plus élevée d'amnésie post-traumatique (66% vs 15% ; $p=0,04$), étaient significativement plus souvent suivis en rééducation (43% vs 6% ; $p=0,008$), avaient significativement moins de postes professionnels aménagés (11% vs 63% ; $p=0,02$) et étaient significativement plus inaptes à la conduite (33% vs 86% ; $p=0,02$) (Tableau 2). Lors de l'évaluation neuropsychologique à long terme, les GOSE 3-5 avaient par rapport aux GOSE 6-8 un score de mémoire épisodique (z-score : $-4,4 \pm 2,2$ vs $-0,3 \pm 1,3$; $p < 0,001$) et de fonctions exécutives (z-score : $-5,7 \pm 3,2$ vs $-1,8 \pm 2,3$; $p=0,01$) significativement plus bas. Aucune différence n'a été retrouvée entre les deux groupes concernant les scores de capacités attentionnelles et de mémoire de travail.

Figure 1 : Diagramme CONSORT (Flow-chart) de la cohorte des Traumatisés Crâniens Graves. Évaluation, analyse et suivi des patients de l'étude MRI-COMA et Suivi Long Terme (SLT).

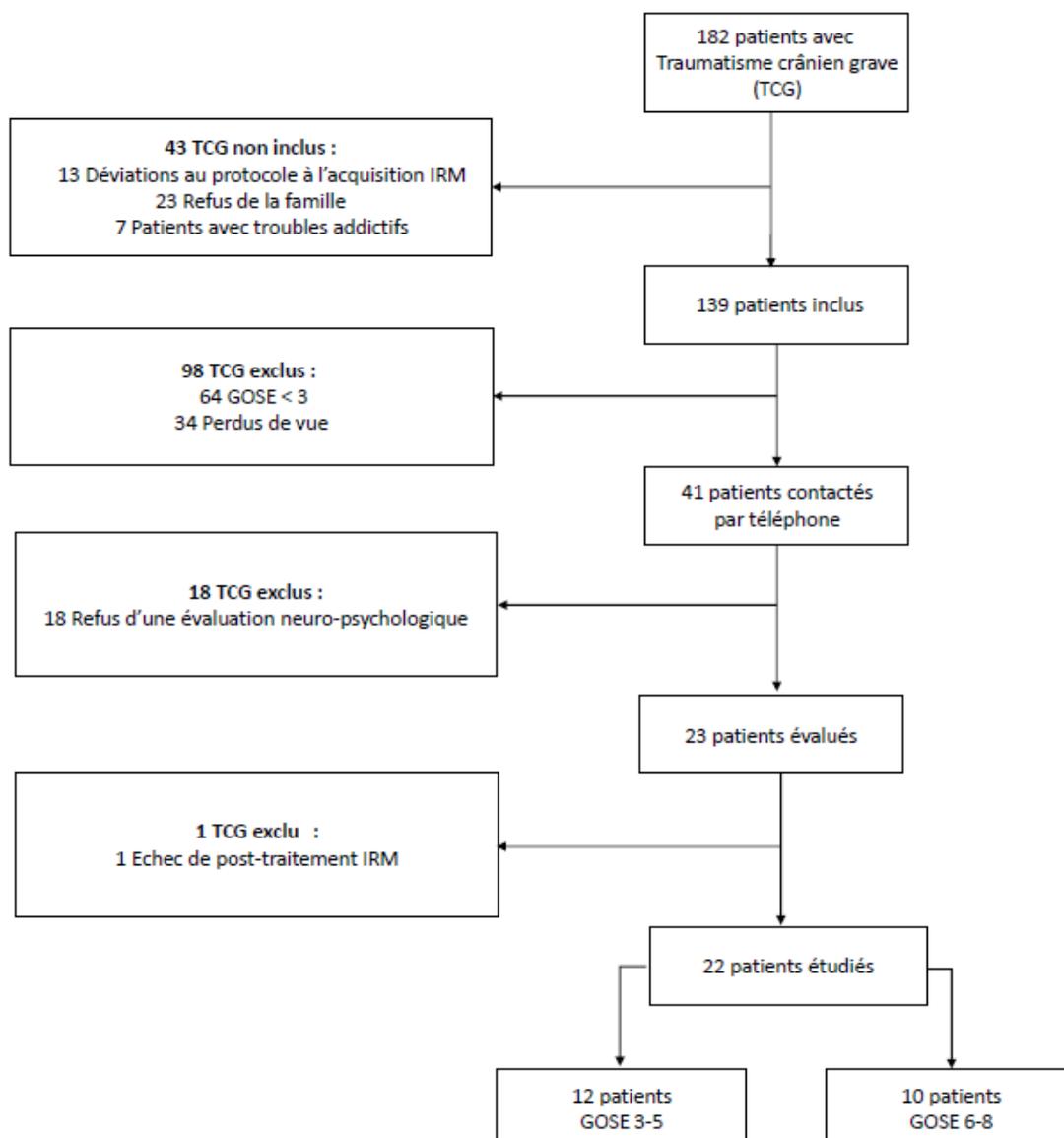


Tableau 1. Caractéristiques démographiques cliniques et radiologiques de la cohorte à la phase subaiguë. Données des Traumatisés Crâniens Graves (TCG) et en fonction de l'évolution neurologique bonne (GOSE6-8) ou intermédiaire (GOSE3-5).

Paramètres	TCG (n=22)	GOSE 3-5 (n=12)	GOSE 6-8 (n=10)	Valeurs p †
<i>Présentation clinique à la phase subaiguë</i>				
Genre (masculin), n (%)	19 (86)	10 (83)	9 (90)	0,65
Age (en années)	30±13	32±15	28±10	0,44
Latéralisation, droitier, n (%)	16 (73)	10 (84)	6 (60)	0,86
Statut éducationnel*	6 (5-7)	5 (4-7)	6 (5-7)	0,60
<i>Cause du TC, n (%)</i>				
Agression	2 (9)	1 (8)	1 (10)	0,89
Accident de la voie publique	15 (69)	8 (66)	7 (70)	0,86
Chute	5 (22)	3 (25)	2 (20)	0,77
Score de Glasgow à l'admission	6 [3-10]	5 [3-7]	7 [3-12]	0,37
Score de Glasgow le plus bas pendant le séjour	5 [3-7]	5 [3-6]	4 [3-8]	0,95
Score de Glasgow au premier IRM	7 [5-10]	7 [5-10]	8 [3-10]	0,65
Jours avec sédation	13±6	12±6	14±6	0,55
Durée du coma (en jours)	25 [14-33]	31 [15-36]	16 [14-25]	0,17
Crises myocloniques durant le séjour	2 (11)	2 (20)	0 (0)	0,11
<i>Scanner cérébral initial</i>				
Grade Marshall sur le premier scanner	2 (2-3)	2 (2-5)	2 (2-2)	0,16
<i>Localisation de la lésion, n (%)</i>				
Hémisphère gauche	3 (14)	3 (25)	1 (10)	0,35
Hémisphère droit	4 (18)	1 (8)	2 (20)	0,42
Bilatérale	15 (68)	8 (66)	7 (70)	0,86
Lésion du cervelet	2 (11)	1 (10)	1 (12,5)	0,86
<i>Catégorie lésionnelle, n (%)</i>				
Hématome intracérébral	9 (50)	7 (70)	2 (25)	0,52
Hématome extradural	5 (27)	3 (30)	2 (25)	0,81
Hématome sous-dural	3 (16)	1 (10)	2 (25)	0,39
Hémorragie sous-arachnoïdienne	11 (61)	8 (80)	3 (37,5)	0,06
Pétéchies	8 (44)	4 (40)	4 (50)	0,67
<i>Classification lésionnelle à partir de l'IRM à la phase subaiguë</i>				
Volume lésionnel sur cerveau entier (mm ³)	797[42-5903]	1367[41-11475]	347[38-9384]	0,89
Score de Lésions axonales diffuses (grade) ²⁷⁻²⁹	2 (1-3)	2 (1-3)	1 (1-2)	0,40
Score de Firsching (grade) ³⁰⁻³²	1 (1-2)	1 (1-2)	1(1-1)	0,29

Les données sont exprimées en moyenne±écart-type, médiane [25^e-75^e quartiles] ou décompte (%) lorsque ceci est approprié. * Le statut éducationnel est exprimé comme suivant : 2 : Pas de diplôme mais sait lire et écrire, 3: Collège pendant au moins deux ans; 4: Brevet des collèges; 5: Lycée; 6: BAC; 7: BAC+3 ou diplôme technique.

Figure 2. Cartes de probabilité et occurrence spatiale des lésions primaires (œdème et hématomme) à la phase subaiguë.

Ces cartes sont générées à partir de l'acquisition IRM FLAIR (Fluid-attenuated inversion recovery) à la phase subaiguë. Toutes ces acquisitions FLAIR sont par la suite traitées afin d'homogénéiser et de normaliser la substance blanche pour que celle-ci ait une valeur de 100. Puis, tous les voxels avec une valeur supérieure à 200 sont identifiés comme étant de l'œdème afin de pouvoir identifier la lésion primaire. Tous ces volumes sont ajoutés puis divisés par le nombre de patients pour produire par la suite une carte moyenne des patients traumatisés crâniens puis de ceux à bonne évolution neurologique et à évolution neurologique intermédiaire, présentées ci-après. Le nombre obtenu peut ainsi être interprété comme une probabilité d'occurrence. Les données présentées concernent tous les patients Traumatisés Crâniens Graves (TCG), les patients à bonne évolution neurologique (GOSE6-8) et à évolution neurologique intermédiaire (GOSE3-5).

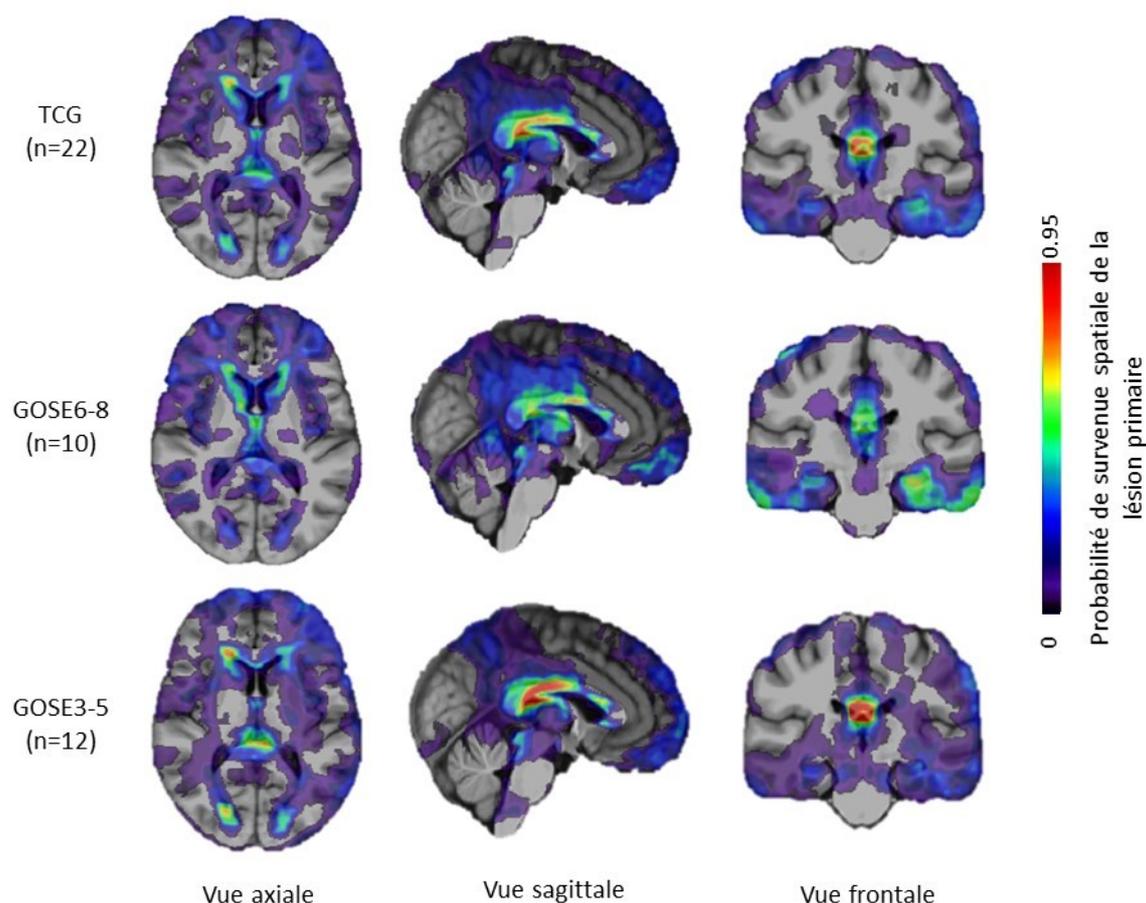


Tableau 2. Présentation clinique à la phase chronique

Données des Traumatisés Crâniens Graves (TCG) et en fonction de l'évolution neurologique bonne (GOSE6-8) ou intermédiaire (GOSE3-5).

	TCG (n=22)	GOSE 3-5 (n=12)	GOSE 6-8 (n=10)	P value †
Présentation Clinique à la phase chronique				
Nécessité de Rééducation	8 (50)	7 (43)	1 (6)	0,008
Activité professionnelle (sans limitations)	6 (34)	1 (11)	5 (63)	0,02
Conduite	9 (52)	3 (33)	6 (86)	0,02
Amnésie post-traumatique*	7 (46)	6 (66)	1 (15)	0,04
Crises myocloniques	5 (28)	2 (20)	3 (38)	0,41
Troubles moteurs	9 (52)	6 (66)	6 (75)	0,18
Scores cliniques et neuropsychologiques durant le suiv[#]				
Score UEROS	6 (35)	5 (55,5)	1 (12,5)	0,055
Score de mémoire épisodique (z-score)	-2,6±2,7	-4,4±2,2	-0,3±1,3	<0,001
Score de fonctions exécutives (z-score)	-4,0±3,4	-5,7±3,2	-1,8±2,3	0,01
Score de mémoire de travail (z-score)	-1,7±2,6	-2,7±2,9	-0,5±1,7	0,07
Score de capacités attentionnelles (z-score)	-4,4±4,1	-5,7±4,9	-2,7±2,3	0,16

Les données sont exprimées en moyenne±écart-type ou décomptes (%) lorsque ceci est approprié.

* Amnésie post-traumatique ayant duré plus de 60 jours après le traumatisme crânien.

Tous les scores neuropsychologiques sont détaillés dans l'annexe, fichier additionnel 2.

3.2. Mesure volumétrique et d'épaisseur corticale à l'IRM anatomique

Tous les TCG ont passé une première IRM multimodale à la phase subaiguë lors de leur séjour en soins-critique (21 [12-29] jours après le TC) et une seconde lors de l'évaluation neuropsychologique plusieurs années après le traumatisme (63 [46-76] mois après le TC).

À la phase subaiguë, il n'y avait pas de différences volumétriques entre VS et TCG. Lors de l'IRM de suivi, contrairement aux VS qui ne présentaient pas de variation volumétrique significative, les TCG présentaient une réduction volumétrique significative après correction FDR au niveau des noyau gris centraux (-17,1% [-10,6 ; -20,5] ; $p < 0,001$), de la substance blanche (-11,4% [5,8 ; -14,6] ; $p < 0,001$), en particulier au niveau des faisceaux profonds de matière blanche (atlas JHU : -10,1% [-4,3 ; -18,4] ; $p < 0,001$) (Tableau 3). L'atrophie dépassait les 20% au niveau du corps calleux, de la substance blanche cingulaire et des thalami (Figures 3 et 4). On ne retrouvait pas de variation volumétrique significative au niveau des régions d'intérêts de la substance grise. Il n'existait également pas de différences statistiquement significatives concernant la variation de l'épaisseur corticale locale entre les deux IRM chez les TCG (Annexe, figure S2).

Les champs de déformation moyens à l'échelle du voxel entre la première et la dernière IRM sont présentés en annexe, figure S3. Plusieurs TCG (n=7) ont bénéficié de

plus de 2 IRM sériés. L'analyse de ce sous-groupe retrouvait une évolution linéaire et continue de l'atrophie cérébrale observée (Annexe, figure S4).

Les TCG avec un GOSE 3-5 présentaient une perte volumétrique statistiquement plus importante au niveau du tronc cérébral (-14,1% [-8,2 ; -24,5] vs -7,1% [-1,2 ; -11,9] ; $p < 0,001$), de l'hippocampe droit (-13,4% [-5,9 ; -17,6] vs -4,8% [-0,1 ; -9,3]; $p < 0,001$) et du pédoncule cérébral gauche (-18,7% [-5,0 ; -41,8] vs -4,6% [-9,1 ; 5,2]; $p = 0,03$) par rapport au GOSE 6-8.

Les calculs de l'effet et la détermination de la taille des échantillons sont présentés dans l'annexe, tableau S3.

Tableau 3. Mesure de volume cérébral à la phase subaiguë et chronique.

Volume cérébral ^ψ	Volontaires Sains (n=11)	Patients Traumatisés crâniens graves (n=22)	Bonne évolution neurologique (GOSE 6-8) (n=10)	Evolution neurologique intermédiaire (GOSE 3-5) (n=12)
Volume intracrânien total estimé (cm3)	1440 [1270-1704]	1626 [1546-1676]	1647 [1531-1699]	1610 [1556-1677]
<i>Phase subaiguë</i>				
Substance grise	0,33 [0,30-0,35]	0,31 [0,29-0,32]	0,32 [0,30-0,33]	0,31 [0,28-0,32]
Substance blanche	0,31 [0,29-0,33]	0,29 [0,28-0,32]	0,29 [0,28-0,32]	0,29 [0,27-0,31]
Substance blanche de l'Atlas JHU-ICBM	0,09 [0,09-0,10]	0,09 [0,08-0,09]	0,10 [0,10-0,11]	0,10 [0,10-0,11]
Noyaux gris centraux	0,03 [0,02-0,03]	0,03 [0,02-0,03]	0,02 [0,03-0,03]	0,03 [0,02-0,03]
<i>Phase chronique</i>				
Substance grise	0,33 [0,29-0,35]	0,30 [0,29-0,32]	0,31 [0,30-0,33]	0,30 [0,28-0,32]
Substance blanche	0,31 [0,29-0,33]	0,26 [0,25-0,28] *#	0,27 [0,26-0,29] *#	0,25 [0,25-0,27] *#
Substance blanche de l'Atlas JHU-ICBM	0,11 [0,10-0,12]	0,09 [0,09-0,10] *#	0,09 [0,09-0,10] *#	0,09 [0,09-0,10] *#
Noyaux gris centraux	0,03 [0,02-0,03]	0,02 [0,02-0,02] *#	0,02 [0,02-0,02] *#	0,02 [0,02-0,02] *#

Les données sont exprimées selon la médiane [25^e-75^e quartiles].

^ψ Les données des mesures de volume cérébral sont divisées par le volume intracrânien estimé généré par FreeSurfer pour prendre en compte la taille de la tête et la variabilité inter-sujet. * p<0.05 statistiquement différent des volontaires sains; # p<0.05 statistiquement différent de la phase subaiguë et \$ p<0.05 GOSE3-5 statistiquement différent de GOSE6-

Figure 3 : Pourcentage d'évolution volumétrique entre la première IRM à la phase subaiguë et la dernière IRM à la phase chronique chez les patients victimes d'un Traumatisme Crânien Grave. Les résultats sont exprimés en pourcentage de perte volumétrique selon une échelle colorimétrique. On peut noter qu'il existe une perte de volume cérébral (atrophie) principalement sur les structures profondes du cerveau.

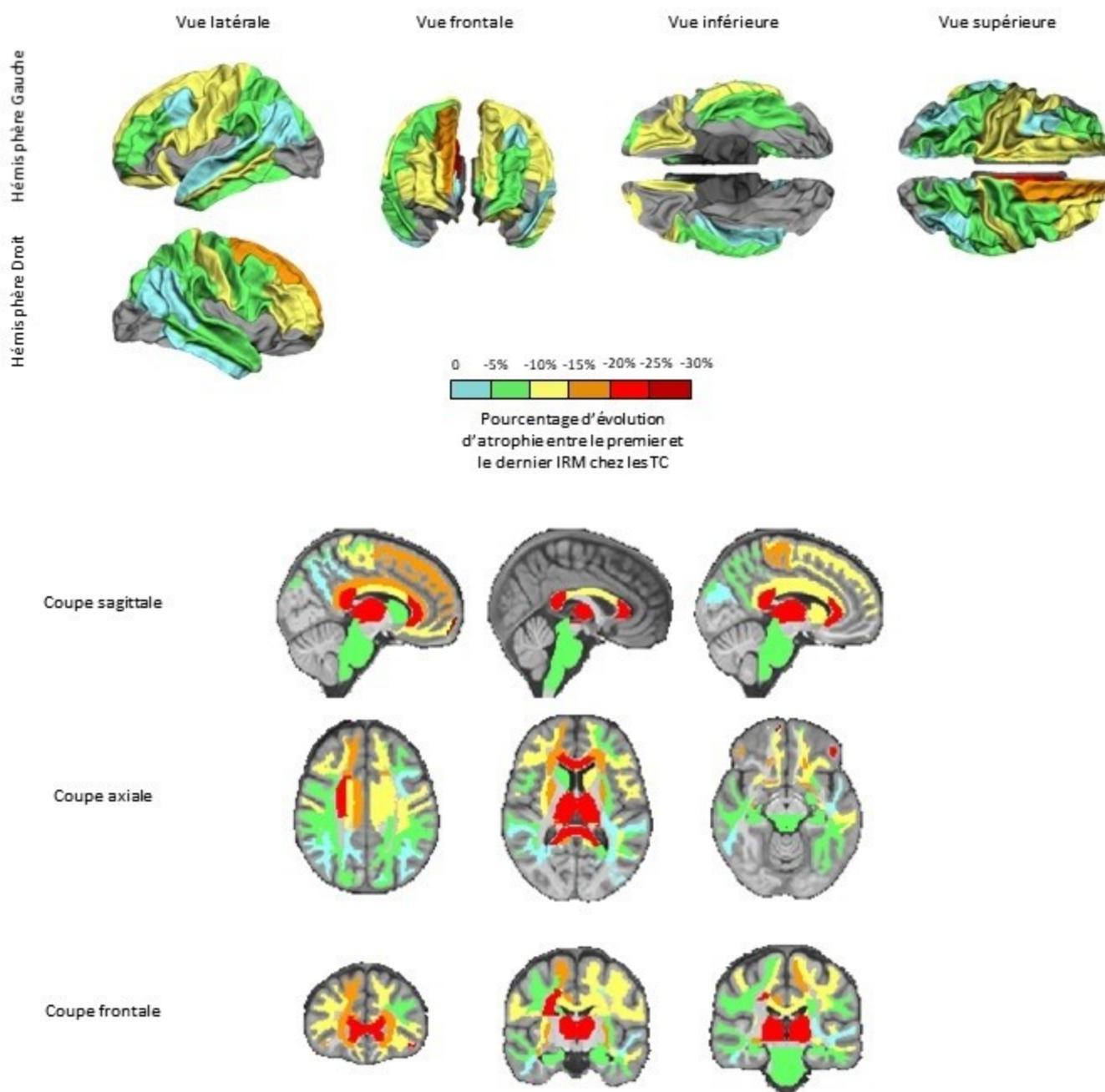
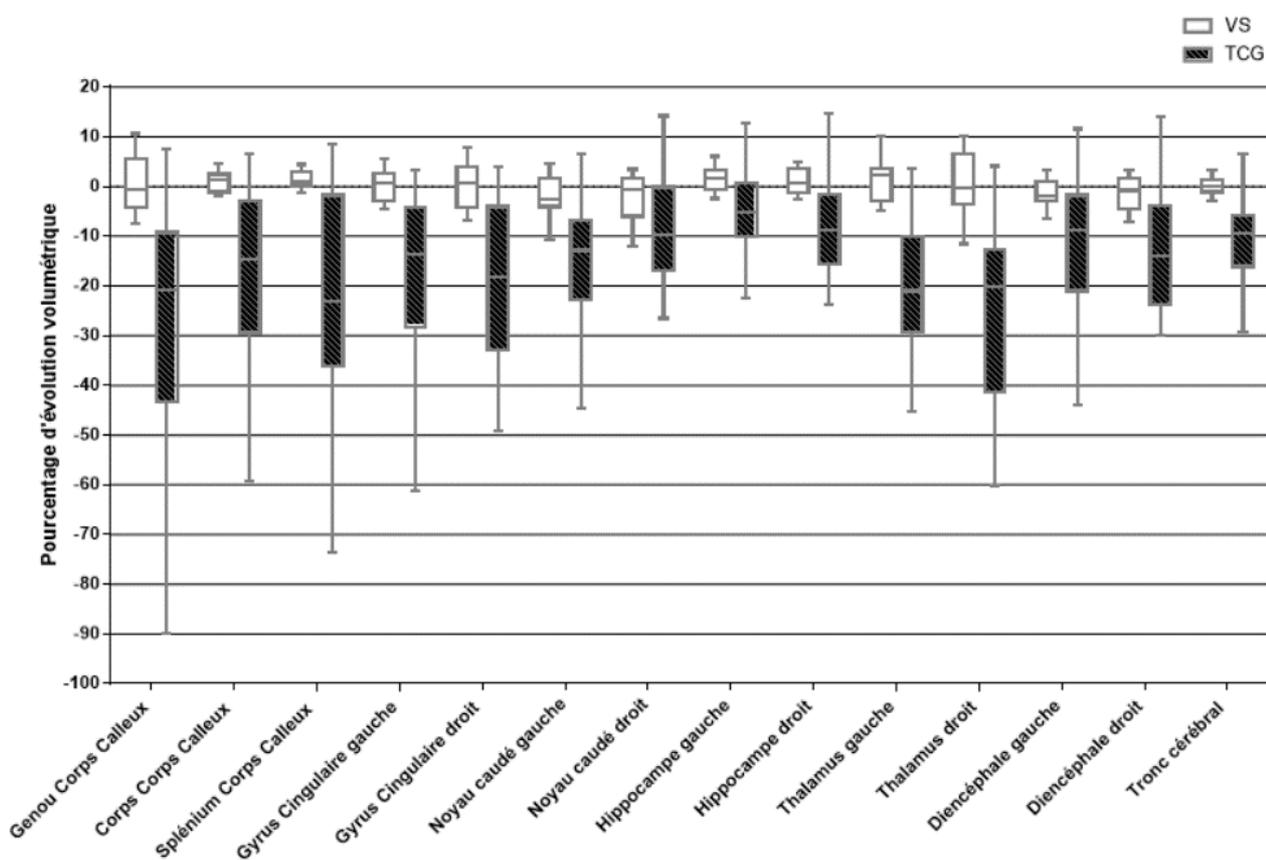


Figure 4. Pourcentage d'évolution volumétrique des Volontaires Sains (VS) et des patients traumatisés crâniens graves (TCG) entre la phase subaiguë et la phase chronique dans les régions d'intérêts les plus pertinentes concernant les territoires profonds. Les VS ne présentent pas de différences volumétriques statistiquement significatives, alors que les TCG ont une perte de volume allant jusqu'à -20% sur certains territoires. Toutes les régions présentées sont statistiquement significatives pour les TCG.



3.3 Evaluation de l'intégrité de la substance blanche par DTI

Chez les VS, aucune différence significative n'a été retrouvée entre les deux acquisitions IRM concernant les valeurs normalisées de FA, MD, RD et AD dans les régions d'intérêt analysées. Chez les TCG, une diminution significative de la valeur normalisée de FA était observée dans les parcelles de la substance blanche axiale (Figure 5, Annexe, tableau S4). Cette diminution était associée à une augmentation significative entre les deux acquisitions des valeurs normalisées de MD, RD, et AD dans les mêmes régions d'intérêts (Figure 5, Annexe, tableau S4). Il existait une corrélation positive entre la valeur de FA normalisée à la phase subaiguë et la survenue d'une atrophie à la phase chronique (Figure 6A). Inversement, il existait une corrélation négative entre la valeur normalisée de MD (Figure 6B) RD et AD à la phase subaiguë et la survenue d'une atrophie à la phase chronique.

3.4. Classification du pronostic neurologique par DTI

L'application d'un modèle SVM à partir du DTI à la phase subaiguë a montré que celui-ci pouvait prédire l'évolution neurologique avec les paramètres de FA, MD, AD et RD normalisés. La figure 7 résume les résultats des courbes ROC des mesures DTI qui prédisent une évolution neurologique intermédiaire. Le nombre de caractéristiques nécessaires, les valeurs de sensibilité et de spécificité et le ROC avec AUC correspondant à chaque modèle sont indiqués dans l'annexe, tableau S5. Le modèle de pronostication avec MD en phase subaiguë montre une bonne performance pronostique pour la prédiction de l'évolution neurologique (surface sous la courbe ROC 0,98, (IC95% 0,88-1,00) avec une sensibilité de 95% (IC95% 92-99) et une spécificité de 99 % (IC95% 97-100).

Figure 5. Pourcentage de variation de FA et MD normalisées entre les patients souffrant d'un Traumatisme Crânien Grave (TCG) et les volontaires sains (VS) à la phase subaiguë. Les résultats sont présentés en fonction de l'évolution neurologique intermédiaire (GOSE3-5) ou bonne (GOSE6-8) selon des coupes sagittales (A), axiales (B) ou frontales (C). Seules les régions statistiquement significatives après correction par FDR sont notées. On peut noter qu'il existe une atteinte principalement sur les structures profondes du cerveau.

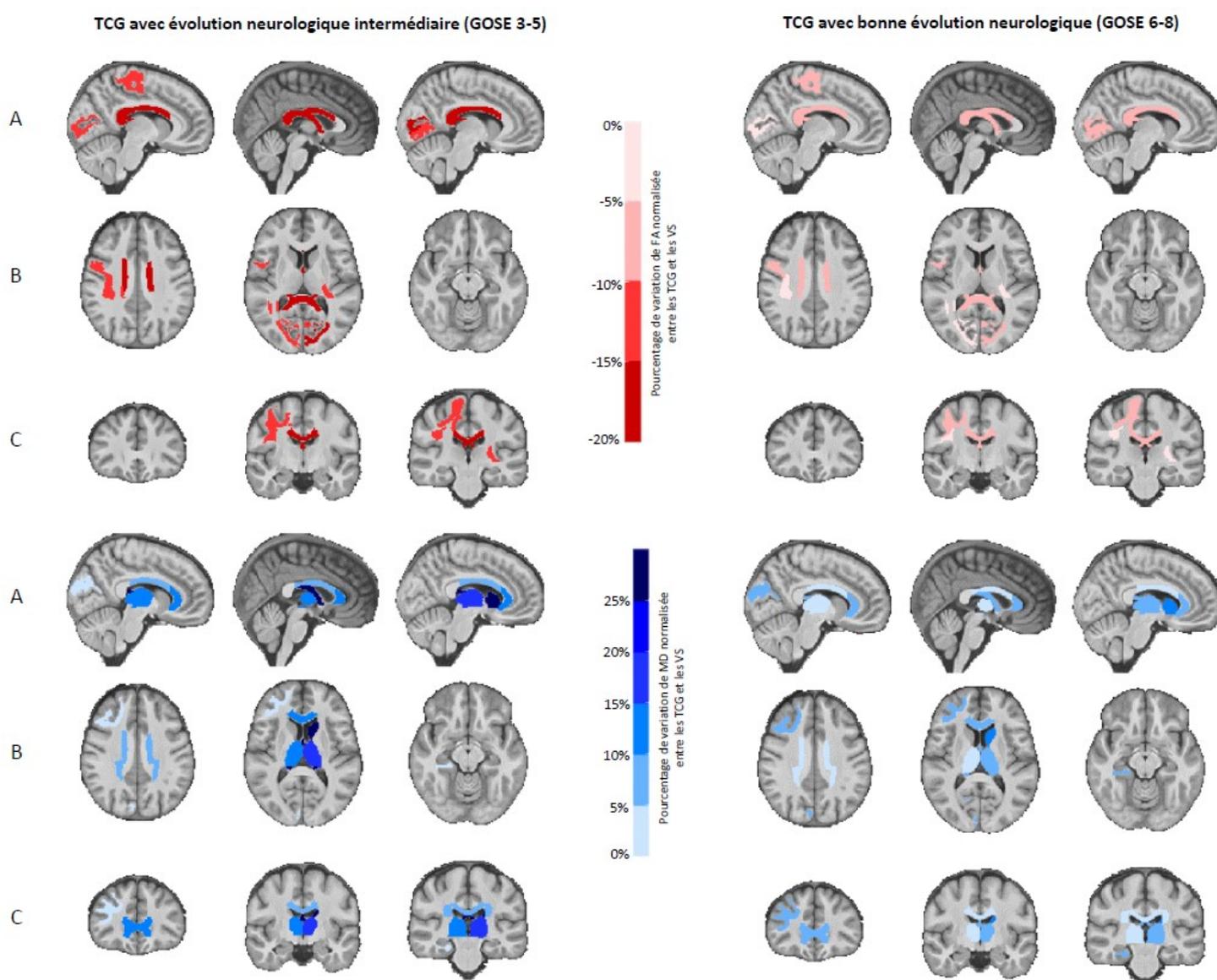


Figure 6. Etude des corrélations de Pearson (R^2) entre l'atrophie chez les patients atteints de traumatisme crânien grave et des indices mesurés par le tenseur de diffusion avec la fraction d'anisotropie (A) et la diffusion moyenne (B) normalisées à la phase subaiguë et chronique sur coupes sagittales, axiales et frontales.

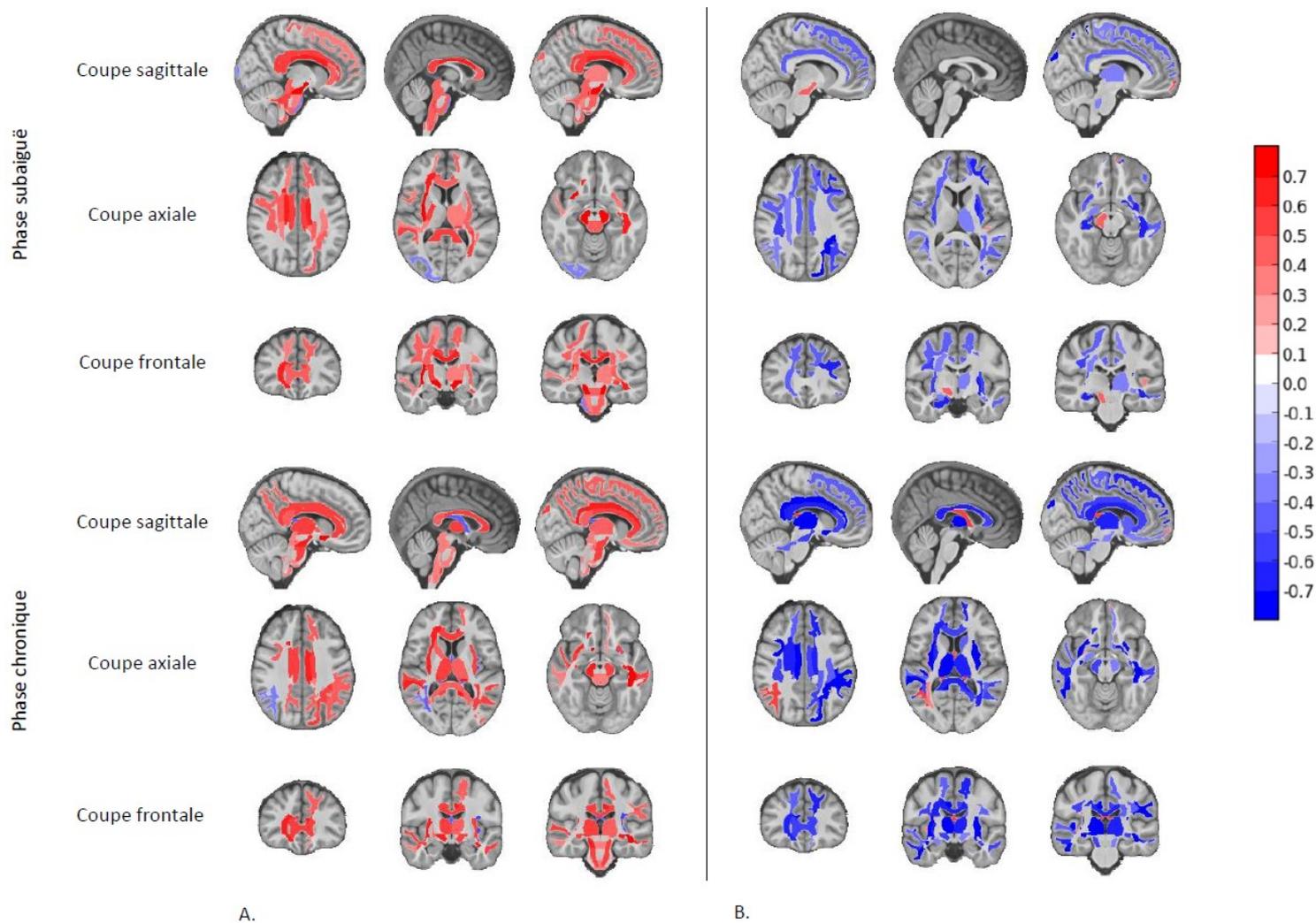
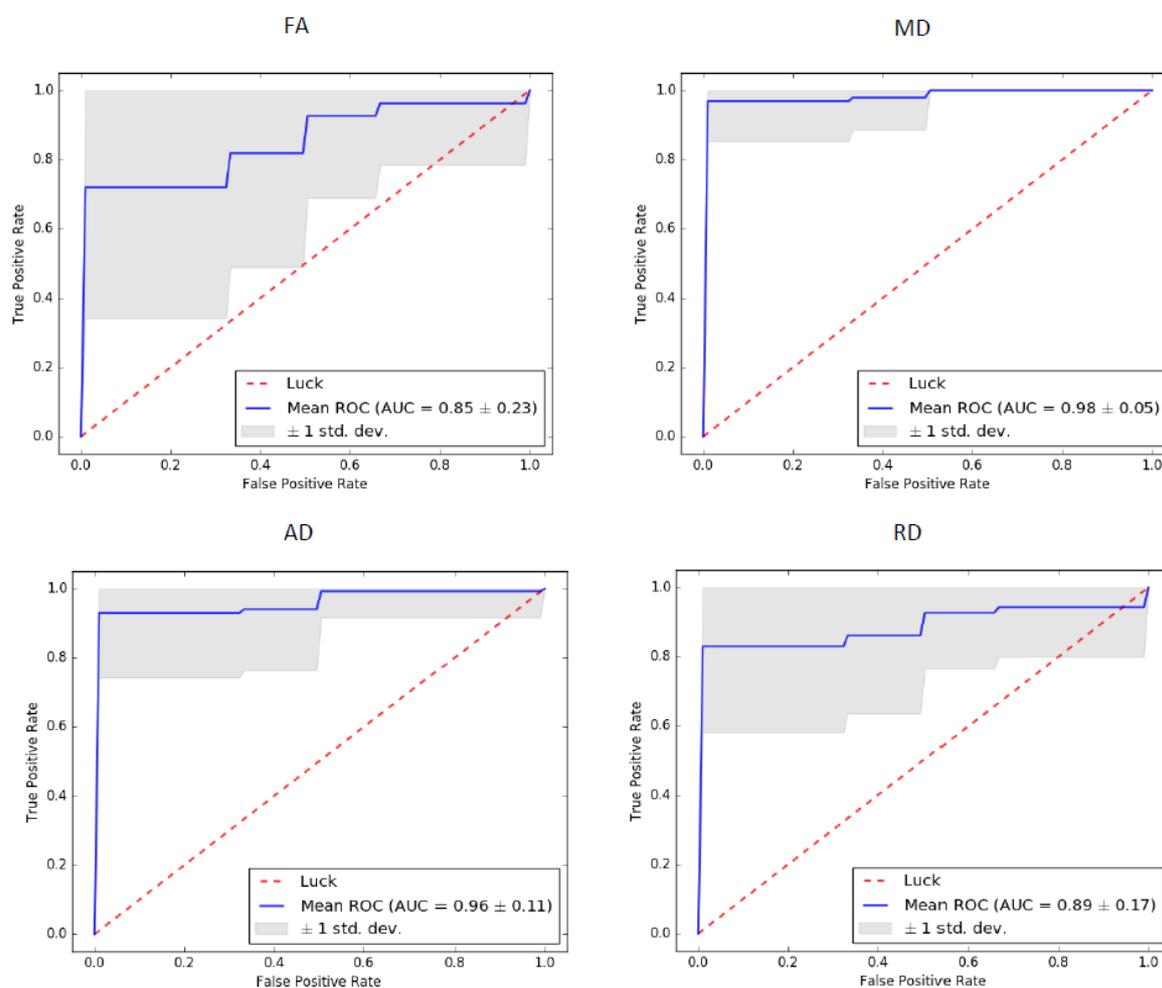


Figure 7. Courbes de fonction d'efficacité du récepteur (courbe ROC) générées à partir d'un modèle SVM avec aire sous la courbe (AUC) à partir des paramètres issus du Tenseur de diffusion (DTI) avec étude de fraction d'anisotropie (FA), diffusion moyenne (MD), diffusion axiale (AD) et diffusion radiale (RD) en phase subaiguë (version anglaise). Ces modèles sont utilisés afin de prédire une évolution neurologique intermédiaire (GOSE3-5). Tous les modèles sont présentés dans le tableau 4 avec la liste et le nombre des régions d'intérêt, le poids, la sensibilité, la spécificité, l'AUC et les intervalles de confiance.



4. Discussion

Notre étude a suivi sur plus de 5 ans une cohorte de TCG et de VS. Nous rapportons dans cette cohorte la survenue d'une importante atrophie cérébrale chez les patients victimes d'un TCG. Cette atrophie prédomine au niveau de la substance blanche et des noyaux gris centraux tout en épargnant la substance grise corticale. Son évolution semble continue et son intensité semble, dans certaines régions d'intérêts (tronc cérébral, pédoncule et hippocampe), proportionnelle à la sévérité de l'évolution neurologique. L'étude de l'intégrité de la substance blanche retrouve en DTI une altération de substance blanche dès le premier IRM avec une baisse significative de la fraction d'anisotropie (FA), et une hausse de la diffusion moyenne (MD) liée à une altération des diffusivités radiales et axiales. Ces anomalies relevées en DTI sont plus marquées chez les TCG avec GOSE 3-5. De plus, il existe une forte corrélation entre la présence d'une altération du DTI sur l'IRM de référence et la survenue d'une atrophie dans la même région d'intérêt sur l'IRM de suivi. Enfin, les mesures DTI obtenues à la phase subaiguë semblent plus utiles que les images anatomiques pour discriminer la différence d'évolution neurologique que l'on observe à long terme entre les TCG.

Nous avons observé sur la période d'étude une importante perte de volume cérébral chez les patients ayant subi un TCG. La première description de ce phénomène neurodégénératif remonte à plus de trente ans avec les débuts de l'IRM.¹⁰ Les études de l'époque, souvent limitées à l'étude d'une seule région d'intérêt et à un seul temps donné, rapportent l'existence de processus neurodégénératifs au niveau du corps calleux⁴⁶ et du fornix.¹⁰ Mais à l'époque, l'indice indirect le plus souvent utilisé afin de mettre en évidence ce processus dégénératif touchant la substance blanche, était la survenue d'un élargissement ventriculaire.^{47,48} Depuis, les outils mathématiques de

traitement d'image ont énormément évolué⁴⁹ et l'étude de la lésion tertiaire est devenue un sujet populaire dans la littérature récente.⁵⁰ Ceci s'explique en partie du fait qu'il existe un intérêt grandissant des sociétés anglo-saxonnes sur l'impact socio-économique que peut avoir un TC. Ces études sont souvent réalisées avec le soutien des fédérations sportives depuis la médiatisation des dysfonctions cognitives que présentent les athlètes suite à des impacts violents et répétés, même si l'on reste cependant très loin du cadre nosologique du TCG admis en réanimation. Une des principales limites à l'étude de ces sujets a longtemps été l'impossibilité de réaliser une analyse automatisée de ces encéphales souvent très lésés.¹⁸ Depuis, des techniques morphométriques basées le déplacement de chaque voxel entre deux acquisitions ont permis de mieux caractériser la topographie des processus neurodégénératifs.^{13,14,51-54} Nos résultats sont d'ailleurs similaires à ce qui a été mis en évidence, mais apportent l'avantage d'avoir une approche par segmentation volumétrique, ce qui restait jusqu'à présent un véritable défi tant pour le traitement des images que pour l'intégration de cette méthode dans une approche longitudinale robuste.¹⁸ Nos résultats concordent avec les données actuelles de la littérature qui objectivent également la survenue d'un phénomène neurodégénératif dans les territoires cérébraux profonds.^{12-14,23} La perte volumétrique que nous avons observée ne peut en aucun cas être confondue avec un vieillissement physiologique normal. En effet contrairement à de nombreuses études dépourvues de groupe contrôle,⁵⁵⁻⁶⁰ nous avons suivi longitudinalement des volontaires sains. Nos témoins ne présentaient aucun changement significatif de volume cérébral sur la période d'étude. Ce résultat est conforme à la littérature pour cette tranche d'âge.⁶¹ En effet, jusqu'à l'âge de 35 ans, on constate aucune perte de volume, puis après 35 ans, la perte est de 0,2 % par an, enfin, cette perte s'accélère graduellement pour

atteindre une perte de volume cérébral annuelle de 0,5 % à 60 ans. Chez les TCG nous avons observé une perte de volume cérébral annuelle de 2% par an. Lorsque l'on compare cette perte de volume cérébral annuelle à celles rapportées dans la littérature pour d'autres maladies neurodégénératives, la gravité des processus neurodégénératifs que nous décrivons chez le TCG est très proche des maladies neurodégénératives agressives, telles que la maladie d'Alzheimer ou la sclérose en plaque.⁶²⁻⁶⁶ Deux éléments font la gravité de ce processus chez les TCG : Le premier est que ces processus neurodégénératifs surviennent chez des adultes jeunes ; le second est que ces processus semblent être continus sans phase de stabilisation sur la période d'étude. En effet, l'analyse des IRM sériés de nos patients met en évidence que la cinétique de perte de volume cérébral est continue et linéaire. Une évolution linéaire avait déjà été suggérée par Cole et coll.,²² ou Sidaros et coll.,¹⁴ cependant la période d'étude était limitée à 12 mois. L'étude présentant la plus grande période d'étude a été réalisée par Newcombe et coll. sur 3 ans, cependant elle était limitée à seulement 2 régions d'intérêts.²³ Notre étude est ainsi la première à étudier la perte de volume cérébral sur un nombre aussi important de structures cérébrales et sur une aussi longue période.

Il est important de noter que nous n'avons pas retrouvé de perte de volume cérébral au niveau de la substance grise corticale. Nous n'avons également pas retrouvé de variation significative en termes d'épaisseur corticale. Cette approche complémentaire de l'analyse volumétrique semble être pourtant plus sensible car elle n'est pas influencée par l'effet parcelle lié à l'utilisation d'atlas anatomique.⁶⁷

D'un point de vue structurel, aucune différence volumétrique n'existait sur l'IRM de référence entre les deux types d'évolutions neurologiques. Cependant lors de l'IRM de suivi, les TCG qui avaient un GOSE 3-5 avait une atrophie significativement plus

importante au niveau de l'hippocampe droit, du tronc cérébral et du pédoncule cérébral gauche. Compte tenu du fait que les patients à évolution neurologique GOSE 3-5 avaient lors du suivi clinique un score de mémoire épisodique plus dégradé, une amnésie post-traumatique plus importante, ainsi qu'une autonomie motrice plus altérée, on peut penser qu'il existe probablement une relation anatomo-fonctionnelle entre ces structures et ces atteintes cognitives et motrices avec un lien probable entre l'atrophie et l'altération de ces scores.

Les efforts visant à mettre au point de nouveaux traitements afin de limiter les phénomènes neurodégénératifs liés au TCG pourraient s'inspirer d'exemples d'autres affections neurodégénératives (p. ex. les maladies d'Alzheimer et de Huntington) en utilisant comme biomarqueur la neuroimagerie afin d'aider à la conception des essais cliniques. Nos estimations sur le calcul de l'effet par la méthode de Cohen et la taille d'un échantillon de patients montrent qu'en fonction de la zone étudiée, celles-ci varient avec une taille d'échantillon estimée entre 30 et 150 patients pour observer un effet potentiel. Dans une autre étude récente également appliquée à estimer une taille d'échantillon, le nombre était estimé entre 200 et 300 patients pour la substance blanche totale.²² Ceci est probablement dû au fait que notre étude se focalisait sur les TCG tandis que l'étude précédente étudiait les TC modérés à graves. De plus la période d'étude était différente 1 ans versus 5 ans. L'effet observé dans notre étude est donc probablement exacerbé et pourrait présenter un grand intérêt pour mesurer l'impact de stratégies de neuroprotection, ou de thérapeutiques axées sur la prévention ou le traitement des lésions tertiaires.

En plus de la caractérisation volumétrique que nous avons effectuée avec l'IRM structurel, l'étude en DTI nous donne des informations sur l'intégrité de la substance

blanche en phase subaiguë et chronique. Dans notre travail, l'IRM quantitative a mis en évidence dès la phase subaiguë, que la grande majorité des patients avaient une valeur normalisée de FA basse avec une MD, AD et RD élevées dans les parties profondes du cerveau, les noyaux gris, le tronc cérébral, le cingulum et le corps calleux.

Lors de la deuxième IRM réalisée en phase chronique, la FA était plus faible avec des valeurs de MD, AD et RD plus élevées et une évolution plus marquée pour les GOSE3-5. La méta-analyse réalisée par Roberts et coll. a fourni des données dans le cadre de TC légers suggérant qu'une diminution de FA se produisait le plus souvent dans des régions spécifiques telles que la capsule interne, les lobes frontaux, les faisceaux uncinés ainsi que le corps calleux.^{23,68} Il est important de souligner que nos résultats peuvent également être expliqués par une approche biomécanique fournie par des travaux avec des méthodes de modèles en éléments finis. Ces études utilisant des modèles virtuels biomécaniques montrent que le corps calleux, le tronc cérébral, le mésencéphale, les thalami et la substance blanche profonde sont particulièrement soumis aux forces de cisaillement en raison des propriétés biomécaniques de la faux du cerveau, de la tente du cervelet et des voies associatives du cerveau.⁶⁹⁻⁷² Cette répartition des forces biomécaniques est susceptible d'entraîner des lésions importantes en phase aiguë et serait peut-être indirectement mise en évidence par les résultats que l'IRM quantitative révèle dans notre travail à la phase subaiguë. Notre exploration apporte ainsi d'autres arguments physiopathologiques. En effet, la valeur des indices par tenseur de diffusion de l'IRM quantitative et la gravité du phénomène neurodégénératif sont bien corrélées dans les mêmes régions, indépendamment de la localisation ou de la latéralisation de la lésion primaire comme présenté précédemment. D'un point de vue

anatomopathologique, cela pourrait être expliqué par des lésions de démyélinisation ainsi que de dégénérescence axonale qui se produiraient sur le long terme.

Cependant, la causalité entre les phénomènes neurodégénératifs et le devenir neurologique n'est pas encore clair. Dans notre cohorte, nous avons observé une baisse statistiquement significative des scores neuropsychologiques sur les fonctions exécutives ainsi que de la mémoire épisodique antérograde des patients GOSE3-5. Ce résultat attendu a également été mis en évidence dans une étude qui a montré une association entre la dégradation des fonctions exécutives et les scores de mémoire avec le devenir neurologique.¹⁷ Comme attendu, les patients GOSE3-5 étaient plus souvent dans un processus de réadaptation, de kinésithérapie avec un taux d'inactivité plus élevé. La corrélation entre l'atrophie et le score neuropsychologique ou le devenir neurologique a été explorée mais n'a pas montré de différence assez forte pour être maintenue après correction par comparaisons multiples. De plus, nous ne disposons d'aucune information sur la variabilité du score neuropsychologique ou du résultat neurologique pendant la période étudiée. Même si, chez quelques patients, des IRM sériées ont été effectuées, l'évaluation lors de ces acquisitions d'IRM n'a été faite que pour le score GOSE et aucun changement de classe n'a été remarqué.

L'IRM quantitative est de plus en plus utilisée pour caractériser plus précisément les lésions neurologiques et s'est avérée être un outil prometteur pour prédire le devenir neurologique chez des patients qui présentent des troubles de la conscience.⁴² Dans notre étude, le modèle de prédiction du pronostic par SVM à la phase subaiguë a montré que le DTI était capable de prédire une évolution neurologique intermédiaire à partir des données de la FA, MD, AD et RD normalisées. La meilleure performance du modèle pronostique pour l'évolution neurologique a été obtenue avec la MD à la phase

subaiguë. Certains auteurs ont montré des résultats similaires malgré une méthodologie différente où les patients associés à de mauvais devenir neurologiques présentaient une FA basse et à une MD élevée dans les noyaux gris profonds, le corps calleux, les faisceaux blancs profonds et le tronc cérébral lors de l'IRM à la phase aiguë ou à distance du TC.^{19,73-76}¹⁵ Notre modèle présentait de meilleures performances pronostiques que d'autres travaux,¹⁵ mais doit être validé à l'avenir dans une cohorte de validation afin de tester sa robustesse.

Notre travail est la première étude à se consacrer uniquement aux TCG. La plupart des études combinent toutes les sévérités de TC, ce qui pourrait être une source de biais de confusion : le TCG pris en charge en réanimation implique l'utilisation potentielle de sédation, de chirurgie, d'hypothermie ou d'autres traitements portant sur la maîtrise de l'hypertension intracrânienne. Ces modalités de prise en charge sont donc par conséquent très différentes du traitement habituel de TC léger à modéré. Nous apportons également dans ce travail une approche multimodale avec des mesures volumétriques et de DTI qui permettent de comprendre plus précisément l'occurrence des lésions tertiaires et la physiopathologie à long terme.

Notre étude comporte plusieurs limites : premièrement, nous n'avons que 22 patients dans notre suivi, ce qui constitue une représentativité très faible de 12% des patients initialement incluables. Ceci est principalement dû au fait que l'étude de conception a été appliquée avec un long suivi d'environ 5 ans avec une catégorie de patients connue pour être difficile à suivre, avec beaucoup de perdus de vue décrits dans la littérature.^{77,78} Deuxièmement, le score GOSE était principalement axé sur les patients classés de 3 à 8. L'évaluation neuropsychologique prévue dans notre étude n'était bien sûr réalisable que si les patients étaient capables de communiquer, par conséquent nous

ne disposons pas de données pour les patients en état végétatif ou décédés des suites d'un TCG. Troisièmement, le modèle que nous fournissons est axé sur cette cohorte et nécessite une cohorte de validation pour vraiment évaluer la fiabilité du pronostic fourni par les données du DTI. Quatrièmement, l'étude de l'IRM structurale et la corrélation anatomoclinique dans chez le TCG constituent un véritable défi tant pour le traitement des images que pour l'interprétation des résultats. La correction manuelle lors de l'échec de la segmentation automatisée pourrait sembler une limite à notre travail, mais cependant, cela reste toujours la méthode recommandée en cas d'échec et semble inévitable pour les TCG avec des lésions radiologiques importantes à type d'hématomes et de contusion. De plus, le traitement d'images longitudinales dans FreeSurfer réduit la variabilité inter-individuelle et augmente la précision des mesures structurelles extraites.³⁶

5. Conclusion

En conclusion, cette étude prospective évalue longitudinalement les lésions tertiaires et rapporte dans cette cohorte la survenue d'une importante atrophie cérébrale chez les patients victimes d'un TCG. Cette atrophie prédomine au niveau de la substance blanche et des noyaux gris centraux tout en épargnant la substance grise corticale. Son évolution semble continue et son intensité semble, dans certaines régions d'intérêts (tronc cérébral, pédoncule et hippocampe), proportionnelle à la sévérité de l'évolution neurologique. Ceci s'associe à un changement de l'intégrité de la substance blanche évaluée par DTI avec une baisse significative de la fraction d'anisotropie (FA), et une hausse de la diffusion moyenne (MD) liée à une altération des diffusivités radiales et axiales qui étaient corrélées avec l'atrophie. Ces anomalies relevées en DTI sont plus marquées chez les TCG avec GOSE 3-5. L'IRM multimodale en phase subaiguë a également montré de bonnes performances de pronostication pour prédire le devenir neurologique des TCG. Ces données permettent de mieux comprendre la physiopathologie précoce et tardive liée à l'évolution neurologique des patients après un TCG.

6. Références

1. Bodanapally UK, Sours C, Zhuo J, Shanmuganathan K. Imaging of Traumatic Brain Injury. *Radiol Clin* 2015;53(4):695–715.
2. Tagliaferri F, Compagnone C, Korsic M, Servadei F, Kraus J. A systematic review of brain injury epidemiology in Europe. *Acta Neurochir (Wien)* 2006;148(3):255–68; discussion 268.
3. Faul M, Xu L, Wald MMCV. Traumatic brain injury in the United States: emergency department visits, hospitalizations, and deaths. Atlanta: Centers for Disease Control and Prevention, National Center for Injury Prevention and Control; 2010.
4. Geeraerts T, Velly L, Abdennour L, et al. Management of severe traumatic brain injury (first 24hours). *Anaesth Crit Care Pain Med* 2017.
5. Ponsford J, Draper K, Schönberger M. Functional outcome 10 years after traumatic brain injury: Its relationship with demographic, injury severity, and cognitive and emotional status. *J Int Neuropsychol Soc* 2008;14(02).
6. Thornhill S. Disability in young people and adults one year after head injury: prospective cohort study. *BMJ* 2000;320(7250):1631–5.
7. Ommaya AK, Goldsmith W, Thibault L. Biomechanics and neuropathology of adult and paediatric head injury. *Br J Neurosurg* 2002;16(3):220–42.
8. Marshall LF, Becker DP, Bowers SA, et al. The National Traumatic Coma Data Bank. Part 1: Design, purpose, goals, and results. *J Neurosurg* 1983;59(2):276–84.
9. Enriquez P, Bullock R. Molecular and cellular mechanisms in the pathophysiology of severe head injury. *Curr Pharm Des* 2004;10(18):2131–43.
10. Gale SD, Burr RB, Bigler ED, Blatter D. Fornix degeneration and memory in traumatic brain injury. *Brain Res Bull* 1993;32(4):345–9.
11. Trivedi MA, Ward MA, Hess TM, et al. Longitudinal changes in global brain volume between 79 and 409 days after traumatic brain injury: relationship with duration of coma. *J Neurotrauma* 2007;24(5):766–71.
12. Kim J, Avants B, Patel S, et al. Structural consequences of diffuse traumatic brain injury: a large deformation tensor-based morphometry study. *NeuroImage* 2008;39(3):1014–26.
13. Bendlin BB, Ries ML, Lazar M, et al. Longitudinal changes in patients with traumatic brain injury assessed with diffusion-tensor and volumetric imaging. *NeuroImage* 2008;42(2):503–14.
14. Sidaros A, Skimminge A, Liptrot M, et al. Long-term global and regional brain volume changes following severe traumatic brain injury: A longitudinal study with clinical correlates. *NeuroImage* 2009;44(1):1–8.
15. Galanaud D, Perlberg V, Gupta R, et al. Assessment of White Matter Injury and Outcome in Severe Brain Trauma: A Prospective Multicenter Cohort. *Anesthesiology* 2012;117(6):1300–10.
16. Jorge RE, Acion L, White T, et al. White Matter Abnormalities in Veterans With Mild Traumatic Brain Injury. *Am J Psychiatry* 2012;169(12):1284–91.
17. Finnanger TG, Skandsen T, Andersson S, Lydersen S, Vik A, Indredavik M. Differentiated patterns of cognitive impairment 12 months after severe and moderate traumatic brain injury. *Brain Inj* 2013;27(13–14).

18. Irimia A, Goh S-YM, Torgerson CM, Vespa PM, Van Horn JD. Structural and connectomic neuroimaging for the personalized study of longitudinal alterations in cortical shape, thickness and connectivity after traumatic brain injury. *J Neurosurg Sci* 2014;58(3):129–44.
19. Håberg AK, Olsen A, Moen KG, et al. White matter microstructure in chronic moderate-to-severe traumatic brain injury: Impact of acute-phase injury-related variables and associations with outcome measures. *J Neurosci Res* 2015;93(7):1109–26.
20. Dall’Acqua P, Johannes S, Mica L, et al. Connectomic and Surface-Based Morphometric Correlates of Acute Mild Traumatic Brain Injury. *Front Hum Neurosci* 2016;127.
21. Faden AI, Loane DJ. Chronic Neurodegeneration After Traumatic Brain Injury: Alzheimer Disease, Chronic Traumatic Encephalopathy, or Persistent Neuroinflammation? *Neurotherapeutics* 2015;12(1):143–50.
22. Cole JH, Jolly A, de Simoni S, et al. Spatial patterns of progressive brain volume loss after moderate-severe traumatic brain injury. *Brain* 2018;141(3):822–36.
23. Newcombe VFJ, Correia MM, Ledig C, et al. Dynamic Changes in White Matter Abnormalities Correlate With Late Improvement and Deterioration Following TBI: A Diffusion Tensor Imaging Study. *Neurorehabil Neural Repair* 2016;30(1):49–62.
24. Hecke WV, Emsell L, Sunaert S, editors. *Diffusion Tensor Imaging: A Practical Handbook*. New York: Springer-Verlag; 2016.
25. Clarkson MJ, Cardoso MJ, Ridgway GR, et al. A comparison of voxel and surface based cortical thickness estimation methods. *NeuroImage* 2011;57(3):856–65.
26. Asken BM, DeKosky ST, Clugston JR, Jaffee MS, Bauer RM. Diffusion tensor imaging (DTI) findings in adult civilian, military, and sport-related mild traumatic brain injury (mTBI): a systematic critical review. *Brain Imaging Behav* 2017;1–28.
27. Multimodal Resonance Imaging for Outcome Prediction on Coma Patients - ClinicalTrials.gov.
28. Holshouser BA, Tong KA, Ashwal S. Proton MR spectroscopic imaging depicts diffuse axonal injury in children with traumatic brain injury. *AJNR Am J Neuroradiol* 2005;26(5):1276–85.
29. *Diffuse Axonal Injury Imaging: Overview, Radiography, Computed Tomography*. 2016.
30. Adams JH, Jennett B, McLellan DR, Murray LS, Graham DI. The neuropathology of the vegetative state after head injury. *J Clin Pathol* 1999;52(11):804–6.
31. Firsching R, Woischneck D, Diedrich M, et al. Early magnetic resonance imaging of brainstem lesions after severe head injury. *J Neurosurg* 1998;89(5):707–12.
32. Firsching R, Woischneck D, Klein S, Reissberg S, Döhring W, Peters B. Classification of severe head injury based on magnetic resonance imaging. *Acta Neurochir (Wien)* 2001;143(3):263–71.
33. Firsching R, Woischneck D, Klein S, Ludwig K, Döhring W. Brain stem lesions after head injury. *Neurol Res* 2002;24(2):145–6.
34. Jennett B, Snoek J, Bond MR, Brooks N. Disability after severe head injury: observations on the use of the Glasgow Outcome Scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981;44(4):285–93.

35. Manjón JV, Coupé P, Martí-Bonmatí L, Collins DL, Robles M. Adaptive non-local means denoising of MR images with spatially varying noise levels. *J Magn Reson Imaging JMRI* 2010;31(1):192–203.
36. Reuter M, Schmansky NJ, Rosas HD, Fischl B. Within-subject template estimation for unbiased longitudinal image analysis. *Neuroimage* 2012;61(4):1402.
37. Reuter M, Rosas HD, Fischl B. Highly accurate inverse consistent registration: a robust approach. *NeuroImage* 2010;53(4):1181–96.
38. Iorio M, Spalletta G, Chiapponi C, et al. White matter hyperintensities segmentation: a new semi-automated method. *Front Aging Neurosci* 2013;5:76.
39. Basser PJ, Mattiello J, LeBihan D. Estimation of the effective self-diffusion tensor from the NMR spin echo. *J Magn Reson B* 1994;103(3):247–54.
40. Smith SM, Jenkinson M, Woolrich MW, et al. Advances in functional and structural MR image analysis and implementation as FSL. *Neuroimage* 2004;23:S208–19.
41. Woolrich MW, Jbabdi S, Patenaude B, et al. Bayesian analysis of neuroimaging data in FSL. *NeuroImage* 2009;45(1 Suppl):S173-186.
42. Velly L, Perlberg V, Boulier T, et al. Use of brain diffusion tensor imaging for the prediction of long-term neurological outcomes in patients after cardiac arrest: a multicentre, international, prospective, observational, cohort study. *Lancet Neurol* 2018;17(4):317–26.
43. Malone IB, Leung KK, Clegg S, et al. Accurate automatic estimation of total intracranial volume: A nuisance variable with less nuisance. *Neuroimage* 2015;104:366–72.
44. Cohen J. *Statistical power analysis for the behavioral sciences*. 2nd. Hillsdale, NJ: erlbaum; 1988.
45. Pedregosa F, Varoquaux G, Gramfort A, et al. Scikit-learn: Machine Learning in Python. *J Mach Learn Res* 2011;12(Oct):2825–30.
46. Yeo RA, BIGLER E. CALLOSAL MORPHOLOGY IN CLOSED-HEAD-INJURY PATIENTS. In: *Journal of Clinical and Experimental Neuropsychology*. SWETS ZEITLINGER PUBLISHERS PO BOX 825, 2160 SZ LISSE, NETHERLANDS; 1991. p. 63–63.
47. Dal Pan GJ, McArthur JH, Aylward E, et al. Patterns of cerebral atrophy in HIV-1-infected individuals results of a quantitative MRI analysis. *Neurology* 1992;42(11):2125–2125.
48. Bigler ED. *Traumatic brain injury: Mechanisms of damage, assessment, intervention, and outcome*. Pro-Ed; 1990.
49. Ledig C, Heckemann RA, Hammers A, et al. Robust whole-brain segmentation: application to traumatic brain injury. *Med Image Anal* 2015;21(1):40–58.
50. Annen J, Frasso G, Crone JS, et al. Regional brain volumetry and brain function in severely brain-injured patients. *Ann Neurol* 2018;83(4):842–53.
51. Chu Z, Wilde EA, Hunter JV, et al. Voxel-based analysis of diffusion tensor imaging in mild traumatic brain injury in adolescents. *Am J Neuroradiol* 2010;31(2):340–6.
52. Gale SD, Baxter L, Roundy N, Johnson SC. Traumatic brain injury and grey matter concentration: a preliminary voxel based morphometry study. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2005;76(7):984–8.
53. Perlberg V, Puybasset L, Tollard E, Lehericy S, Benali H, Galanaud D. Relation between brain lesion location and clinical outcome in patients with severe traumatic

brain injury: a diffusion tensor imaging study using voxel-based approaches. *Hum Brain Mapp* 2009;30(12):3924–33.

54. Farbota KD, Bendlin BB, Alexander AL, Rowley HA, Dempsey RJ, Johnson SC. Longitudinal diffusion tensor imaging and neuropsychological correlates in traumatic brain injury patients. *Front Hum Neurosci* 2012;6:160.
55. Ding K, de la Plata CM, Wang JY, et al. Cerebral atrophy after traumatic white matter injury: correlation with acute neuroimaging and outcome. *J Neurotrauma* 2008;25(12):1433–40.
56. Marcoux J, McArthur DA, Miller C, et al. Persistent metabolic crisis as measured by elevated cerebral microdialysis lactate-pyruvate ratio predicts chronic frontal lobe brain atrophy after traumatic brain injury. *Crit Care Med* 2008;36(10):2871–7.
57. Warner MA, Youn TS, Davis T, et al. Regionally selective atrophy after traumatic axonal injury. *Arch Neurol* 2010;67(11):1336–44.
58. Ross DE, Ochs AL, Seabaugh JM, et al. Progressive brain atrophy in patients with chronic neuropsychiatric symptoms after mild traumatic brain injury: a preliminary study. *Brain Inj* 2012;26(12):1500–9.
59. Tomaiuolo F, Bivona U, Lerch JP, et al. Memory and anatomical change in severe non missile traumatic brain injury: ~ 1 vs. ~ 8 years follow-up. *Brain Res Bull* 2012;87(4–5):373–82.
60. Brezova V, Moen KG, Skandsen T, et al. Prospective longitudinal MRI study of brain volumes and diffusion changes during the first year after moderate to severe traumatic brain injury. *NeuroImage Clin* 2014;5:128–40.
61. Hedman AM, van Haren NE, Schnack HG, Kahn RS, Hulshoff Pol HE. Human brain changes across the life span: a review of 56 longitudinal magnetic resonance imaging studies. *Hum Brain Mapp* 2012;33(8):1987–2002.
62. Smeets D, Ribbens A, Sima DM, et al. Reliable measurements of brain atrophy in individual patients with multiple sclerosis. *Brain Behav* 2016;6(9).
63. Chan D, Janssen JC, Whitwell JL, et al. Change in rates of cerebral atrophy over time in early-onset Alzheimer’s disease: longitudinal MRI study. *The Lancet* 2003;362(9390):1121–2.
64. McDonald CR, McEvoy LK, Gharapetian L, et al. Regional rates of neocortical atrophy from normal aging to early Alzheimer disease. *Neurology* 2009;73(6):457–65.
65. Reiner P, Jouvent E, Duchesnay E, et al. Sulcal span in Alzheimer’s disease, amnesic mild cognitive impairment, and healthy controls. *J Alzheimers Dis JAD* 2012;29(3):605–13.
66. Takahata K, Tabuchi H, Mimura M. [Late-onset Neurodegenerative Diseases Following Traumatic Brain Injury: Chronic Traumatic Encephalopathy (CTE) and Alzheimer’s Disease Secondary to TBI (AD-TBI)]. *Brain Nerve Shinkei Kenkyū No Shinpo* 2016;68(7):849–57.
67. Kong L, Herold CJ, Zöllner F, et al. Comparison of grey matter volume and thickness for analysing cortical changes in chronic schizophrenia: a matter of surface area, grey/white matter intensity contrast, and curvature. *Psychiatry Res* 2015;231(2):176–83.
68. Roberts RM, Mathias JL, Rose SE. Diffusion Tensor Imaging (DTI) Findings Following Pediatric Non-Penetrating TBI: A Meta-Analysis. *Dev Neuropsychol* 2014;39(8):600–37.

69. Hulkower MB, Poliak DB, Rosenbaum SB, Zimmerman ME, Lipton ML. A decade of DTI in traumatic brain injury: 10 years and 100 articles later. *AJNR Am J Neuroradiol* 2013;34(11):2064–74.
70. Ho J, Zhou Z, Li X, Kleiven S. The peculiar properties of the falx and tentorium in brain injury biomechanics. *J Biomech* 2017;60.
71. Giordano C, Zappalà S, Kleiven S. Anisotropic finite element models for brain injury prediction: the sensitivity of axonal strain to white matter tract inter-subject variability. *Biomech Model Mechanobiol* 2017;16(4):1269–93.
72. Ghajari M, Hellyer PJ, Sharp DJ. Computational modelling of traumatic brain injury predicts the location of chronic traumatic encephalopathy pathology. *Brain J Neurol* 2017;140(2):333–43.
73. Moen KG, Vik A, Olsen A, et al. Traumatic axonal injury: Relationships between lesions in the early phase and diffusion tensor imaging parameters in the chronic phase of traumatic brain injury. *J Neurosci Res* 2016;94(7):623–35.
74. Edlow BL, Copen WA, Izzy S, et al. Diffusion tensor imaging in acute-to-subacute traumatic brain injury: a longitudinal analysis. *BMC Neurol* 2016;16.
75. Rutgers DR, Fillard P, Paradot G, Tadié M, Lasjaunias P, Ducreux D. Diffusion tensor imaging characteristics of the corpus callosum in mild, moderate, and severe traumatic brain injury. *AJNR Am J Neuroradiol* 2008;29(9):1730–5.
76. Shakir A, Aksoy D, Mlynash M, Harris OA, Albers GW, Hirsch KG. Prognostic Value of Quantitative Diffusion-Weighted MRI in Patients with Traumatic Brain Injury. *J Neuroimaging* 2016;26(1):103–8.
77. Corrigan JD, Harrison-Felix C, Bogner J, Dijkers M, Terrill MS, Whiteneck G. Systematic bias in traumatic brain injury outcome studies because of loss to follow-up. *Arch Phys Med Rehabil* 2003;84(2):153–60.
78. Jourdan C, Bayen E, Bahrami S, et al. Loss to Follow-Up and Social Background in an Inception Cohort of Patients With Severe Traumatic Brain Injury: Results From the Paris-TBI Study. *J Head Trauma Rehabil* 2016;31(3):E42-48.
79. Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale–Third Edition and Wechsler Memory Scale–Third Edition technical manual. San Antonio TX Psychol Corp 1997;
80. Van der Linden M, Coyette F, Poitrenaud J, et al. II. L'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items (RL/RI-16). 2004;
81. Grober E, Buschke H, Crystal H, Bang S, Dresner R. Screening for dementia by memory testing. *Neurology* 1988;38(6):900–900.
82. Golden CJ. Diagnosis and rehabilitation in clinical neuropsychology. CC Thomas; 1978.
83. Godefroy O. Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques: évaluation en pratique clinique. Groupe de Boeck; 2008.
84. Tombaugh TN. Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol* 2004;19(2):203–14.
85. Shallice T. Specific impairments of planning. *Phil Trans R Soc Lond B* 1982;298(1089):199–209.
86. SCHAEFER-COURCOT F, Martin Y, Rousseaux M. L'épreuve de la Tour de Londres: normalisation au sein d'une population adulte. *Rééduc Orthophonique* 1996;34(186):119–40.
87. Godefroy O, Jeannerod M, Allain P, Le Gall D. Lobe frontal, fonctions exécutives et contrôle cognitif. *Rev Neurol (Paris)* 2008;164:S119–27.

88. Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale–Fourth Edition (WAIS–IV). San Antonio, TX: The Psychological Corporation; 2008.
89. Gronwall DMA. Paced auditory serial-addition task: a measure of recovery from concussion. *Percept Mot Skills* 1977;44(2):367–73.
90. Zimmermann P, Fimm B. Tests d'évaluation de l'attention version 2.2. Herzogenrath Vera Fimm Psychol Testsysteme 2010;

7. Annexes

Liste des abréviations

AD : Diffusion axiale

AUC : Aire sous la courbe

CPP : Comité de protection des personnes

CNIL : Commission nationale de l'informatique et des libertés

DTI : Tenseur de Diffusion

ET : Ecart-type

EI : Ecart interquartile

eTIV : Volume intracrânien total estimé

FA : Fraction d'anisotropie

FDR : "False Discovery Rate"

FLAIR : Fluid Attenuated Inversion Recovery"

GOSE3-5 : Patients atteints de TCG à évolution neurologique intermédiaire

GOSE6-8 : Patients atteints de TCG à bonne évolution neurologique

IC : Intervalle de confiance

IRM : Imagerie par résonance magnétique

MD : Diffusion moyenne

RD : Diffusion radiale

SLT : Suivi Long Terme

SVM : Machines à vecteurs linéaires de support

SWAN : Séquence d'angiographie en susceptibilité magnétique

TC : Traumatisme Crânien

TCG : Traumatisme Crânien Grave

VS : Volontaires Sains

Critères d'inclusion et d'exclusion

Critères d'inclusion

L'ensemble des quatre critères devaient être présents afin de considérer les sujets éligibles à l'étude :

1. Age ≥ 18 ans.
2. Traumatisme crânien dans les 7 derniers jours.
3. Admission en unité de réanimation.
4. Troubles de la conscience persistants définis comme une absence de réponse à l'ordre simple au 7^e jour de prise en charge en Réanimation en l'absence d'aphasie ou d'imprégnation d'hypnotiques.

Critères d'exclusion

1. Grossesse avérée ou suspectée.
2. Troubles de la conscience expliquée par un hypnotique.
3. Contre-indication à une IRM (Pacemaker, dispositif médical magnéto-sensible, corps étranger métallique cérébral ou intra-oculaire, ...).
4. Arrêt Cardiaque secondaire au Traumatisme Crânien.
5. Antécédents ou présence d'une maladie neurologique pouvant interférer avec l'interprétation de l'évolution neurologique (ex : Accident vasculaire cérébral ischémique ou hémorragique, tumeur, ...).
6. Défaillance hémodynamique sévère compromettant le transport à la machine d'IRM.
7. Défaillance respiratoire sévère compromettant le transport à la machine d'IRM.
8. Leukoacariose
9. Patient avec atteinte sévère des fonctions vitales et/ou avec une mise en jeu du pronostic vital avec un handicap avant l'admission en réanimation.
10. Refus de la famille.
11. Patient sous protection juridique (tutelle ou curatelle).
12. GOSE inférieur à 3 (patient végétatif ou décédé).

Figures et tableaux annexes.

Tableau S1. Paramètres d'acquisitions pour chaque machine d'IRM. (Version anglaise)

MR Scanner	Manufacturer	GE Medical Systems							
	Model	Signa HDxt	Signa HDxt	Signa HDx	Signa EXCITE	Genesis Signa			
	Software version	HD23.0_V01_1210.a	15.0_M4_0910.a	14.0_M5_0737.f	11.1_M4_0818.a	11			
	Head coils (elements)	8ch HR BRAIN (8)	8ch HR BRAIN (8)	8ch HR BRAIN (8)	Head coil (8)	Head coil (8)			
	Magnetic Field Strength (tesla)	3	3	3	1.5	1.5			
T1 3D	Orientation plane (type)	Sagittal	Axial	Axial	Axial	Axial			
	Slices (n)	146	154	154	156	124			
	Thickness (mm)	1.2	1.2	1.2	1.2	1.2			
	Number of averages (n)	1	1	1	1	1			
	TR/TE/TI (ms)	7.14/3.09/380	7.124/3.1/380	7.224/3.1/380	10.5/2.2/600	10.5/2.2/600			
	Bandwidth (Hz)	122	122	122	97	97			
	Matrix	288 x 224	288 x 224	288 x 224	256 x 256	256 x 256			
	FOV (cm)	14 x 11	14 x 11	14 x 11	24 x 24	24 x 24			
	Flip angle (°)	15	15	15	10	10			
T2 GRE or SWAN	Orientation plane (type)	Axial (SWAN)	Axial (GRE)	Axial (GRE)	Axial (GRE)	Axial (GRE)			
	Slices (n)	112	30	30	29	28			
	Thickness (mm)	2.6	5	5	5	5			
	Number of averages (n)	0.69	1	1	1	1			
	TR/TE (ms)	47.3/25	782.5/12.6	778/12.6	300/15	500/15			
	Bandwidth (Hz)	244	162	162	97	122			
	Matrix	320 x 224	320 x 200	320 x 200	256 x 256	256 x 256			
	FOV (cm)	13 x 9	15 x 9	15 x 9	24 x 24	24 x 24			
	Flip angle (°)	20	20	20	30	30			
T2 FLAIR	Orientation plane	Axial	Axial	Axial	Axial	Axial			
	Slices (n)	45	30	27	28	24			
	Thickness (mm)	3	5	5	5	5			
	Number of averages (n)	1	1	1	0.5	0.5			
	TR/TE/TI (ms)	9000/152.5/2250	9002/152.74/2250	9002/154.5/2250	10002/145.1/2200	10004/159.5/2200			
	Bandwidth (Hz)	139	139	139	97	244			
	Matrix	352 x 224	352 x 224	352 x 224	320 x 192	320 x 192			
	FOV (cm)	16 x 10	16 x 10	16 x 10	15 x 9	30 x 18			
	Flip angle (°)	90	90	90	90	90			
DTI	Orientation plane	Axial	Axial	Axial	Axial	Axial	Axial	Axial	
	Slices (n)	2856	2550	637	2601	564	564	648	480
	Gradient directions (n)	50	50	12	50	11	11	23	23
	Baseline scans at b = 0	2	1	1	1	1	1	1	1
	B-value (s/mm ²)	1000	1000	1000	1000	900	900	700	700
	Thickness (mm)	2.5	2.5	3	2.5	3	3	5	3
	Number of averages (n)	1	1	1	1	4	4	2	5
	TR/TE (ms)	14000/85	14000/85	1400/81.9	14000/74.5	13000/81	13000/85.9	8000/79.5	8000/84.9
	Bandwidth (Hz)	1953	1953	1953	1953	1953	1953	1953	882
	Matrix	128 x 128	128 x 128	128 x 128	128 x 128	96 x 96	96 x 96	128 x 128	128 x 128
	FOV (cm)	14 x 14	14 x 14	14 x 14	13 x 13	10 x 10	10 x 10	16 x 16	16 x 16
	Flip angle (°)	90	90	90	90	90	90	90	90

DTI : Diffusion Tensor Imaging; FLAIR : Fluid-Attenuated Inversion Recovery; FOV : Profondeur de champ ; GRE : Gradient-Recalled Echo;
 SWAN : Susceptibility-Weighted Angiography; MR : Imagerie par résonance magnétique

Tableau S2. Résultats des indices de Tenseur de Diffusion des Volontaires Sains pour chaque machine d'IRM

	Volontaires Sains (N=37)	Fraction d'Anisotropie (FA)			Diffusion Moyenne (MD)		
		Cerveau entier	Substance blanche	Substance grise	Cerveau entier	Substance blanche	Substance grise
					$10^{-4} \text{ mm}^2/\text{s}$		
(GE-Signa EXCITE; 1,5 Tesla) 11 Directions Te 81	5	0,251±0,010	0,362±0,015	0,142±0,005	8,01±0,29	7,25±0,24	8,75±0,41
(GE-Signa EXCITE; 1,5 Tesla) 11 Directions Te 85,9	7	0,250±0,014	0,369±0,016	0,140±0,020	9,11±0,37	8,10±0,09	10,05±0,71
(GE-Signa EXCITE; 1,5 Tesla) 23 Directions Te 79,5	5	0,243±0,005	0,337±0,006	0,152±0,011	8,43±0,16	7,58±0,10	9,26±0,40
(GE-Genesis Signa; 1,5 Tesla) 23 Directions Te 84,9	10	0,226±0,015	0,317±0,19	0,137±0,11	9,24±0,36	8,37±0,25	10,04±0,45
(GE-Signa HDx; 3 Tesla) 50 Directions Te 74,5	5	0,292±0,013	0,423±0,014	0,174±0,006	8,61±0,26	8,08±0,17	9,09±0,34
(GE-Signa HDx; 3 Tesla) 12 Directions Te 73,1	5	0,269±0,015	0,387±0,018	0,162±0,008	8,65±0,33	7,99±0,19	9,25±0,45

GE, General Electric. Les résultats sont exprimés en moyennes±écarts-types.

Tableau S3. Ampleur de l'effet mesurée à l'aide de la méthode Cohen d en fonction de la zone d'intérêt étudiée avec taille de l'échantillon correspondante.

Afin de comparer l'ampleur des différences entre les groupes en ce qui concerne le taux d'atrophie, les valeurs de l'effet ont été calculées pour les zones d'intérêts présentant des taux d'atrophie plus élevés sur la base des comparaisons post hoc. Des estimations de la taille de l'échantillon nécessaire pour détecter un effet de traitement de 25 % ont été ainsi effectuées. Tous les calculs ont tenu compte de l'hypothèse selon laquelle un essai clinique devrait avoir une puissance de 80 % pour détecter un effet thérapeutique, avec un seuil de signification bilatéral de 5 %.

	Indice de Cohen d	Taille de l'échantillon
Noyaux Gris centraux	-2,84	31
Substance blanche issue du JHU	-1,82	76
Substance blanche totale	-1,61	97
Genou Corps Calleux	-1,57	102
Partie centrale du Corps Calleux	-1,54	105
Splénium Corps Calleux	-1,60	98
Gyrus Cingulaire gauche	-1,34	140
Gyrus Cingulaire droit	-1,54	106
Thalamus gauche	-2,16	54
Thalamus droit	-1,96	65
Tronc cérébral	-1,55	104

Tableau S4. Comparaison des valeurs de fraction d'anisotropie (FA), diffusion moyenne (MD), diffusion radiale (RD) et de diffusion axiale (AD) normalisées dans la substance blanche (SB). Les résultats sont présentés lors des mesures à la phase subaiguë et à la phase chronique en fonction des patients traumatisés crâniens graves et des volontaires sains.

	Patients traumatisés crâniens graves (n=22)	Volontaires sains (n=10)	Valeur de p †
<i>Indices normalisés mesurés à partir du Tenseur de Diffusion à la phase subaiguë</i>			
FA SB hémisphère gauche	92,1±7,8 %	97,6±7,4 %	0,031
FA SB hémisphère droit	91,8±8,0 %	97,8±7,2 %	0,023
FA SB totale	91,8±7,7 %	97,7±7,3 %	0,023
FA SB JHU	91,8±6,7 %	98,7±4,3 %	0,002
MD SB hémisphère gauche	105,7±7,9 %	99,9±3,8 %	0,014
MD SB hémisphère droit	104,4±3,9 %	100,1±3,4 %	0,002
MD SB totale	104,8±4,5 %	100,0±3,6 %	0,003
MD SB JHU	103,7±4,9 %	99,5±2,6 %	0,007
RD SB hémisphère gauche	108,5±9,3 %	100,8±6,7 %	0,010
RD SB hémisphère droit	107,4±5,6 %	100,9±6,2 %	0,003
RD SB totale	107,8±6,1 %	100,9±6,5 %	0,003
RD SB JHU	107,9±7,3 %	100,2±5,0 %	0,002
AD SB hémisphère gauche	102,3±7,2 %	98,8±1,1 %	0,067
AD SB hémisphère droit	101,1±3,6 %	99,1±1,2 %	0,049
AD SB totale	101,4±4,4 %	99,0±1,1 %	0,045
AD SB JHU	99,5±4,0 %	98,9±1,1 %	0,312

	Patients traumatisés crâniens graves (n=22)	Volontaires sains (n=10)	Valeur de p †
<i>Indices normalisés mesurés à partir du Tenseur de Diffusion à la phase chronique</i>			
FA SB hémisphère gauche	92,1±7,8 %	97,6±7,4 %	0,0305
FA SB hémisphère droit	91,8±8,0 %	97,8±7,2 %	0,0226
FA SB totale	91,8±7,7 %	97,7±7,3 %	0,0230
FA SB JHU	91,8±6,7 %	98,7±4,3 %	0,002
MD SB hémisphère gauche	109,2±7,9 %	99,0±4,0 %	0,0002
MD SB hémisphère droit	109,5±8,3 %	99,3±3,5 %	0,0003
MD SB totale	109,4±6,5 %	99,2±3,7 %	<0,0001
MD SB JHU	111,5±6,2 %	98,2±3,0 %	<0,0001
RD SB hémisphère gauche	112,4±10,1 %	99,6±7,1 %	0,0003
RD SB hémisphère droit	113,1±10,8 %	99,9±6,5 %	0,0004
RD SB totale	113,0±8,5 %	99,8±6,7 %	<0,0001
RD SB JHU	116,6±8,8 %	98,2±5,7 %	<0,0001
AD SB hémisphère gauche	105,7±5,8 %	98,4±1,4 %	0,0002
AD SB hémisphère droit	105,9±5,6 %	98,8±1,1 %	0,0001
AD SB totale	105,8±4,6 %	98,7±1,2 %	<0,0001
AD SB JHU	106,9±4,0 %	98,3±1,3 %	<0,0001

Les résultats sont exprimés en moyenne±écart-type.

Tableau S5. Modèle de pronostication de type SVM à partir des données de la fraction d'anisotropie (FA), de la diffusion moyenne (MD), de la diffusion radiale (RD) et de la diffusion axiale (AD) du tenseur de diffusion à la phase subaiguë. Tous les modèles sont présentés avec le nombre de caractéristiques nécessaires, les valeurs de sensibilité et de spécificité et le ROC avec l'air sous la courbe (AUC) correspondant à chaque modèle. (SB : Substance blanche ; D : Droite ; G : Gauche)

Modèles	Poids	Nombre de caractéristiques requis	Sensibilité	Spécificité	AUC
Modèle pronostique basé sur FA					
SB frontale moyenne caudale droite	-0,33				
SB paracentrale droite	-0,15				
(JHU) Fornix	-0,42	4	0,91[0,87-0,96]	0,87[0,82-0,91]	0,85[0,39-1,00]
(JHU) Partie rétrolenticulaire capsule interne gauche	-0,48				
Modèle pronostique basé sur MD					
Thalamus droit	-0,08				
SB frontale supérieure droite	-0,56				
SB cunéus droit	-0,89				
(JHU) Genou du corps calleux	0,67				
(JHU) Corps du corps calleux	0,21	9	0,95[0,92-0,99]	0,99[0,97-1,00]	0,98[0,88-1,00]
(JHU) Splénium du corps calleux	-0,03				
(JHU) Fornix	0,008				
(JHU) Corona radiata postérieure droite	0,35				
(JHU) Corona radiata postérieure gauche	0,46				

Modèle pronostique basé sur RD	Poids	Nombre de caractéristiques requises	Sensibilité	Spécificité	AUC
Thalamus gauche	0,01				
Thalamus droit	0,09				
Noyau Caudé gauche	0,14				
Noyau Caudé droit	0,09				
Amygdale droite	0,09				
SB précunéus gauche	0,06				
SB frontale moyenne caudale droite	0,04				
SB fusiforme droite	-0,01				
SB insulaire droite	0,005				
SB paracentrale droite	0,04				
SB précentrale droite	-0,05				
SB frontale supérieure droite	-0,30				
(JHU) Genou du corps calleux	0,12	26	0,86[0,81-0,91]	0,96[0,94-0,99]	0,88[0,55-1,00]
(JHU) Corps du corps calleux	0,12				
(JHU) Splénium du corps calleux	0,13				
(JHU) Fornix	0,08				
(JHU) Partie rétroliculaire capsule interne gauche	0,13				
(JHU) Partie rétroliculaire capsule interne droite	0,16				
(JHU) Partie supérieure corona radiata droite	0,05				
(JHU) Partie postérieure corona radiata droite	0,12				
(JHU) Partie postérieure corona radiata gauche	0,16				
(JHU) Radiations thalamiques gauche	0,01				
(JHU) Fornix, partie terminale droite	-0,02				
(JHU) Fornix, partie terminale gauche	0,02				
(JHU) Faisceau longitudinal supérieur droite	0,06				
(JHU) Faisceau longitudinal supérieur gauche	0,02				

Modèle pronostique basé sur AD	Poids	Nombre de caractéristiques requis	Sensibilité	Spécificité	AUC
Thalamus droit	0,16				
Noyau Caudé gauche	0,11				
Noyau Caudé droit	0,14				
SB cunéus gauche	-0,06				
SB sillon temporal supérieur droit	-0,05				
SB frontale moyenne caudale droite	0,12				
SB cunéus droit	-0,10				
SB pariétale inférieure droite	-0,09				
SB temporale inférieure droite	-0,02				
SB occipitale latérale droite	-0,13				
SB temporale moyenne droite	-0,11				
SB paracentrale droite	0,03				
SB parahippocampale droite	-0,09				
SB paropercularis droit	0,003				
SB parstriangularis droit	-0,04	32	0,93[0,89-0,97]	0,98[0,96-1,00]	0,96[0,73-1,00]
SB pericalcarine droite	-0,19				
SB postcentrale droite	-0,03				
SB précentrale droite	-0,09				
SB précunéus droit	0,06				
SB frontale moyenne rostrale droite	-0,02				
SB frontale supérieure droite	-0,09				
SB pariétale supérieure droite	-0,09				
SB supramarginal droit	0,009				
SB temporale transverse droite	-0,15				
(JHU) Fornix	0,13				
(JHU) Partie postérieure de la capsule interne gauche	-0,05				
(JHU) Partie rétroliculaire de la capsule interne droit	-0,03				
(JHU) Partie rétroliculaire de la capsule interne gauche	-0,08				
(JHU) Gyrus cingulaire droit	-0,05				
(JHU) Gyrus cingulaire gauche	-0,09				

Fichiers additionnels annexes.

Fichier additionnel 1. Extended Glasgow Outcome Scale (GOSE) ³⁴

Le GOSE est une échelle globale de résultats fonctionnels qui se classe en huit catégories en subdivisant les catégories de handicap sévère, handicap modérée et de bonne récupération en niveau supérieur et inférieur.

1	Décès
2	Etat végétatif persistant
3	Handicap sévère – niveau inférieur
4	Handicap sévère – niveau supérieur
5	Handicap modéré – niveau inférieur
6	Handicap modéré – niveau supérieur
7	Bonne récupération – niveau inférieur
8	Bonne récupération – niveau supérieur

Fichier additionnel 2. Analyse des données neuropsychologiques : scores composites.

Pour l'analyse statistique des résultats des tests neuropsychologiques, les différents scores ont été regroupés en scores composites. Les différentes catégories d'exploration neuropsychologiques ont été définies en fonction des tests utilisés et de leur description dans la littérature. Pour la constitution de ces scores composites, les scores pondérés obtenus dans les différents tests ont été transformés en z-scores. Les résultats exprimés en percentiles et en scores standards ont été convertis à partir des tables de conversion. Les scores composites ont été obtenus en faisant la moyenne des différents z-scores des tests utilisés, puis en multipliant la moyenne par n (n étant le nombre de variables utilisées).

Mémoire épisodique	<ul style="list-style-type: none"> - Sous-test de mémoire logique et de reproduction visuelle (Wechsler Memory Scale III, WMS III)⁷⁹ - Test de mémoire en 16 items rappel libre et rappel différé (RLRI)^{80,81}
Fonctions exécutives	<ul style="list-style-type: none"> - Stroop: Test de sensibilité à l'interférence⁸² - Trail Making Test A & B^{83,84} - Test de la Tour de Londres^{85,86} - Tests de fluance verbale « p »⁸⁷
Mémoire de Travail	<ul style="list-style-type: none"> - Test de mémoire spatiale (WMS III)⁷⁹ - Test de mémoire de chiffres (Wechsler Adult Intelligence Scale III, WAIS III)⁸⁸ - Paced Auditory Serial Addition Test (PASAT, version en 4 secondes)⁸⁹
Capacités attentionnelles	<ul style="list-style-type: none"> - Test de performance attentionnelle (version 2.3)⁹⁰ - PASAT⁸⁹

Fichier additionnel 3. Liste des régions d'intérêts issues des différents atlas.**1. Segmentation FreeSurfer issue de l'Atlas Desikan****- Lobe frontal gauche et droit, substance blanche et grise**

- * Parcelle frontale supérieure
- * Parcelle frontale moyenne rostrale
- * Parcelle frontale moyenne caudale
- * Parcelles Pars Opercularis, Pars Triangularis, et Pars Orbitalis
- * Parcelle orbitofrontale latérale
- * Parcelle orbitofrontale médiale
- * Parcelle précentrale
- * Parcelle paracentrale
- * Parcelle frontale polaire

- Lobe pariétal gauche et droit, substance blanche et grise

- * Parcelle pariétale supérieure
- * Parcelle pariétale inférieure
- * Parcelle supramarginale
- * Parcelle postcentrale
- * Précunéus

- Lobe temporal gauche et droit, substance blanche et grise

- * Parcelle temporale supérieure
- * Parcelle temporale moyenne
- * Parcelle temporale inférieure
- * Parcelle du sillon temporal supérieur
- * Parcelle fusiforme
- * Parcelle temporale transverse
- * Parcelle entorhinale
- * Parcelle parahippocampale
- * Parcelle temporale polaire

- Lobe occipital gauche et droit, substance blanche et grise

- * Parcelle occipitale latérale
- * Parcelle occipitale linguale
- * Parcelle péricalcarine
- * Cunéus

2. Segmentation des faisceaux de fibres blanches profondes issue de l'Atlas JHU

- * Partie antérieure corona radiata gauche et droite
- * Partie postérieure corona radiata gauche et droite
- * Partie supérieure corona radiata gauche et droite
- * Partie antérieure de la capsule interne gauche et droite
- * Partie postérieure de la capsule interne gauche et droite
- * Partie rétrolenticulaire de la capsule interne gauche et droite
- * Genou, corps et splénium du corps calleux
- * Pédoncule cérébral gauche et droit
- * Pédoncule cérébral inférieur gauche et droit
- * Pédoncule cérébral moyen gauche et droit
- * Pédoncule cérébral supérieur gauche et droit
- * Gyrus cingulaire gauche et droit
- * Gyrus cingulaire hippocampique gauche et droit
- * Faisceau cortico-spinal gauche et droit
- * Capsule externe gauche et droit
- * Fornix
- * Fornix partie terminale gauche et droite
- * Lemnisque médian
- * Décussation faisceau pyramidal
- * Radiations thalamiques postérieures gauches et droites
- * Stratum sagittal gauche et droit
- * Faisceau longitudinal supérieur gauche et droit
- * Faisceau supérieur fronto-occipital gauche et droit
- * Faisceau unciné gauche et droit
- * Tapetum gauche et droit

Figure S1. Étapes de post-traitement et pipeline pour l'évaluation de l'imagerie volumétrique et de l'imagerie par tenseurs de diffusion.

Le post-traitement de l'IRM était réalisé de la manière suivante :

- Débruitage via le filtre *Spatially Adaptive Non Local Means* (SANLM) issu de la boîte à outils *Computational Anatomy Toolbox* (<http://dbm.neuro.uni-jena.de/cat/>).
- Extraction du cerveau en utilisant le logiciel *Functional MRI of the Brain* (FMRIB) issue de la librairie de pack FSL 5.0 (<https://fsl.fmrib.ox.ac.uk/fsl/fslwiki>).
- Application du pipeline Freesurfer v.6.0. pipeline avec production des parcelles de toutes les régions d'intérêts (<https://surfer.nmr.mgh.harvard.edu/>). Lorsqu'il existait un échec dans le processus de segmentation après vérification visuelle, une segmentation manuelle était réalisée sur les parcelles concernées.
- Coregistration linéaire et non linéaire des parcelles issues de l'Atlas John Hopkins University (JHU) avec le logiciel NiftyReg (cmictig.cs.ucl.ac.uk/research/software/22-niftyreg).
- Coregistration de l'acquisition par tenseur de diffusion sur l'acquisition T1 anatomique avec le logiciel NiftyReg (cmictig.cs.ucl.ac.uk/research/software/22-niftyreg).
- Calcul des coefficients moyens d'indices de diffusion normalisés dans les parcelles issues des atlas de Freesurfer et du JHU.

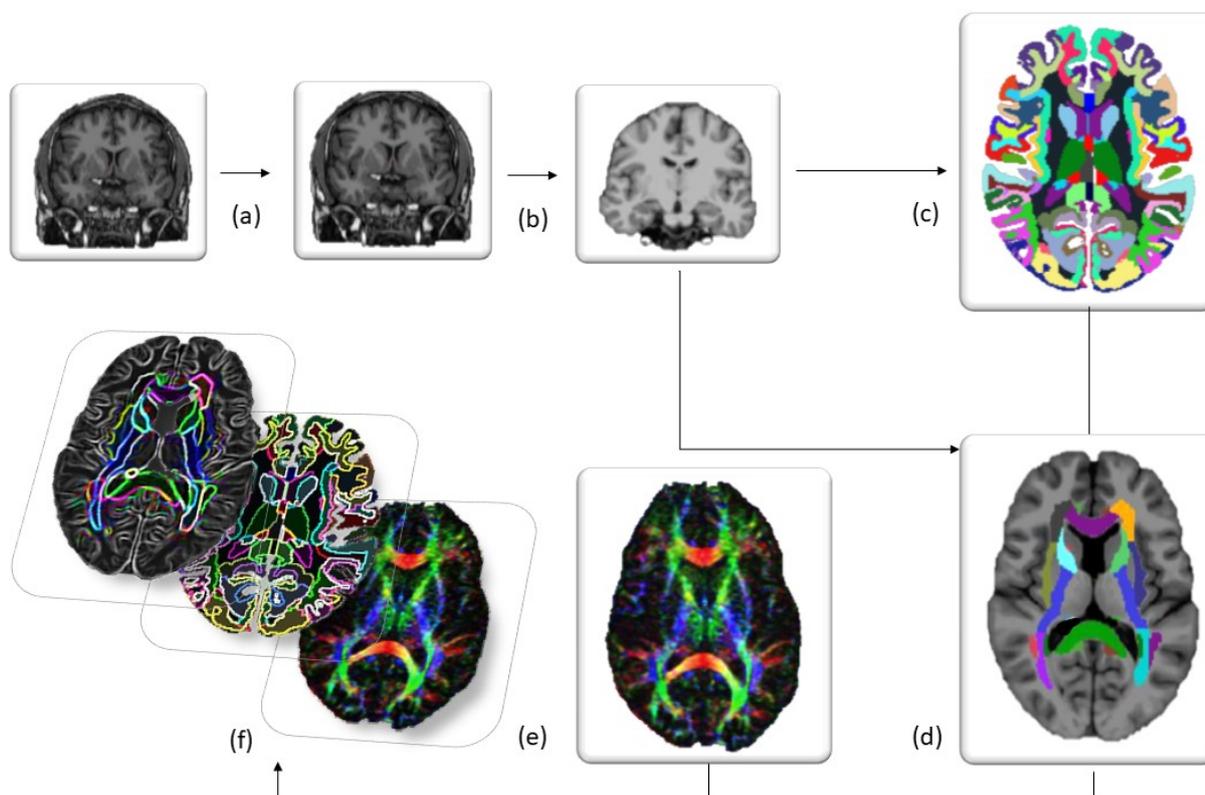


Figure S2. Evolution longitudinale de l'épaisseur corticale des patients atteints d'un Traumatisme Crânien Grave (TCG) entre la phase subaiguë et la phase chronique. A) Différence en z-score. (B) Parties dont le test statistique p est inférieur à 0,05 (non corrigé par FDR) signalées en rouge.

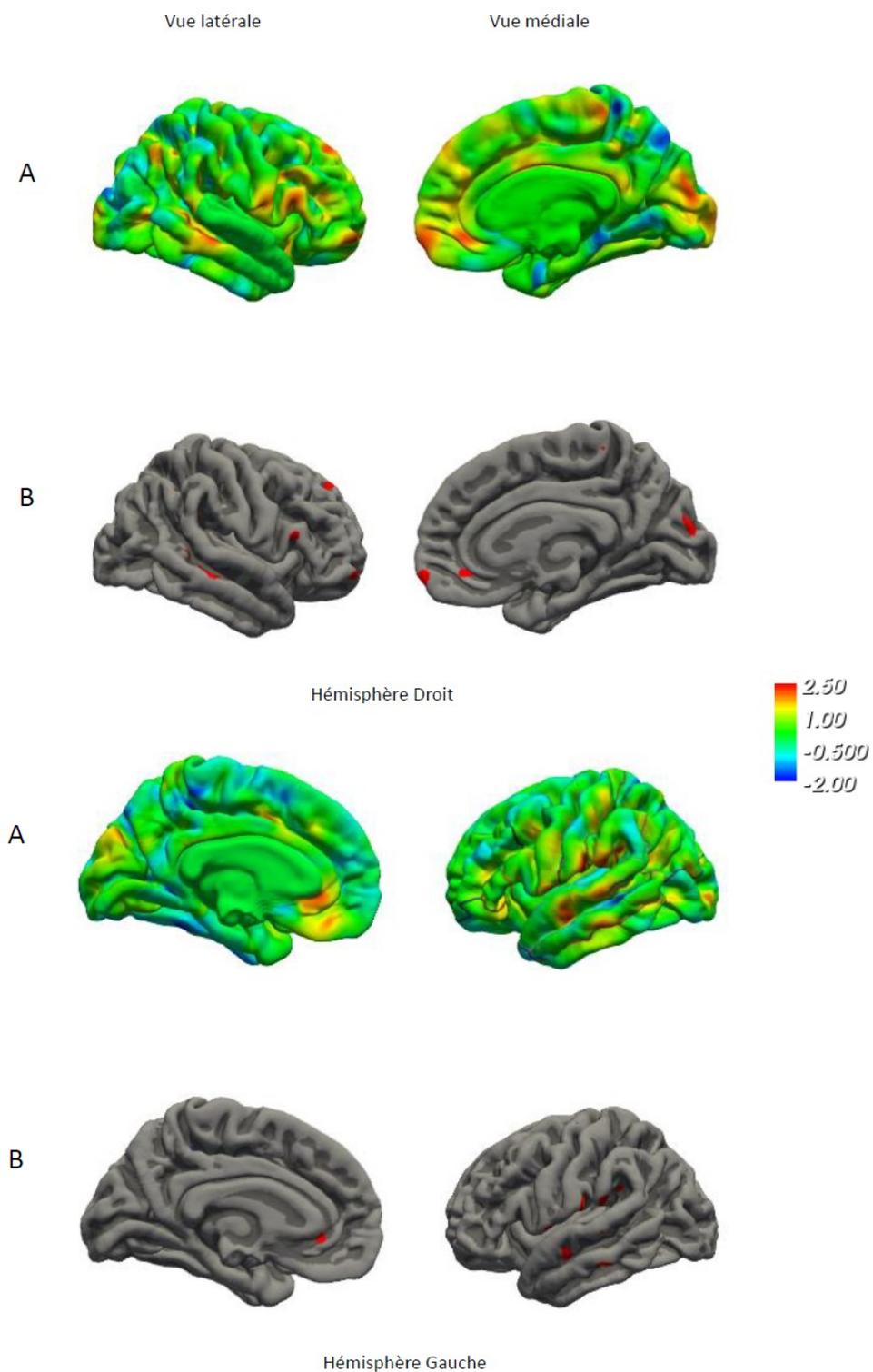


Figure S3. Cartographie de pourcentage de variation volumétrique selon une méthode de champs de déformation à l'échelle du Voxel chez les Volontaires Sains (VS), et les patients Traumatisés Crâniens Graves (TCG) entre la phase subaigüe et la phase chronique.

L'acquisition chez les VS permet de d'apprécier le bruit de la technique.

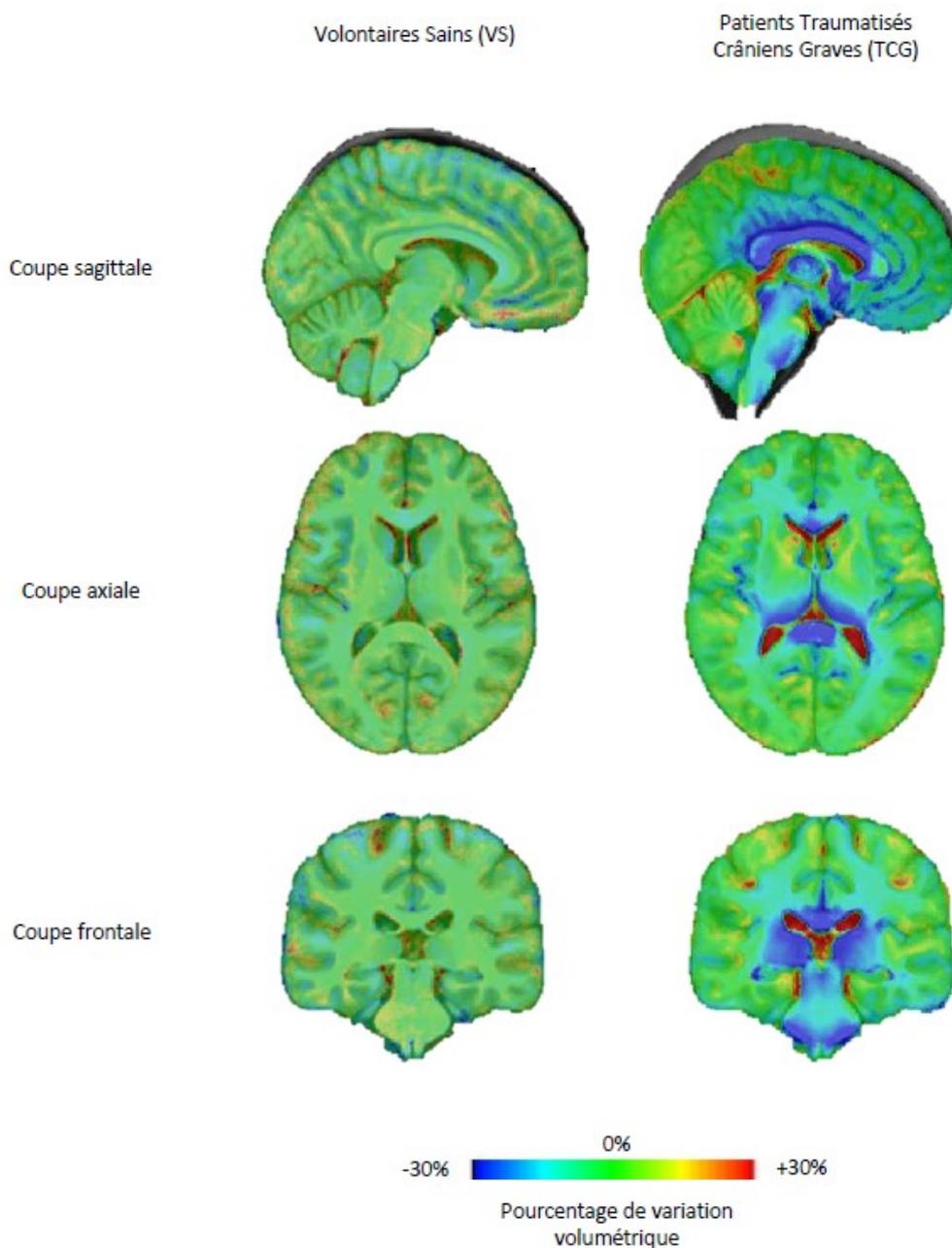
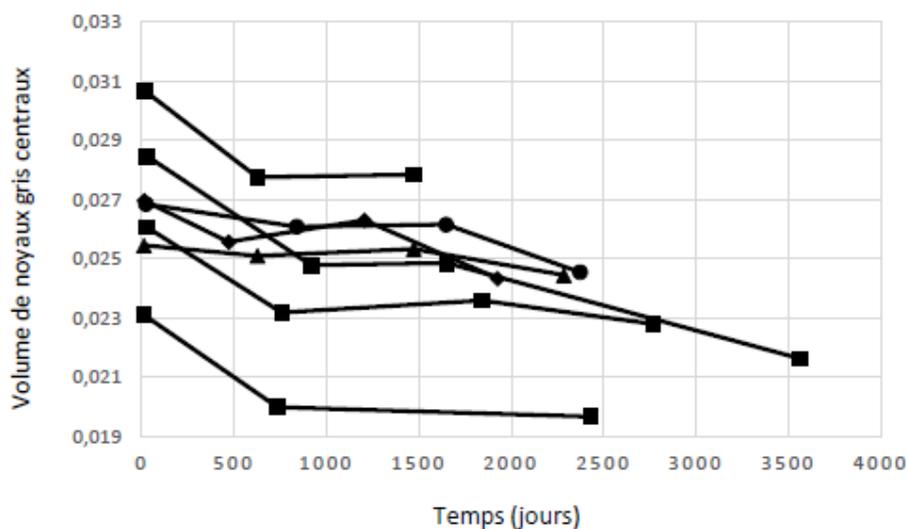
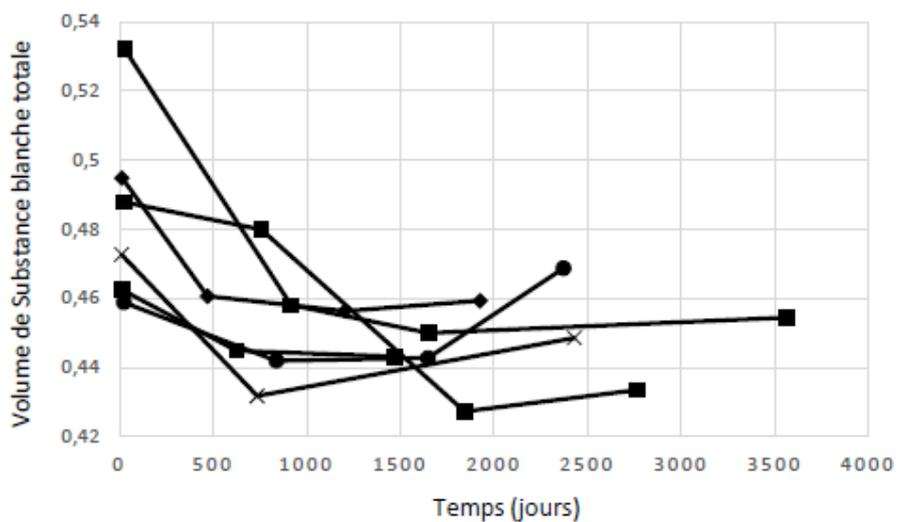


Figure S4. Evolution des mesures de volume cérébral pour les patients ayant eu des acquisitions IRM sériées. Les résultats sont exprimés en volumétrie corrigée au volume intracrânien total estimé en fonction du temps en jours.



Références Annexes

1. Jennett B, Snoek J, Bond MR, Brooks N. Disability after severe head injury: observations on the use of the Glasgow Outcome Scale. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1981;44(4):285–93.
2. Wechsler D. Wechsler Adult Intelligence Scale—Third Edition and Wechsler Memory Scale—Third Edition technical manual. San Antonio TX Psychol Corp 1997;
3. Van der Linden M, Coyette F, Poitrenaud J, et al. II. L'épreuve de rappel libre/rappel indicé à 16 items (RL/RI-16). 2004;
4. Grober E, Buschke H, Crystal H, Bang S, Dresner R. Screening for dementia by memory testing. *Neurology* 1988;38(6):900–900.
5. Golden CJ. *Diagnosis and rehabilitation in clinical neuropsychology*. CC Thomas; 1978.
6. Godefroy O. *Fonctions exécutives et pathologies neurologiques et psychiatriques: évaluation en pratique clinique*. Groupe de Boeck; 2008.
7. Tombaugh TN. Trail Making Test A and B: normative data stratified by age and education. *Arch Clin Neuropsychol* 2004;19(2):203–14.
8. Shallice T. Specific impairments of planning. *Phil Trans R Soc Lond B* 1982;298(1089):199–209.
9. SCHAEFER-COURCOT F, Martin Y, Rousseaux M. L'épreuve de la Tour de Londres: normalisation au sein d'une population adulte. *Rééduc Orthophonique* 1996;34(186):119–40.
10. Godefroy O, Jeannerod M, Allain P, Le Gall D. Lobe frontal, fonctions exécutives et contrôle cognitif. *Rev Neurol (Paris)* 2008;164:S119–27.
11. Wechsler D. *Wechsler Adult Intelligence Scale—Fourth Edition (WAIS–IV)*. San Antonio, TX: The Psychological Corporation; 2008.
12. Gronwall DMA. Paced auditory serial-addition task: a measure of recovery from concussion. *Percept Mot Skills* 1977;44(2):367–73.
13. Zimmermann P, Fimm B. *Tests d'évaluation de l'attention version 2.2*. Herzogenrath Vera Fimm Psychol Testsysteme 2010;

SERMENT D'HIPPOCRATE

Au moment d'être admis(e) à exercer la médecine, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité.

Mon premier souci sera de rétablir, de préserver ou de promouvoir la santé dans tous ses éléments, physiques et mentaux, individuels et sociaux.

Je respecterai toutes les personnes, leur autonomie et leur volonté, sans **aucune discrimination selon leur état ou leurs convictions**. J'interviendrai pour les protéger si elles sont affaiblies, vulnérables ou menacées dans leur intégrité ou leur dignité. Même sous la contrainte, je ne ferai pas **usage de mes connaissances contre les lois de l'humanité**.

J'informerai les patients des décisions envisagées, de leurs raisons et de leurs conséquences.

Je ne tromperai **jamais leur confiance** et **n'exploiterai pas le pouvoir hérité** des circonstances pour forcer les consciences.

Je donnerai mes soins à l'indigent et à quiconque me les demandera. Je ne me laisserai pas influencer par la soif du gain ou la recherche de la gloire.

Admis(e) dans l'intimité des personnes, je tairai les secrets qui me seront confiés. **Reçu(e) à l'intérieur des maisons, je respecterai les secrets des foyers** et ma conduite ne servira pas à corrompre les mœurs.

Je ferai tout pour soulager les souffrances. Je ne prolongerai pas abusivement les agonies. Je ne provoquerai jamais la mort délibérément.

Je préserverai l'indépendance nécessaire à l'accomplissement de ma mission. Je n'entreprendrai rien qui dépasse mes compétences. Je les entretiendrai et les perfectionnerai pour assurer au mieux les services qui me seront demandés.

J'apporterai mon aide à mes confrères ainsi qu'à leurs familles dans l'adversité.

Que les hommes et mes confrères m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses ; que je sois déshonoré(e) et méprisé(e) si j'y manque.

RESUME

Objectif : le Traumatisme Crânien (TC) ne semble pas être une pathologie dont la lésion évolue de manière monophasique. Dernièrement, plusieurs travaux ont émis l'hypothèse que des phénomènes neurodégénératifs pourraient jouer un rôle sur le pronostic à long terme. L'objectif de cette étude était d'évaluer longitudinalement chez les TC graves la survenue de lésions tertiaires par l'étude de l'évolution des volumes de substance blanche et de substance grise en imagerie par résonance magnétique (IRM) anatomique ainsi que l'intégrité de la substance blanche évaluée par Tenseur de Diffusion (DTI).

Matériels et méthodes : Il s'agit d'une étude de cohorte observationnelle portant sur des patients de réanimation avec un traumatisme crânien grave (TCG) et troubles de la conscience prolongés d'au moins 7 jours. Les patients comportaient un suivi clinique et d'imagerie par IRM en phase subaiguë et chronique.

Résultats : Entre octobre 2006 et avril 2013, 22 TCG (30±13 ans) et 11 volontaires sains (VS; 42±6 ans) ont été suivis longitudinalement. Les TCG ont eu une IRM pendant leur séjour en soins critiques (21±8 jours après le traumatisme) puis une seconde plusieurs années après à la phase chronique (médiane 64±16 mois après le traumatisme) le jour d'une évaluation neuropsychologique. Le Glasgow Outcome Scale étendu (GOSE) a été utilisé pour classer les TC en "bonne" évolution (GOSE6-7 ; n=10) et évolution "intermédiaire" (GOSE3-5 ; n=12). Sur l'IRM de suivi, les TC graves présentaient une réduction volumétrique significative de substance blanche (-11,4% [-5,8 ; -14,6] ; p<0,001) et des noyau gris centraux (-17,1% [-10,6 ; -20,5] ; p<0,001). Plus précisément, les GOSE3-5 présentaient une plus grande atrophie avec le temps que le GOSE6-7 au niveau du tronc cérébral (-14,1% [-8,2 ; -24,5] vs -7,1% [-1,2 ; -11,9] ; p<0,001), l'hippocampe droit (-13,4% [-5,9 ; -17,6] vs -4,8% [-0,1 ; -9,3]; p<0,001) et le pédoncule cérébral gauche (-18,7% [-5,0 ; -41,8] vs -4,6% [-9,1 ; 5,2]; p=0,03). Ces lésions étaient associées à un profil spécifique en DTI avec une FA plus faible et une MD, AD, RD plus élevées. Le modèle de pronostication obtenue avec la MD en phase subaiguë montre une bonne performance pronostique pour la prédiction de l'évolution neurologique (surface sous la courbe ROC 0,98, (IC95% 0,88-1,00) avec une sensibilité de 95% (IC95% 92-99) et une spécificité de 99 % (IC95% 97-100)).

Conclusion : Nous avons observé à distance du traumatisme crânien la survenue d'une importante atrophie de la substance blanche et des noyaux gris centraux qui respectait néanmoins le cortex cérébral, avec un effet plus important sur certaines structures en fonction de l'évolution neurologique. À la phase subaiguë, les lésions étaient associées à un profil spécifique en DTI qui pouvait être utilisé pour prédire le devenir neurologique des patients.