



UNIVERSITE DE PICARDIE JULES VERNE

FACULTE DE MEDECINE

2020

**PLACE DE LA SPECTROSCOPIE PAR RÉSONNANCE MAGNÉTIQUE DANS
L’EVALUATION PRONOSTIQUE DES PATIENTS TRAUMATISES CRANIENS EN
REANIMATION AU CENTRE HOSPITALO-UNIVERSITAIRE D’AMIENS
THESE POUR LE DIPLOME D’ETAT DE DOCTEUR EN MEDECINE**

n° de thèse : **2020 - 157**

Radiodiagnostic et Imagerie médicale

Soutenue le 15 octobre 2020

Par ZIBI Michael

JURY

Président et directeur de thèse :

Monsieur le Professeur Jean-Marc CONSTANS

Assesseurs :

Monsieur le Professeur ANDREJAK

Monsieur le Professeur SEVESTRE

Monsieur le Professeur MAIZEL

Monsieur le Professeur PELTIER

Monsieur le Professeur Jean-Marc CONSTANS

Responsable du centre d'activité de Neuroradiologie

Coresponsable de l'équipe Universitaire CHIMERE

Coordonnateur du DES d'Imagerie Médicale

Responsable Médical et de la recherche clinique sur l'IRM de recherche du GIE Faire Face

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Radiologie et Imagerie médicale)

Pôle Imagerie

Vous avez fait preuve d'une grande gentillesse et de patience pour m'accompagner dans ce travail de rédaction, merci pour votre implication.

C'est un honneur de vous avoir en tant que président du jury et directeur de thèse.

Veillez recevoir l'expression de ma profonde gratitude et de mon sincère respect.

Monsieur le Professeur Michel ANDREJAK

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier consultant

(Pharmacologie fondamentale clinique)

Ancien Directeur du Centre Régional de Pharmacovigilance d'AMIENS

Ancien Responsable du service de pharmacologie clinique

Officier dans l'Ordre des Palmes Académiques

Vous me faites l'honneur de siéger à mon jury de thèse et d'évaluer mon travail.

Veillez recevoir mes plus sincères remerciements et ma profonde gratitude.

Monsieur le Professeur Henri SEVESTRE

Professeur d'Anatomie et de Cytologie Pathologiques à l'UFR de Médecine d'Amiens

Chef du Service d'Anatomie et Cytologie Pathologiques du CHU d'Amiens Picardie

Adjoint au chef de l'Oncopôle

Vous me faites l'honneur de siéger à mon jury de thèse et d'évaluer mon travail.

Veillez recevoir mes plus sincères remerciements et ma profonde gratitude.

Monsieur le Professeur Julien MAIZEL

Professeur des Universités-Praticien Hospitalier

(Réanimation, médecine d'urgence)

Assesseur 2ème cycle

Chef du Service de Médecine Intensive Réanimation

Vous me faites l'honneur de siéger à mon jury de thèse et d'évaluer mon travail.

Veillez recevoir mes plus sincères remerciements et ma profonde gratitude.

Monsieur le Professeur Johann PELTIER
Professeur des Universités – Praticien Hospitalier
Chef du Service de Neurochirurgie
(Anatomie)

Vous me faites l'honneur de siéger à mon jury de thèse et de juger mon travail.

Veillez recevoir mes plus sincères remerciements et ma profonde gratitude pour cela.

REMERCIEMENTS

Je Te remercie l'Unique et Seul qui fait à chaque instant que nous sommes et qui nous donne avec largesse sans condition. « L'Eternel est mon berger, je ne manquerai de rien » (Psaume 23 v.1)

Merci Anael Sarah toi qui m'a rendu véritablement moi-même et qui me permet de me sentir fort et complet chaque jour. Tu éclaires ma vie au quotidien par ta douceur et ton amour, tu la rends heureuse en partageant mes joies et en me relevant lorsque j'ai besoin d'un appui. Je ne saurais être assez reconnaissant envers le Ciel et tes parents pour le cadeau qu'ils m'ont fait.

A Ofir Dvorah merci de nous surprendre chaque jour et merci de rendre nos vies une fête constante. Tu es notre joyau et je souhaite profondément pouvoir t'aimer et te chérir à ta mesure pour te voir grandir heureuse et confiante.

A mes grands-parents André Choua et Hanna Jeanine qui m'ont transmis l'amour de la vie, des valeurs et du travail par leur comportement et leurs témoignages. Que leur souvenir soit une bénédiction.

A ma grand-mère Emilie Ester « Mimi » c'est par ton dévouement familial et ta joie de vivre que tu as pu tracer le chemin de la réussite de tous tes enfants, petits-enfants et même arrière-petits-enfants. Tu es un modèle d'intégrité et de force, que D' te donne une bonne santé et de la joie jusqu'à 120 ans.

A mon grand-père Salomon « pépé » tu as su nous inculquer depuis le plus petit âge l'importance du travail, de la solidarité et de l'honnêteté tout en gardant une légèreté et une joie de vivre communicative. Ton amour pour ta fille et tes petits enfants et ton souci de garder un équilibre et une concorde familiale font de nous ce que nous sommes aujourd'hui. Que D' te donne santé et longévité dans la joie.

A Françoise ma Mamie d'adoption remplie d'amour et d'attention pour ses proches. Sans compter tu nous chéris et tu nous donnes de ton temps et de tes conseils précieux. Que D' vous donne à Pépé et à toi longévité, amour et bonheur.

A Maman tu nous aimes à l'infini et c'est réciproque. Depuis mes premiers souvenirs d'enfance je n'ai manqué de rien et j'ai toujours pu compter sur toi et sur ton amour.

Avec Alain vous êtes un exemple d'amour du prochain et de confiance au Ciel. Que D' vous bénisse largement et vous fasse réussir dans tous vos projets.

A Papa je ne te le dis pas assez mais je t'aime mon papa. Par amour tu as toujours su nous donner largement et même nous gâter pour que nous ayons l'enfance la plus heureuse et le parcours le plus facile par la suite. Merci infiniment. J'espère toujours te rendre fier. Que D' te donne santé et longévité dans la joie.

La fratrie : Merci Alex ma grande sista avec Julien vous m'avez toujours soutenu à tous les niveaux et merci pour le modèle que vous êtes avec Julien depuis toujours en famille et aux EEIF.

Merci mon grand frère Richard « Rikos » tu es ce qu'on peut avoir de mieux comme grand frère tu m'as toujours protégé et aidé à grandir en me montrant la voie et même au foot avec tes kartoufels pied droit et pied gauche qui resteront gravées à jamais. Hâte de retourner sur les terrains avec toi.

Merci Estelle ma petite sista qui me rend fier d'être son frère, merci d'avoir partagé mon quotidien et mes galères pendant des mois et merci de ta disponibilité et de ta volonté de toujours nous soutenir et nous aider. Je ne te souhaite que le meilleur sur tous les plans, tu le mérites.

A mes beaux-parents Déborah et Pierre merci du fond du cœur pour votre accueil, votre constante générosité et votre exemplarité à tous niveaux. Je ressens un privilège et une chance incroyable de pouvoir faire partie de votre famille et j'espère du fond du cœur que notre famille pourra toujours s'agrandir dans le bonheur, la santé, la prospérité et la concorde. Que D' vous bénisse et vous donne santé et longévité dans la joie.

A Emmanuelle, cheftaine du gazouille club depuis déjà un an toujours d'attaque merci pour ton humour et ta disponibilité.

A Samuel, la force tranquille, un exemple de méthode et de travail. Merci pour ta générosité et ta bienveillance. Que D' vous fasse réussir dans toutes vos entreprises.

Tontons, tatas, cousins, cousines je vous remercie tous pour les moments de fêtes de nos réunions de famille. J'espère vraiment qu'on pourra se réunir pour des joies rapidement.

Les amis les fratés le SG le sang merci pour tous ces moments de kiff et qu'on puisse encore et encore en avoir jusqu'à nos 120 ans.

Merci les co-internes de ma promotion et des promotions de dessus et dessous, merci d'avoir alléger le poids d'un internat parfois long et fastidieux.

Merci aux médecins du CHU et des CH périphériques pour leurs enseignements avec une mention particulière à Dr Brice Robert et sa pédagogie.

Merci aux manipulateurs pour votre professionnalisme, et votre bonne humeur.

TABLE DES MATIERES

Table des matières	10
Table des illustrations.....	11
Glossaire et abréviations.....	12
INTRODUCTION	13
PARTIE I : BASES THEORIQUES.....	14
I) EVALUATION CLINIQUE DU TRAUMATISE CRANIEN	14
A) Coma, état végétatif persistant et état minimal de conscience.....	14
B) Glasgow outcome scale.....	14
II) MOYENS ACTUELS PREDICTIFS DE LA RECUPERATION D'UN ETAT DE CONSCIENCE.....	15
A/ INTRODUCTION.....	15
B/ ELECTRO-ENCÉPHALOGRAMME.....	16
C/ POTENTIELS EVOQUES.....	17
III) IMAGERIE.....	18
A/ SCANNER.....	18
1) Hématome extra-dural.....	18
2) Hématome sous-dural aigu.....	19
3) Contusions intra parenchymateuses.....	20
4) Lésions osseuses traumatiques.....	21
B/ IRM.....	21
1) Principe de l'IRM.....	22
2) Lésions axonales diffuses.....	22
3) L'imagerie en tenseur de diffusion.....	22
IV) SPECTROSCOPIE PAR RESONANCE MAGNÉTIQUE.....	23
PARTIE II : ETUDE CLINIQUE.....	26
A) MATERIEL ET METHODES.....	26
B) RESULTATS.....	28
C) DISCUSSION.....	30
BIBLIOGRAPHIE.....	35

TABLE DES ILLUSTRATIONS

Figures

Figure I : TDM cérébral : Hématome extra-dural

Figure II : TDM cérébral : Hématome sous-dural

Figure III : TDM cérébral : Contusions intra parenchymateuses

Figure IV : Schéma suppression des molécules d'eau et quantification spectroscopique.

Figure V : Exemple de spectres d'une même zone anatomique chez un patient étudié à TE 35 ms et TE 144 ms.

Figure VI : Schéma de représentation tridimensionnelle et formules chimiques de la créatine

Tableaux

Tableau 1 : Variables cliniques évaluées dans les deux groupes

Tableau 2 : Moyennes et écart-types du rapport NAA/Cr dans le tronc cérébral entre les deux groupes

Tableau 3 : Moyennes et écart-types du rapport NAA/Cr dans les thalami entre les deux groupes.

Tableau 4 : Moyennes et écart-types des mesures de créatine dans les zones explorées du tronc cérébral et du thalami pour les deux groupes.

GLOSSAIRE ET ABRÉVIATIONS

IRM : Imagerie par résonance magnétique

EEG : Electroencéphalogramme

SRM : Spectroscopie par résonance magnétique

CHU : Centre hospitalo-universitaire

GOS : Glasgow outcome scale

T : Tesla

GCS : Glasgow clinical scale

HED : Hématome extra-dural

HSD : Hématome sous-dural

TE : Temps d'écho

SWI : Susceptibility weighted imaging

PPM : Partie par millions

ω_m : Fréquence de résonance de la molécule étudiée

ω_{ref} : Fréquence de résonance de la molécule de référence

δ_m : Valeur du déplacement chimique en ppm

RF : Radiofréquence

Cr : Créatine

NAA : N-Acétyl Aspartate

Cho : Choline

Pcr : Phosphocréatine

Lac : Lactate

TOF : Time of flight

CHESS : Chemical shift selective excitation

PRESS : Point Resolved Spectroscopy

ATP : Adénosine triphosphate

Pi : Phosphate inorganique

INTRODUCTION

Le pronostic neurologique après un traumatisme cérébral est un enjeu particulièrement important.

Il définit le niveau de soins à mettre en place et aide à adapter l'information à transmettre aux familles.

Certaines questions économiques et humaines en dépendent.

Il n'existe pas à ce jour pas d'outil unique et fiable pour évaluer le pronostic.

L'examen physique et les investigations paracliniques comme les potentiels évoqués et l'EEG sont souvent insuffisants pour prévoir la récupération.

La spectroscopie pourrait être un outil performant à cet effet.

Aussi, certaines absences de réveil après un traumatisme crânien ne sont pas explicables par les seules lésions décelables sur l'imagerie conventionnelle. L'imagerie par résonance magnétique (IRM), en utilisant des séquences de spectroscopie, pourrait permettre une appréciation lésionnelle plus complète en détectant des lésions d'échelle inférieure, en explorant le métabolisme cellulaire.

Notre travail se présente en deux parties ; la première s'attache à définir les différents états de conscience chez le patient traumatisé crânien et les moyens cliniques et paracliniques d'évaluation pronostique utilisés à ce jour. Nous présenterons ensuite les moyens d'imagerie couramment utilisés chez ces patients ainsi que la spectroscopie par résonance magnétique (SRM) son fonctionnement et son utilité.

Nous aborderons ensuite notre étude rétrospective réalisée au Centre hospitalo-universitaire (CHU) d'Amiens en développant le matériel et méthodes utilisés, les résultats et la discussion nous conduisant vers des hypothèses diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques.

PARTIE I : BASES THEORIQUES

D) EVALUATION CLINIQUE DU TRAUMATISE CRANIEN

A) Coma, état végétatif persistant et état minimal de conscience.

On définit comme étant dans le coma les patients sans éveil possible malgré des stimulations externes vigoureuses. Les patients ont les yeux fermés, et n'ont aucune interaction avec le monde extérieur même lors de l'administration discontinue de sédatifs ou d'analgésiques. Si cet état se prolonge au-delà de 4 semaines on parle d'état végétatif persistant.¹

Cet état se chronicise dans la plupart des cas sans qu'il n'y ait de retour à la conscience. L'âge, les mécanismes lésionnels et le temps passé dans cet état végétatif influent sur un éventuel réveil ultérieur.²

Cliniquement l'état végétatif persistant se manifeste par une absence d'interactions avec les autres, une absence de conscience de l'environnement extérieur, aucune réponse aux stimuli visuels, auditifs, tactiles, ou nociceptifs, une absence de langage d'expression, ou de compréhension, une incontinence urinaire et fécale, une préservation des réflexes et l'existence de cycles veille-sommeil.

Plus récemment un autre état de conscience a été décrit, il s'agit de l'état minimal de conscience. Il se manifeste dès que les patients font preuve d'une interaction même minimale avec le monde extérieur. La frontière entre ces deux états de conscience est mince et son diagnostic reste difficile.³

B) Glasgow Outcome Scale (GOS) ⁴

Cette échelle en 5 points a été développée en 1975 et classe les patients de faible handicap jusqu'au décès. C'est l'échelle la plus citée dans les études sur les traumatismes crâniens.⁵ Elle est largement utilisée et recommandée par la plupart des communautés scientifiques. C'est une échelle simple d'utilisation et en libre accès. La GOS étendue qui inclue l'échelle initiale est aussi utilisée depuis plus de 40 ans pour essayer d'évaluer au mieux le devenir pronostic des patients traumatisés crâniens.⁶

Notre étude classera les patients en deux groupes : ceux décédés ou dans un état végétatifs persistants (GOS 1 et 2) et ceux présentant des signes de conscience (GOS > 2).

II) MOYENS ACTUELS PREDICTIFS DE LA RECUPERATION D'UN ETAT DE CONSCIENCE

A/ INTRODUCTION

L'électro-encéphalogramme, les potentiels évoqués ainsi que le scanner cérébral sont actuellement utilisés.

L'examen clinique est peu contributif et différentes études s'opposent.

Certaines affirment que l'âge avancé, la présence d'anomalies pupillaires et des faibles scores de réponse motrices sont corrélés à un état végétatif persistant. A l'inverse, d'autres études montrent que ces facteurs ne sont pas liés au pronostic de récupération. Même le score de Glasgow a une faible valeur pronostic dans ce domaine.

De la même manière l'analyse par électro-encéphalogramme ou potentiel évoqué présente de nombreux biais d'acquisition du fait de la sédation artificielle chez les patients en réanimation.

L'évaluation de la mesure de l'activité cérébrale par rapport à sa consommation de glucose par tomographie par émission de positon ou l'étude des flux cérébraux s'avèrent aussi insuffisantes et difficiles à réaliser chez ces patients.

Le scanner apporte une information limitée n'identifiant pas toutes les lésions et ne pouvant prédire la récupération en situation post traumatique.

Actuellement l'IRM est utilisée pour son efficacité et sa plus grande précision pour la détection des lésions ischémiques et hémorragiques notamment sur les séquences pondérées en susceptibilité magnétique comparativement au scanner. Les données de certaines études suggèrent que l'IRM peut aider à prédire précocement l'issue des états végétatifs persistants en post-traumatique. ⁷

Notre but est d'évaluer le pronostic de ces patients à l'aide de l'analyse spectroscopique cérébrale, et plus précisément au sein de zones clés renfermant la substance réticulée essentielle dans la régulation de la vigilance.

B/ ELECTRO-ENCÉPHALOGRAMME⁸

L'électro encéphalogramme (EEG) est une technique utilisée pour évaluer l'activité électrique cérébrale. Son fonctionnement est fondé sur l'enregistrement des champs électriques perçus à la surface du scalp. Un tracé graphique permet alors de visualiser les différentes variations spatiales et temporelles de ces champs électriques.

L'EEG a commencé à être utilisé dans les traumatismes crâniens dans les années 40.⁸

Dans les traumatismes crâniens l'EEG n'est pas utilisé en routine. Il est souvent réalisé lorsque l'état de conscience ne correspond pas au degré de sévérité du traumatisme.

Certaines études ont analysé les paramètres d'EEG quantitatif pour évaluer le pronostic des patients avec un traumatisme crânien sévère.

Les résultats sont prometteurs mais d'autres études restent à réaliser afin d'en confirmer le bénéfice réel.⁹

Certains obstacles s'opposent à la réalisation systématique d'EEG chez les patients traumatisés crâniens.

Les différentes substances thérapeutiques utilisées pour la sédation des patients en réanimation peuvent biaiser les résultats électroencéphalographiques.

Aussi l'absence quasi systématique de corrélation franche entre un type de tracé d'EEG et le pronostic neurologique¹⁰ rend l'intérêt de cet examen limité et pourrait même entraîner des contrôles injustifiés et onéreux.¹¹

Il reste un examen facile et anodin dont le résultat est à mettre en concordance avec d'autres explorations neurophysiologiques.

C/ POTENTIELS EVOQUES

Les potentiels évoqués servent à détecter des anomalies de la transmission des influx électriques le long du système nerveux central.

Il en existe de nombreuses sortes : potentiels évoqués visuels, auditifs ou somesthésiques.

Ils enregistrent une réponse électrique cérébrale à une stimulation standardisée.

Ils permettent de localiser une lésion ou d'éliminer l'atteinte d'une région cérébrale. Ainsi ils évaluent l'intégrité des voies sensorielles.

Ils s'expriment en latence d'onde et apportent des informations chez les patients non communicants ou dans le coma.

Dans le cas particulier des patients dans le coma, on peut aussi recourir à des potentiels évoqués cognitifs ou endogènes. Ils permettent d'aider à évaluer le niveau de récupération future en enregistrant tardivement des réponses évoquées corticales et non plus seulement bulbo-protubérantielle.¹²

L'absence de réponse aux potentiels évoqués est l'indicateur le plus discriminant de mauvaise récupération chez les patients en coma ischémique ou anoxique.

En particulier le composant N 20 (potentiel enregistré au niveau de l'épaule et du scalp après stimulation du nerf médian) capable d'être enregistré même sous anesthésiques et à des températures très variées.

Cependant la valeur de cet examen n'est pas reproductible en ce qui concerne la récupération des patients en coma suite à des traumatismes.¹³

L'onde N20 qui est un potentiel évoqué somesthésique est un prédicteur fiable de non réveil d'un coma lorsqu'il est absent des deux côtés.

L'association de potentiels évoqués auditifs et somesthésiques peut prédire, de manière encore plus sensible, l'éveil.

Cependant, la récupération cognitive et l'absence de séquelles à court et long terme est plus difficile à prévoir.

L'association de plusieurs types de potentiels évoqués et la répétition des examens pourraient améliorer la sensibilité.

Mais l'utilisation des sédatifs en réanimation modifie parfois les réponses et certaines difficultés d'interprétation compliquent l'analyse.¹⁴

Les potentiels évoqués ont indépendamment un pouvoir pronostic plus important que l'électro-encéphalogramme. La combinaison des résultats peut aider à appréhender le pronostic des patients traumatisés crâniens. ^{15 16}

III) IMAGERIE

A/ LE SCANNER

Bien que l'évaluation initiale d'un patient traumatisé crânien repose sur l'examen clinique associé à un recueil des circonstances du traumatisme et d'éventuels facteurs de gravité, le recours à l'imagerie reste nécessaire dans les plus brefs délais pour le bilan lésionnel initial. Le scanner permet d'établir rapidement, en quelques minutes, une cartographie fiable des lésions encéphaliques post-traumatiques.

Sa réalisation repose sur une mesure d'atténuation d'un faisceau de rayons X au cours d'une acquisition hélicoïdale permettant de reconstituer une image tridimensionnelle par assemblage de voxel.

Cette imagerie permet à la fois d'objectiver les lésions osseuses post-traumatiques du crâne et du massif facial ainsi que les éventuelles lésions hémorragiques intra et péri cérébrales. On peut ajouter en cas de suspicion de lésion vasculaire une acquisition après injection intraveineuse de produit de contraste à la recherche d'une dissection artérielle ou d'une hémorragie active.

Le but étant d'orienter rapidement, si besoin, une prise en charge neurochirurgicale et donc de préserver le pronostic à court terme.

Les principales lésions intracrâniennes à rechercher sont :

1) L'hématome extra-dural :

Il est défini par une collection hématique située entre la table interne du crâne et la dure-mère. Il est le plus souvent lié à une atteinte artérielle méningée ou d'une veine durale. Le risque est l'extension rapide de la collection hématique entraînant un effet de masse et un engagement potentiellement mortel.



Figure I : TDM cérébral : Hyperdensité en lentille biconvexe, effet de masse et déviation de la ligne médiane

La prise en charge est neurochirurgicale en urgence.

2) L'hématome sous-dural aigu :

La collection hémorragique se situe dans ce cas, dans l'espace sous-dural.

Il est lié dans un contexte traumatique à des lésions encéphaliques souvent importantes et présente donc un pronostic plus sévère que celui de l'hématome extradural.



Figure II : TDM cérébral : Hyperdensité en croissant concave, contusions, effet de masse avec déviation de la ligne médiane

3) Contusions intra parenchymateuses

Il s'agit de plages hématiques au sein du parenchyme cérébral généralement entourées d'un halo d'œdème vasogénique réactionnel.

Leur nombre et topographie restent variables en fonction de la cinétique du traumatisme et du point d'impact. Il s'y associe fréquemment des lésions de contrecoup, diamétralement opposées au sein de la boîte crânienne.



Figure III : TDM cérébral : *Contusions temporales bilatérales sur impact temporal droit avec embarrure (lésions de coup et de contre-coup), suffusion hémorragique méningée en regard*

4) Lésions osseuses traumatiques

Les fractures du crâne et du massif facial sont souvent associées aux hémorragies intra et péri-cérébrales.

Les embarrures de type ouvertes ou fermées avec des risques respectivement infectieux et de compression.

B/ L'IRM

Elle est souvent réalisée dans un second temps car nécessitant un temps d'acquisition plus long et donc un patient stabilisé.

Elle permet une étude précise des lésions intra-parenchymateuses, ce qui en fait l'examen de référence de la cartographie lésionnelle.

En plus des plages hémorragiques intra et péri-cérébrales détectables sur le scanner, l'IRM permet de visualiser des pétéchies hémorragiques de plus petite taille sur les séquences avec forte susceptibilité magnétique (T2* et SWI) mais aussi permet la détection de lésions axonales diffuses qu'elles soient hémorragiques ou non hémorragiques.

1) Principe de l'IRM ^{17 18 19 20 21}

L'acquisition des images en IRM repose sur l'association entre un champ magnétique intense homogène créé par un aimant supraconducteur d'au moins 1,5 Tesla (T) et d'une antenne placée sur la zone à explorer servant à la fois à émettre les impulsions de stimulation et à recueillir le signal résultant.

Enfin, des solutions informatiques adaptées sont utilisées afin de coder le signal dans l'espace et de traiter les données pour obtenir l'image souhaitée.

Le signal recueilli varie en fonction de l'environnement protonique local et de la modalité d'acquisition utilisée, cela permet, *in fine*, un contraste d'image entre les différents constituants des régions anatomiques à explorer.

2) Lésions axonales diffuses :

Il s'agit de lésions de la substance blanche acquises principalement lors de phénomènes de décélération violents. Le choc induit une décélération qui provoque un mouvement différentiel entre le corps neuronal et l'axone, zone qui correspond à la plus grande différence de densité dans le tissu cérébral. Ce mouvement provoque un cisaillement des axones et la formation de boules de rétraction.

Les lésions axonales diffuses siègent la plupart du temps dans les régions médianes à savoir le corps calleux, les noyaux gris, le mésencéphale et la protubérance.

- Hémorragiques :

Il s'agit de pétéchies hémorragiques plus discrètes que celles décelables au scanner.

Les séquences avec forte susceptibilité magnétique (T2* et SWI) permettent de déceler des lésions de taille millimétrique. Elles se traduisent en image par un hyposignal lié à la présence de désoxyhémoglobine paramagnétique.

- Non hémorragique :

Le mécanisme lésionnel et la topographie sont les mêmes bien que ces lésions se traduisent en IRM par un hypersignal Flair et souvent diffusion sans anomalie de signal en T2*.

3) L'imagerie en tenseur de diffusion

Elle analyse la diffusibilité de l'eau dans une direction préférentielle.

Ce type d'imagerie est donc adapté à l'étude de l'intégrité des fibres du réseau axonal de la substance blanche afin de déterminer si ces structures sont intactes ou détruites.

Cette imagerie va aussi pouvoir mettre en évidence des lésions au niveau sous tentoriel liées à la différence de cinétique et de contention entre le tronc et les hémisphères.

Cette technique reste peu réalisée en pratique courante car elle nécessite du signal / bruit, un nombre minimum de directions du tenseur (de préférence > 23) et un traitement d'image spécifique.

IV) SPECTROSCOPIE PAR RESONANCE MAGNETIQUE ^{20 22 23 24 25 26 27 28 29}

La spectroscopie par résonance magnétique (SRM) a pour but de définir la composition moléculaire des tissus en quantifiant les différents métabolites présents par mesure de leur déplacement chimique.

Chaque molécule, du fait d'une composition atomique et de liaisons chimiques propres, constitue un environnement électronique unique engendrant de ce fait une modification de fréquence de résonance et une position sur l'axe des fréquences unique lors de stimulations magnétiques par la machine. Cette modification de fréquence est appelée déplacement chimique et s'exprime en partie par million (ppm).

Le déplacement chimique est obtenu par la formule suivante :

$$d_m = \frac{(\omega_m - \omega_{ref})}{\omega_{ref}} \cdot 10^6$$

ω_m : fréquence de résonance de la molécule étudiée

ω_{ref} : fréquence de résonance de la molécule de référence

d_m : valeur du déplacement chimique en ppm

Pour le déplacement chimique, le décalage en fréquence par rapport à la molécule de référence est proportionnel à l'amplitude du champ magnétique B.

Certaines molécules vont présenter un spectre décomposé en raies complexes, multiples, appelées doublets, triplets ou multiplets en fonction de leur nombre et ce spectre est modulé en fonction du temps d'écho (TE).

Un spectre moléculaire est représenté sous forme d'un graphique où l'on retrouve : en abscisse le déplacement chimique (donc l'identité des différentes molécules) avec comme référence en 0 par convention le tétraméthylsilane, et en ordonnée l'amplitude du pic variant proportionnellement à la quantité présente du métabolite ou de la molécule dans le volume d'intérêt mesuré.

L'acquisition ne peut se réaliser qu'après suppression du signal de l'eau qui, si elle était présente dans le spectre masquerait totalement le signal spectroscopique des autres métabolites. Cette suppression est obtenue en réalisant des impulsions radiofréquences (RF) quiaturent le signal de l'eau.

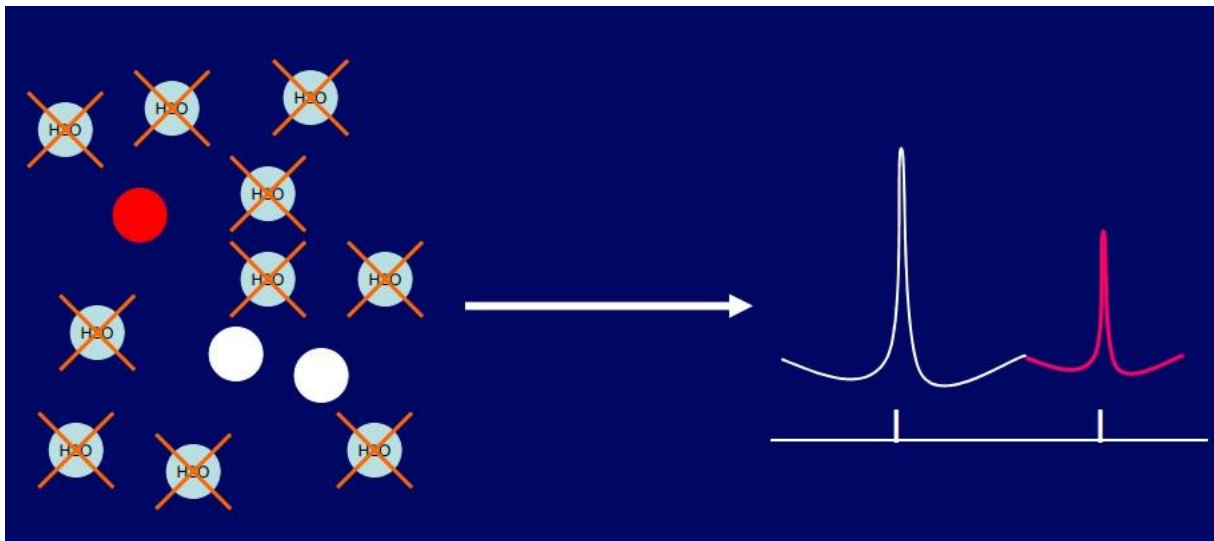


Figure IV : Schéma suppression des molécules d'eau et quantification spectroscopique.

Enfin, on distingue deux catégories de métabolites pour l'analyse spectroscopique :

Certains métabolites mieux visibles en TE court et les autres mieux visibles en TE long.

Le TE est un des paramètres d'acquisition d'image et de spectre. Il est modulé en pratique courante afin de faire varier les séquences d'images et le contraste.

En spectroscopie on utilise un TE court entre 30 et 40 ms et un TE intermédiaire entre 130 et 150 ms et parfois si on a le temps nécessaire un TE long entre 270 et 290 ms pour quantifier certains multiplets de spin couplé tel le doublet de lactate qui peut mesurer la souffrance cellulaire et le métabolisme glycolytique.

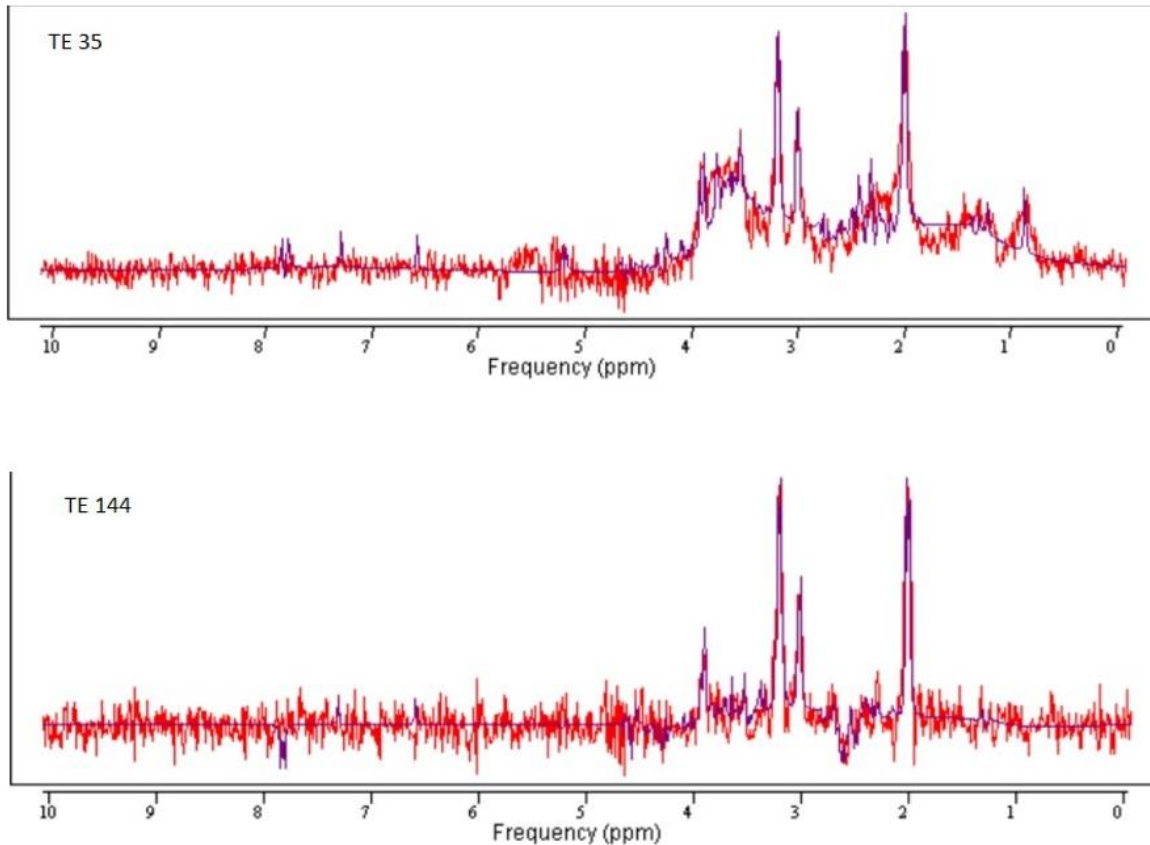


Figure V : Exemple de spectres d'une même zone anatomique chez un patient étudié à TE 35 ms et TE 144 ms.

Voici un listing des principaux composants moléculaires étudiés et leur rôle au sein du tissu cérébral :

Créatine (Cr) : 3,03-3,94 ppm, métabolisme énergétique et index de cellularité.

N Acétyl Aspartate (NAA) : 2,02 ppm, reflet du fonctionnement neuronal, traduit une souffrance ou une mort neuronale en cas de diminution. Normal : NAA/Cr: 1,5-2,5 (se mesure à TE intermédiaire)

Choline (Cho) : 3,21 ppm, reflet du métabolisme membranaire, augmente dans les tumeurs (quand > 2,5), dans l'inflammation ou la démyélinisation. Normal : Cho/Cr: 0,8-1,2

Myo-inositol (mI) : 3,56 ppm, uniquement retrouvé dans le tissu glial, augmente dans les lésions chroniques, les infections virales et la maladie d'Alzheimer mI/Cr: 0,5 (visible en TE court)

Glutamine-Glutamate-GABA : neurotransmetteurs entre 2,1 et 2,5 ppm (visible en TE court)

Et d'autres composants pathologiques peuvent apparaitre :

Lactates (Lac) : 1.33 ppm, reflet du métabolisme glycolytique anaérobie ou aérobie.

Phospholipides : 1,3 ppm en cas de nécrose cellulaire et 0,9 ppm en cas de démyélinisation.

Acides aminés : multiplets, 0,9 ppm, apparaissant notamment dans les abcès (visible en TE court).

Les limites techniques sont multiples, principalement liées à des perturbations du champ magnétique par différence de susceptibilité magnétique par exemple entre l'os et le tissu cérébral ou à proximité de zones hémorragiques particulièrement nombreuses et fréquentes autour des voxels de spectroscopie dans notre étude, ce qui dégrade la résolution spectrale. Le rapport signal / bruit définissant la qualité du spectre se traduit par la hauteur des pics au sein du spectre par rapport au bruit de fond.

PARTIE II : ETUDE CLINIQUE

1) MATÉRIEL ET METHODES

Nous avons réalisé une étude rétrospective monocentrique sur une série de 17 patients ayant subi un traumatisme crânien grave, admis en réanimation au CHU d'Amiens entre novembre 2014 et janvier 2020.

Les patients étaient âgés de 8 à 60 ans.

Ils ont tous subi un traumatisme crânien grave exigeant une ventilation mécanique initiale.

Différents autres critères étaient nécessaires pour participer à l'étude :

- Absence d'antécédents de troubles de la conscience ou de pathologie neurologique antérieure.
- Stabilité hémodynamique et conditions cliniques permettant la réalisation de l'IRM.
- Pas de contre-indications pour l'IRM (par exemple pace-maker).

Ces critères nous ont permis d'inclure 17 patients, dont 12 hommes et 5 femmes, d'âge moyen 35,8 ans.

Quatre patients ont été exclus, deux en raison de leur âge (1 et 4 ans) et deux en raison d'un long arrêt cardiaque pendant la prise en charge initiale risquant de fausser les résultats de la spectroscopie.

Des scanners cérébraux ont été réalisés à l'admission afin de diagnostiquer hématome sous-dural, extra-dural, hémorragie sous-arachnoïdienne, contusions et pétéchies cérébrales.

L'IRM a été exécutée sur 1,5-T ou 3-T équipées d'un système de spectroscopie sur les patients intubés stables entre 2 et 97 jours après le traumatisme (18 jours en moyenne).

L'examen a combiné des séquences morphologiques conventionnelles, au minimum des séquences en axial T2*, diffusion, flair et 3D TOF à des séquences de spectroscopie spécifiques.

La SRM a été effectuée en sélectionnant un volume d'intérêt de parenchyme cérébral, appelé voxel dont les dimensions couramment utilisées sont 20 x 20 x 20 mm.

Ces acquisitions spectroscopiques ont été obtenues à l'aide de séquences spécifiques d'impulsions de type PRESS (double spin écho), comprenant une méthode CHESS de suppression de l'eau obtenue par impulsions d'excitations sélectives.

Les voxels choisis étaient principalement dans le tronc cérébral et le thalami, comme expliqué dans l'introduction et deux acquisitions à différents TE, TE court à 35 ms et TE intermédiaire à 144 ms nous apportant plus de précision sur certaines mesures de métabolite.

Les mesures chiffrées de NAA, de choline, de phosphocréatine, de créatine, de glycine, et de lactate ont été données en utilisant les résultats du logiciel de quantification JMRUI.

Le rapport NAA/Cr, NAA, la créatine et les valeurs de la zone de phosphocréatine ont été choisis comme critère d'évaluation principal s'appuyant sur les résultats d'études précédentes sur le sujet.

L'évaluation clinique a été obtenue à l'aide de l'échelle d'évaluation Glasgow outcome scale (GOS) à la fin des soins hospitaliers, date du dernier compte-rendu d'hospitalisation disponible sur le logiciel Dx Care.

La période entre l'entrée en soins de réanimation et l'évaluation de GOS variait de 10 jours à 65 jours.

Pour l'analyse, deux groupes ont été formés sur la base de l'évolution de l'état de conscience :

- Groupe d'évolution défavorable (non fav) : GOS 1 ou 2, signifiant le décès ou un état neurovégétatif persistant, ce qui concernait 10 patients dans notre étude.
- Groupe d'évolution favorable (fav) : GOS > 2, récupération d'un état de conscience au moins minimal, ce qui concernait 7 patients.

Le rapport NAA/Cr, les mesures de NAA, créatine et phosphocréatine ont été comparés dans les deux groupes dans les différentes zones anatomiques explorées disponibles.

L'analyse statistique a été effectuée à l'aide du logiciel JMP (SAS Institute Inc. Cary, NC) sur ordinateur Windows.

Nos résultats ont été exprimés en tant que moyenne (m) +/- écart type (s).

Une valeur *p* inférieure à 0,05 a été considérée comme statistiquement significative.

2) RÉSULTATS

5 patients du groupe d'évolution non favorable (non fav) et 4 patients du groupe d'évolution favorable (fav) ont présenté un hématome sous-dural ou extra-dural. Trois patients de non fav et deux du groupe fav ont dû subir une intervention de neurochirurgie précocement pour décompression (absence de différence significative).

		GROUPE		
Sexe		FAV	Non Fav	Tout
F	Nombre d'observations	3	2	5
M	Nombre d'observations	4	8	12
Tout	Nombre d'observations	7	10	17
Moyenne	Age	38,428571428571	34	35,823529411765
Délai Trauma/IRM Moyenne		14,714285714286	20,2	17,941176470588

Tableau 1 : Variables cliniques évaluées dans les deux groupes

En dehors d'un plus grand pourcentage d'hommes dans le groupe d'évolution non favorable, aucun critère clinique n'a différencié sensiblement. Ni le type de lésion cérébrale traumatique ni le nombre de chirurgies ne différaient entre les deux groupes.

L'IRM a été effectuée en moyenne 18 jours après le traumatisme (s = 21 jours), sans différence entre les groupes.

Pour le critère principal du ratio NAA/Cr, aucune différence significative n'a été démontrée entre les deux groupes dans le tronc cérébral (tableau 2) et les thalami (tableau 3).

Paradoxalement, une tendance à la hausse dans le rapport NAA /Cr est décelable. Cela s'explique par une diminution significative des valeurs des mesures de la créatine dans les zones anatomiques explorées (tableau 4) dans le groupe d'évolution neurologique non favorable.

De plus, il a été observé une franche tendance à la diminution du taux de phosphocréatine dans le groupe d'évolution défavorable.

Enfin, aucune différence significative n'a été démontrée concernant les taux de lactate et de glycine.

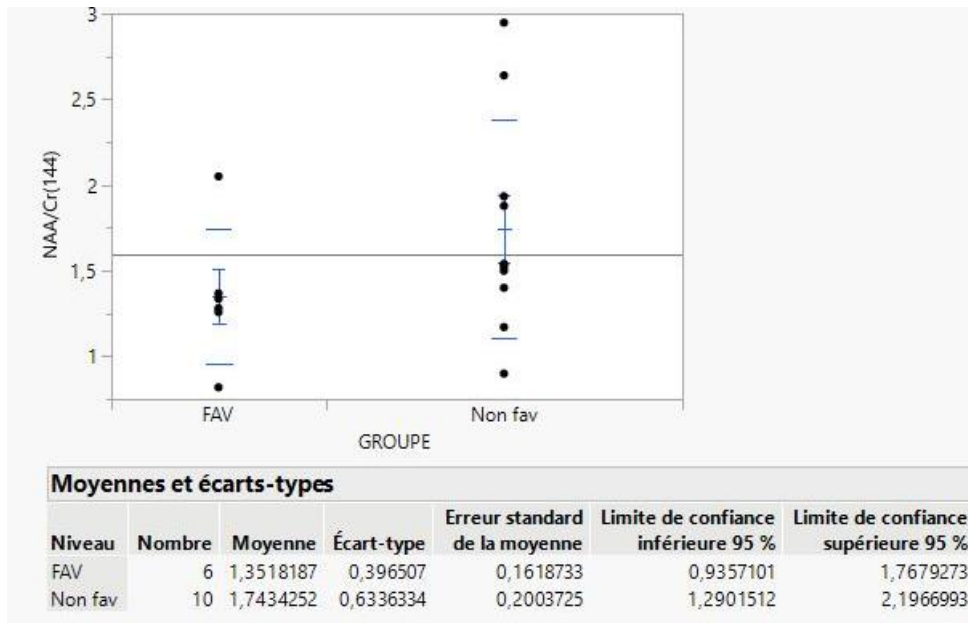


Tableau 2 : Moyennes et écart-types du rapport NAA/Cr dans le tronc cérébral entre les deux groupes. Aucune différence significative.

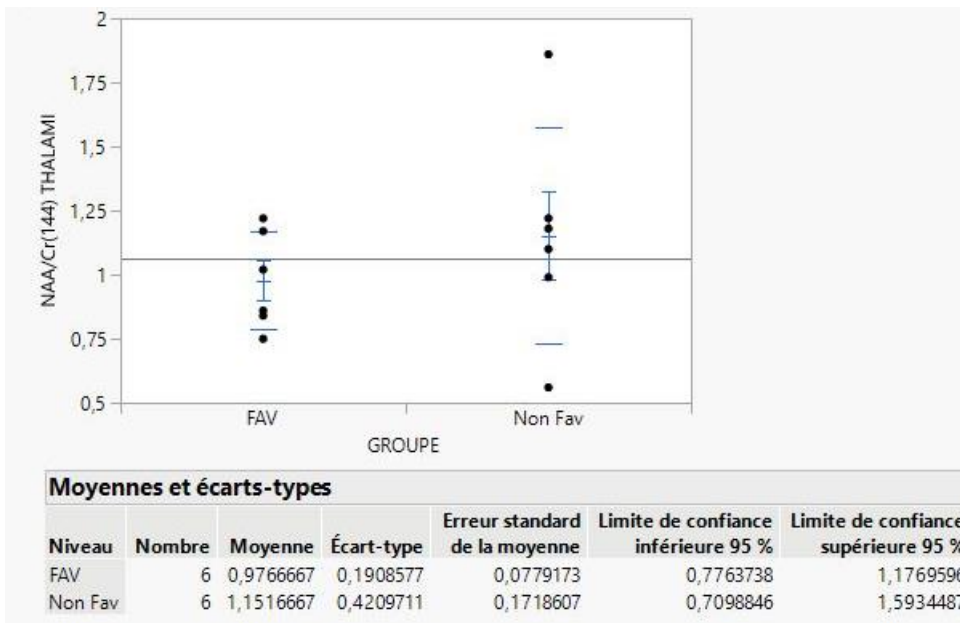


Tableau 3 : Moyennes et écart-types du rapport NAA/Cr dans les thalami entre les deux groupes. Aucune différence significative.

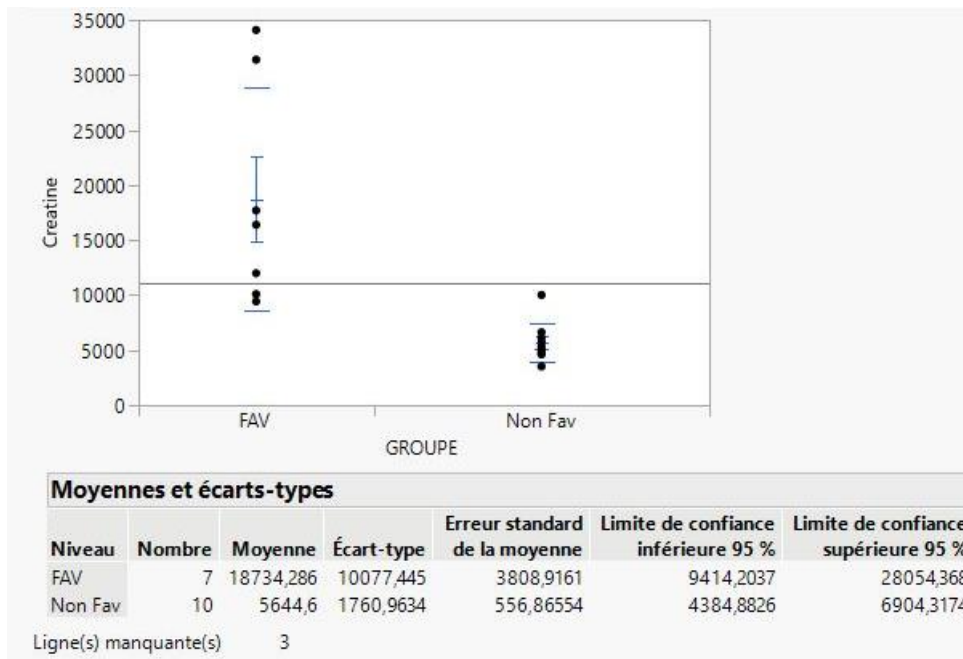


Tableau 4 : Moyennes et écart-types des mesures de créatine dans les zones explorées du tronc cérébral et des thalami pour les deux groupes. Différence significative ($p < 0,05$).

3) DISCUSSION

Les lésions cérébrales traumatiques, post traumatiques sont une cause courante d'état végétatif et de décès. Il s'agit de la première cause de décès pour les personnes de moins de 45 ans.

L'état végétatif est un terme utilisé pour la première fois par Jennet et Plum (1972)³⁰. Il se réfère à un manque de conscience et d'une réactivité limitée aux stimuli externes.

Pour ces patients, il est important d'évaluer le potentiel de rétablissement. Il a un impact sur le niveau de soins et modifie le discours à la famille. C'est un enjeu éthique et économique important.

Actuellement, l'examen physique s'appuyant sur des scores tel que l'échelle du coma de Glasgow (GCS) est complété par des examens paracliniques. EEG et les potentiels évoqués aident le médecin à évaluer l'état de conscience et à envisager le pronostic. L'imagerie conventionnelle par tomodensitométrie et imagerie par résonance magnétique sont des examens performants et sensibles pour la détection des lésions post traumatiques.³¹

Aussi, certaines atteintes post traumatiques, telles que les lésions axonales diffuses, sont responsables d'un endommagement important du tissu cérébral mais reste la plupart du temps

invisibles sur l'imagerie conventionnelle.³² Elles peuvent l'être par l'utilisation d'imagerie de tenseur de diffusion.

La spectroscopie par résonance magnétique (SRM) est un examen non invasif qui peut établir une évaluation métabolique du cerveau, travaillant en complémentarité avec l'imagerie classique.³³ Cet outil technique peut quantifier les métabolites dans des zones définies de tissu cérébral choisies par les médecins. Connaître le rôle de chaque métabolite et sa mesure peut aider les médecins à évaluer l'activité cérébrale et le processus pathologique éventuel. N-acétyl-aspartate, (NAA), choline (Ch), créatine (Cr) et lactate sont les métabolites physiologiques les plus communs explorés par SRM.

Le NAA est un biomarqueur de fonction neuronale ou axonale, il indique une souffrance neuronale ou axonale, la mort ou le dysfonctionnement en cas de diminution.

La phosphocréatine et la créatine reflètent le métabolisme énergétique cellulaire.

Comme dans le reste du corps humain, le lactate (Lac) comme le glucose est un témoin du métabolisme glycolytique.

Dans les études précédentes le rapport NAA/Cr s'avérait diminué dans différentes zones du cerveau chez les patients sans récupération de fonction supérieure.^{34 35 36 37} Ce ratio semble être un indicateur de l'évolution clinique, principalement lorsque l'analyse est basée sur le tronc cérébral.³⁸

Nous avons choisi dans notre étude de concentrer l'analyse sur le ratio NAA/Cr, les mesures de NAA, de Pcr et de Cr dans les thalami et le tronc cérébral en accord avec les résultats des études précédentes.^{38 40 41}

Dans notre étude, nous avons classé les patients en deux groupes : un groupe d'évolution neurologique défavorable (GOS 1 ou 2) et un groupe d'évolution neurologique favorable (GOS > 2).

Le rapport NAA/Cr ne différait pas significativement entre les deux groupes.

En revanche, nous avons pu mettre en évidence une diminution significative de la créatine et une nette tendance à la diminution de la phosphocréatine dans le groupe d'évolution défavorable.

La créatine est un nutriment naturel contenu dans l'alimentation. Elle est synthétisée par le foie, le pancréas et les reins.⁴²

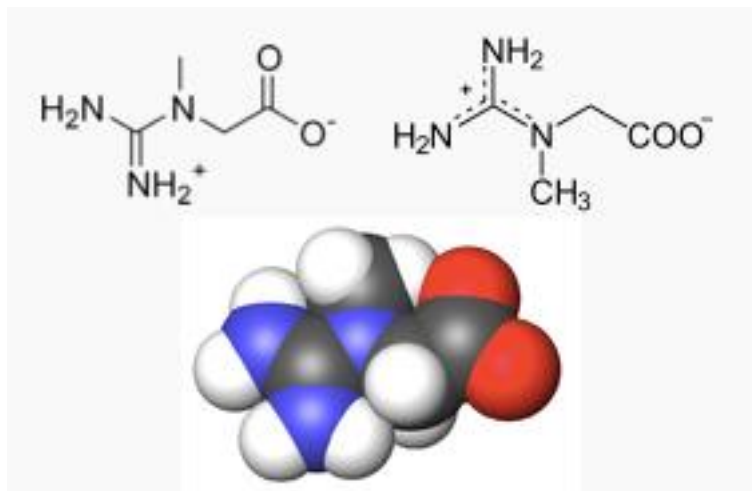


Figure VI : Schéma de représentation tridimensionnelle et formules chimiques de la créatine

Elle alimente le système Phosphocréatine / créatine kinase hautement impliqué dans la production d'énergie.^{43 44 45}

Cette cascade permet de synthétiser de l'ATP qui est impliquée dans de nombreux processus bioénergétique. Elle est particulièrement importante et très présente dans toutes les cellules requérant une quantité importante d'énergie et notamment au niveau cérébral.

Les aliments qui en contiennent le plus sont la viande et le poisson.

C'est un dérivé d'acide aminé, qui est essentiellement retrouvé dans les fibres musculaires et le cerveau.

Par comparaison aux muscles squelettiques, seul un petit pourcentage de créatine se trouve au niveau cérébral et il y a moins de phosphocréatine que dans le muscle (où l'on en retrouve 90% de la quantité totale).⁴⁶

Cependant, le cerveau est un organe au métabolisme très actif et la créatine un des composants essentiels à la production d'énergie.

Même si le cerveau ne représente que deux pour cent de la masse corporelle il est responsable de 20% du métabolisme basal.

A la différence des muscles squelettiques le cerveau est capable d'une synthèse endogène de créatine. Il ne semble pas lié directement aux apports diététiques de créatine ni à la production endogène générée par le foie, le pancréas et les reins.⁴⁷

Avec l'âge le taux de créatine cérébral semble décroître mais cela pourrait aussi bien être dû à une baisse d'activité cérébrale ou à des maladies dégénératives.

En situation post traumatique, la diminution de la créatine et de la phosphocréatine suggère une altération du métabolisme énergétique cellulaire dans le tissu cérébral exploré chez les patients du groupe d'évolution défavorable.

Certaines études ⁴⁸ ont rapporté des réductions précoces de la phosphocréatine (Pcr) à la suite d'une lésion cérébrale traumatique à l'aide de la spectroscopie par résonance magnétique au phosphore et d'une réduction du rapport phosphate inorganique sur adénosine triphosphate (Pi/ATP).

D'autres études ont mis en évidence une baisse de la créatine cérébrale après traumatismes cérébraux bénins. ⁴⁹

Par ailleurs du fait de son rôle prépondérant dans le métabolisme cellulaire énergétique cérébral des études envisagent une supplémentation exogène en créatine afin d'améliorer les capacités cognitives.

Certains essais expérimentaux avec une supplémentation de créatine montrent des améliorations au niveau cognitif et de la communication entre autres. ⁵⁰

Ces résultats peuvent aussi bien suggérer une perte de l'homéostasie cellulaire ou une diminution relative de la population cellulaire en situation post-traumatique.

La diminution de la Pcr pourrait aussi bien être secondaire à un dysfonctionnement mitochondrial, rendant de ce fait intéressant une évaluation plus approfondie du métabolisme glycolytique dans une population d'étude similaire.

Dans cette perspective, il peut aussi être intéressant d'explorer des traumatismes moins graves comme les traumatismes sportifs avec une étude sur les conséquences à long terme non seulement sur l'état de conscience ou la fonction motrice mais aussi sur les fonctions cognitives. ^{51, 14}

Limites :

Notre étude bien qu'ayant montré une significativité d'un résultat principal souffre de différentes limites aussi bien techniques que méthodologiques.

Premièrement le nombre de patients inclus reste faible et notre pool de patient pourra par la suite être complété par l'analyse d'autres IRM avec SRM réalisées dans cette même période.

Une inhomogénéité des groupes avec un pourcentage d'homme significativement plus important dans le groupe d'évolution non favorable.

La SRM dans notre étude a été réalisé sur différents IRM du Centre hospitalo-universitaire ce qui a pu ajouter une source de variabilité dont il faut tenir compte notamment pour le lactate. L'utilisation d'un monovoxel de faible taille peut amener à un biais d'analyse principalement dû au fait qu'une petite lésion située dans la zone explorée du cerveau peut modifier le résultat clinique du patient, mais rester anatomiquement de taille trop faible pour modifier les mesures des métabolites dans l'ensemble du voxel.

La SRM n'est à ce jour pas suffisante pour prédire seule le pronostic de chaque patient, mais elle pourrait jouer un rôle de premier plan en s'insérant dans le faisceau d'informations et d'examen complémentaires guidant les praticiens dans cette démarche prédictive et pronostique. Elle offre des perspectives intéressantes quant à la compréhension du rapport entre le bilan lésionnel du patient traumatisé et son état d'éveil en approchant une analyse fonctionnelle neurobiochimique tissulaire et permet d'envisager alors d'éventuelles thérapeutiques chez ces patients dont certaines sont également mesurables en SRM mannitol, glucocorticoïdes, antibiotiques, antiépileptiques...

BIBLIOGRAPHIE

1. Olivier Ille, Anne DE Recondo. Diagnostic des comas. EMC - Urgences 1996:1-0 [Article 24-001-C-10].
2. Working Party of the Royal College of Physicians. The vegetative state: guidance on diagnosis and management. *Clin Med*. 2003;3(3):249-254. doi:10.7861/clinmedicine.3-3-249
3. Bender A, Jox RJ, Grill E, Straube A, Lulé D. Persistent Vegetative State and Minimally Conscious State. *Dtsch Arzteblatt Online*. Published online April 3, 2015. doi:10.3238/arztebl.2015.0235
4. Sandsmark DK. Clinical Outcomes after Traumatic Brain Injury. *Curr Neurol Neurosci Rep*. 2016;16(6):52. doi:10.1007/s11910-016-0654-5
5. Jennett B, Teasdale G, Braakman R, Minderhoud J, Knill-Jones R. Predicting outcome in individual patients after severe head injury. *Lancet*. 1976;307:1031–6.
6. McMillan T, Wilson L, Ponsford J, Levin H, Teasdale G, Bond M. The Glasgow Outcome Scale — 40 years of application and refinement. *Nat Rev Neurol*. 2016;12(8):477-485. doi:10.1038/nrneurol.2016.89
7. Kampfl A, Schmutzhard E, Franz G, et al. Prediction of recovery from post-traumatic vegetative state with cerebral magnetic-resonance imaging. *The Lancet*. 1998;351(9118):1763-1767. doi:10.1016/S0140-6736(97)10301-4
8. Moulton RJ. Electrical function monitoring. In: Reilly P, Bullock R, eds. *Head Injury*. London, England: Chapman & Hall; 1997: 229-241.
9. Tolonen A, Särkelä MOK, Takala RSK, et al. Quantitative EEG Parameters for Prediction of Outcome in Severe Traumatic Brain Injury: Development Study. *Clin EEG Neurosci*. 2018;49(4):248-257. doi:10.1177/1550059417742232
10. Nuwer MR, Hovda DA, Schrader LM, Vespa PM. Routine and quantitative EEG in mild traumatic brain injury. *Clin Neurophysiol Off J Int Fed Clin Neurophysiol*. 2005;116(9):2001-2025. doi:10.1016/j.clinph.2005.05.008
11. Edouard Hirsch, Bruno Maton, Daniel Kurtz. Bases neurophysiologiques de l'électroencéphalographie clinique et principales indications. EMC - Neurologie 1995:1-0 [Article 17-031-A-10].
12. Morizot-Koutlidis R. Potentiels évoqués : aspects pratiques et indications. *EMC - Traité Médecine AKOS*. 2011;6(3):1-5. doi:10.1016/S1634-6939(11)55650-9
13. VOLUME 352, ISSUE 9143, P1796-1797, DECEMBER 05, 1998 Evoked potentials not just to confirm hopelessness in anoxic brain injury Derk W Krieger Published: December 05, 1998 DOI: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(98\)00081-6](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(98)00081-6).

14. Grapperon J, Vidal F, Bruschera D, et al. Les potentiels évoqués cognitifs, auditifs et somesthésiques dans les comas : valeur pronostique pour l'éveil et la réintégration socioprofessionnelle. *Ann Fr Anesth Réanimation*. 2004;23(2):102-108. doi:10.1016/j.annfar.2003.12.018
15. Carter BG, Butt W. Are somatosensory evoked potentials the best predictor of outcome after severe brain injury? A systematic review. *Intensive Care Med*. 2005;31(6):765-775. doi:10.1007/s00134-005-2633-1
16. Carter BG, Butt W. Review of the use of somatosensory evoked potentials in the prediction of outcome after severe brain injury: *Crit Care Med*. 2001;29(1):178-186. doi:10.1097/00003246-200101000-00036
17. Ptak T, Sheridan RL, Rhea JT, et al. **Cerebral Fractional Anisotropy Score in Trauma Patients: A New Indicator of White Matter Injury After Trauma.** *Am J Roentgenol*. 2003;181(5):1401-1407. doi:10.2214/ajr.181.5.1811401
18. Inglese M, Makani S, Johnson G, et al. Diffuse axonal injury in mild traumatic brain injury: a diffusion tensor imaging study. *J Neurosurg*. 2005;103(2):298-303. doi:10.3171/jns.2005.103.2.0298
19. Nakayama N, Okumura A, Shinoda J, et al. Evidence for white matter disruption in traumatic brain injury without macroscopic lesions. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;77(7):850-855. doi:10.1136/jnnp.2005.077875
20. Galanaud D, Puybasset L. Exploration par IRM des traumatisés crâniens. *Réanimation*. 2008;17(7):651-656. doi:10.1016/j.reaurg.2008.07.002
21. Aquino C, Woolen S, Steenburg SD. Magnetic resonance imaging of traumatic brain injury: a pictorial review. *Emerg Radiol*. 2015;22(1):65-78. doi:10.1007/s10140-014-1226-0
22. Jansen JFA, Backes WH, Nicolay K, Kooi ME. ¹H MR Spectroscopy of the Brain: Absolute Quantification of Metabolites. *Radiology*. 2006;240(2):318-332. doi:10.1148/radiol.2402050314
23. Burtscher IM, Holtås S. Proton MR spectroscopy in clinical routine. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 2001;13(4):560-567. doi:10.1002/jmri.1079
24. Dydak U, Schär M. MR spectroscopy and spectroscopic imaging: comparing 3.0 T versus 1.5 T. *Neuroimaging Clin N Am*. 2006;16(2):269-283, x. doi:10.1016/j.nic.2006.02.002
25. Mullins ME. MR spectroscopy: truly molecular imaging; past, present and future. *Neuroimaging Clin N Am*. 2006;16(4):605-618, viii. doi:10.1016/j.nic.2006.06.008
26. Kwock L. Localized MR spectroscopy: basic principles. *Neuroimaging Clin N Am*. 1998;8(4):713-731.
27. Pohmann R, von Kienlin M, Haase A. Theoretical evaluation and comparison of fast chemical shift imaging methods. *J Magn Reson San Diego Calif 1997*. 1997;129(2):145-160. doi:10.1006/jmre.1997.1245

28. Bartella L, Morris EA, Dershaw DD, et al. Proton MR spectroscopy with choline peak as malignancy marker improves positive predictive value for breast cancer diagnosis: preliminary study. *Radiology*. 2006;239(3):686-692. doi:10.1148/radiol.2393051046
29. Katz S, Rosen M. MR imaging and MR spectroscopy in prostate cancer management. *Radiol Clin North Am*. 2006;44(5):723-734, viii. doi:10.1016/j.rcl.2006.07.008
30. Jennett B, Plum F. PERSISTENT VEGETATIVE STATE AFTER BRAIN DAMAGE. *The Lancet*. 1972;299(7753):734-737. doi:10.1016/S0140-6736(72)90242-5
31. Wilson JT, Wiedmann KD, Hadley DM, Condon B, Teasdale G, Brooks DN. Early and late magnetic resonance imaging and neuropsychological outcome after head injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 1988;51(3):391-396. doi:10.1136/jnnp.51.3.391
32. Adams JH, Doyle D, Ford I, Gennarelli TA, Graham DI, McLellan DR. Diffuse axonal injury in head injury: Definition, diagnosis and grading. *Histopathology*. 1989;15(1):49-59. doi:10.1111/j.1365-2559.1989.tb03040.x
33. Krep H, Böttiger BW, Bock C, et al. Time course of circulatory and metabolic recovery of cat brain after cardiac arrest assessed by perfusion- and diffusion-weighted imaging and MR-spectroscopy. *Resuscitation*. 2003;58(3):337-348. doi:10.1016/S0300-9572(03)00151-5
34. Uzan M. Thalamic proton magnetic resonance spectroscopy in vegetative state induced by traumatic brain injury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2003;74(1):33-38. doi:10.1136/jnnp.74.1.33
35. 5. Bagley LJ, McGowan JC, Grossman RI, et al. Imagerie de transfert de magnétisation des lésions cérébrales traumatiques. *J Magn Reson Imaging JMRI*. 2000;11(1):1-8. doi:10.1002/(sici)1522-2586(200001)11:1<1::aid-jmri1>3.0.co;2-h.
36. FRIEDMAN, S.D., BROOKS, W.M., JUNG, R.E., HART, B.L., and YEO, R.A. (1998). Proton MR spectroscopic findings correspond to neuropsychological function in traumatic brain injury. *Am. J. Neuroradiol.* 19, 1879–1885.
37. Garnett MR. Evidence for cellular damage in normal-appearing white matter correlates with injury severity in patients following traumatic brain injury: A magnetic resonance spectroscopy study. *Brain*. 2000;123(7):1403-1409. doi:10.1093/brain/123.7.1403
38. Carpentier A, Galanaud D, Puybasset L, et al. Early Morphologic and Spectroscopic Magnetic Resonance in Severe Traumatic Brain Injuries Can Detect “Invisible Brain Stem Damage” and Predict “Vegetative States.” *J Neurotrauma*. 2006;23(5):674-685. doi:10.1089/neu.2006.23.674
39. Tollard E, Galanaud D, Perlberg V, et al. Experience of diffusion tensor imaging and 1H spectroscopy for outcome prediction in severe traumatic brain injury: Preliminary results. *Crit Care Med*. 2009;37(4):1448-1455. doi:10.1097/CCM.0b013e31819cf050
40. Marino S, Zei E, Battaglini M, et al. Acute metabolic brain changes following traumatic brain injury and their relevance to clinical severity and outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. 2006;78(5):501-507. doi:10.1136/jnnp.2006.099796

41. Tollard E, Galanaud D, Perlberg V, et al. Experience of diffusion tensor imaging and 1H spectroscopy for outcome prediction in severe traumatic brain injury: Preliminary results*: *Crit Care Med.* 2009;37(4):1448-1455. doi:10.1097/CCM.0b013e31819cf050
42. Dolan E, Gualano B, Rawson ES. Beyond muscle: the effects of creatine supplementation on brain creatine, cognitive processing, and traumatic brain injury. *Eur J Sport Sci.* 2019;19(1):1-14. doi:10.1080/17461391.2018.1500644
43. Wallimann T, Tokarska-Schlattner M, Schlattner U. The creatine kinase system and pleiotropic effects of creatine. *Amino Acids.* 2011;40(5):1271-1296. doi:10.1007/s00726-011-0877-3
44. Wallimann T, Wyss M, Brdiczka D, Nicolay K, Eppenberger HM. Intracellular compartmentation, structure and function of creatine kinase isoenzymes in tissues with high and fluctuating energy demands: the 'phosphocreatine circuit' for cellular energy homeostasis. *Biochem J.* 1992;281(1):21-40. doi:10.1042/bj2810021
45. Saks V, ed. *Molecular System Bioenergetics: Energy for Life.* 1st ed. Wiley; 2007. doi:10.1002/9783527621095
46. Andres RH, Ducray AD, Schlattner U, Wallimann T, Widmer HR. Functions and effects of creatine in the central nervous system. *Brain Res Bull.* 2008;76(4):329-343. doi:10.1016/j.brainresbull.2008.02.035
47. Braissant O, Bachmann C, Henry H. Expression and function of AGAT, GAMT and CT1 in the mammalian brain. *Subcell Biochem.* 2007;46:67-81. doi:10.1007/978-1-4020-6486-9_4
48. Garnett MR, Corkill RG, Blamire AM, et al. Altered Cellular Metabolism Following Traumatic Brain Injury: A Magnetic Resonance Spectroscopy Study. *J Neurotrauma.* 2001;18(3):231-240. doi:10.1089/08977150151070838
49. Vagnozzi R, Signoretti S, Floris R, et al. Decrease in N-acetylaspartate following concussion may be coupled to decrease in creatine. *J Head Trauma Rehabil.* 2013;28(4):284-292. doi:10.1097/HTR.0b013e3182795045
50. Sakellaris G, Nasis G, Kotsiou M, Tamiolaki M, Charissis G, Evangelidou A. Prevention of traumatic headache, dizziness and fatigue with creatine administration. A pilot study. *Acta Paediatr Oslo Nor 1992.* 2008;97(1):31-34. doi:10.1111/j.1651-2227.2007.00529.x
51. Laptook AR, Corbett RJT, Sterett R, Garcia D, Tollefsbol G. Quantitative Relationship between Brain Temperature and Energy Utilization Rate Measured in Vivo Using 31P AND 1H Magnetic Resonance Spectroscopy. *Pediatr Res.* 1995;38(6):919-925. doi:10.1203/00006450-199512000-00015