

Année 2019/2020

N°

Thèse

Pour le

DOCTORAT EN MEDECINE

Diplôme d'État

Par

Pierre-François CHALARD

Né le 02 Août 1991 à Brive-La-Gaillarde (19)

Évaluation de la perfusion cérébrale par Doppler Trans Crânien chez les
traumatisés crâniens à la prise en charge initiale :
Quel apport pour améliorer la prédiction de la mortalité à J14 ?

Présentée et soutenue publiquement le **Vendredi 9 Septembre 2020** devant un jury composé de :

Président du Jury :

Professeur Francis REMERAND, Anesthésiologie et Réanimation, Médecine d'urgence, Faculté de Médecine - Tours

Membres du Jury :

Professeur Marc LAFFON, Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence, Faculté de Médecine - Tours

Professeur Stéphane VELUT, Anatomie, Faculté de Médecine - Tours

Docteur Fabien ESPITALIER , Anesthésiologie-Réanimation, PH, Faculté de Médecine – Tours

Docteur Sophie HAMADA, Anesthésiologie-Réanimation, PH, Faculté de Médecine Paris-Descartes - Paris

Directeur de thèse : Docteur Anatole HARROIS, Anesthésiologie-Réanimation, MCU-PH, Faculté de Médecine Paris-Saclay - Paris

**Évaluation de la perfusion cérébrale par Doppler Trans Crânien chez les
traumatisés crâniens à la prise en charge initiale :
Quel apport pour améliorer la prédiction de la mortalité à J14 ?**

RESUME

Introduction

Le traumatisme crânien est responsable d'une morbi-mortalité importante. Des modèles de prédiction du risque de décès existent mais aucun de ces modèles ne prend en compte l'état de la perfusion cérébrale initiale. Nous avons voulu savoir si l'ajout de cette mesure acquise par Doppler Trans Crânien apportait une information supplémentaire indépendante à ces modèles.

Méthode

Les données des patients ont été extraites du registre Traumabase, en sélectionnant les patients ayant un GCS ≤ 12 à la prise en charge initiale avec une mesure disponible de l'Index de Pulsatilité (IP) mesuré au Doppler transcrânien à l'admission. Le critère principal était la mortalité à J14. L'IP a été analysé en univarié, puis combiné aux scores IMPACT et CRASH pour prédire la mortalité à J14. L'Integrated Discrimination Improvement (IDI) et le Net Reclassification Index (NRI) ont ensuite été calculés pour estimer la capacité de reclassification de l'IP lorsqu'il est ajouté à ces scores.

Résultats

2219 patients traumatisés crâniens ont été analysés ; l'IP était significativement plus haut dans le groupe des patients décédés à J14 que dans le groupe survivant (médiane à 1,5 (1,1-2,2) versus 1,1 (0,9-1,4) respectivement, $p < 0,001$), avec une aire sous la courbe ROC (AUC) pour prédire la mortalité à J14 à 0,69 (0,67-0,72). L'odds ratio pour la mortalité de l'IP, lorsqu'il était ajouté aux modèles CRASH et IMPACT, était toujours significatif ($p < 0,001$) avec une valeur comprise entre 2,41 et 2,65. En ajoutant l'IP aux modèles CRASH et IMPACT, l'AUC était à chaque fois supérieure au modèle sans l'IP variant entre 0,883 et 0,904. Le NRI et l'IDI calculés sont tous les 2 significativement supérieurs à 0.

Conclusion

L'IP mesuré à l'arrivée à l'hôpital est un facteur indépendant associé à la mortalité des traumatisés crâniens à J14. Son ajout aux scores de référence IMPACT et CRASH a montré une amélioration de la prédiction de la mortalité quel que soit le modèle.

Mots clés

Traumatisé crânien, Doppler Trans Crânien, Index de Pulsatilité, mortalité, pronostique.

ABSTRACT

Introduction

Traumatic brain injury (TBI) is responsible for significant morbidity and mortality. Several mortality prediction models following TBI are available but none of them take into account initial brain perfusion. We aimed to investigate whether brain perfusion assessment with Trans Cranial Doppler on admission would provide additional independent information to these models.

Method

Data was extracted from the Traumabase registry. We selected those patients with an initial GCS ≤ 12 and an available Pulsatility Index (PI) measurement on admission. The primary endpoint was mortality at day 14 (D14). The predictive value for death of PI was assessed in univariate analysis and in combination with IMPACT and CRASH scores to predict mortality at D14. The Integrated Discrimination Improvement (IDI) and the Net Reclassification Index (NRI) were calculated to estimate the reclassification capacity of the PI when added to these scores.

Results

2219 traumatic brain injury patients were analyzed; PI was significantly higher in patients who died at D14 compared to those alive at D14 (median at 1.5 (1.1-2.2) versus 1.1 (0.9-1.4) respectively, $p < 0.001$), with an area under the ROC curve (AUC) to predict mortality at D14 of 0.69 (0,67-0,72).. The odds ratio of mortality for PI was always significant ($p < 0.001$) with a value between 2.41 and 2.65 according to the models (CRASH and IMPACT). When adding PI to the pre-existing models, the AUC was in each case greater than the model without PI ranging from 0.883 to 0.904. The calculated NRI and IDI were significantly greater than 0.

Conclusion

The PI measured at hospital arrival is an independent factor associated with TBI mortality at D14. Adding it to the IMPACT and CRASH scores showed an improvement in the prediction of mortality in all models.

Key words

Traumatic brain injury, Trans Cranial Doppler, Pulsatility Index, mortality, prognosis.

UNIVERSITE DE TOURS
FACULTE DE MEDECINE DE TOURS

DOYEN

Pr Patrice DIOT

VICE-DOYEN

Pr Henri MARRET

ASSESEURS

Pr Denis ANGOULVANT, *Pédagogie*

Pr Mathias BUCHLER, *Relations internationales*

Pr Theodora BEJAN-ANGOULVANT, *Moyens – relations avec l'Université*

Pr Clarisse DIBAO-DINA, *Médecine générale*

Pr François MAILLOT, *Formation Médicale Continue*

Pr Patrick VOURC'H, *Recherche*

RESPONSABLE ADMINISTRATIVE

Mme Fanny BOBLETER

DOYENS HONORAIRES

Pr Emile ARON (†) – 1962-1966

Directeur de l'Ecole de Médecine - 1947-1962

Pr Georges DESBUQUOIS (†) – 1966-1972

Pr André GOUAZE (†) – 1972-1994

Pr Jean-Claude ROLLAND – 1994-2004

Pr Dominique PERROTIN – 2004-2014

PROFESSEURS EMERITES

Pr Daniel ALISON

Pr Gilles BODY

Pr Jacques CHANDENIER

Pr Alain CHANTEPIE

Pr Philippe COLOMBAT

Pr Etienne DANQUECHIN-DORVAL

Pr Pascal DUMONT

Pr Dominique GOGA

Pr Gérard LORETTE

Pr Dominique PERROTIN

Pr Roland QUENTIN

PROFESSEURS HONORAIRES

P. ANTHONIOZ – P. ARBILLE – A. AUDURIER – A. AUTRET – P. BAGROS – P. BARDOS – C. BARTHELEMY – J.L. BAULIEU – C. BERGER – JC. BESNARD – P. BEUTTER – C. BONNARD – P. BONNET – P. BOUGNOUX – P. BURDIN – L. CASTELLANI – B. CHARBONNIER – P. CHOUTET – T. CONSTANS – P. COSNAY – C. COUET – L. DE LA LANDE DE CALAN – J.P. FAUCHIER – F. FETISSOF – J. FUSCIARDI – P. GAILLARD – G. GINIES – A. GOUDEAU – J.L. GUILMOT – N. HUTEN – M. JAN – J.P. LAMAGNERE – F. LAMISSE – Y. LANSON – O. LE FLOCH – Y. LEBRANCHU – E. LECA – P. LECOMTE – AM. LEHR-DRYLEWICZ – E. LEMARIE – G. LEROY – M. MARCHAND – C. MAURAGE – C. MERCIER – J. MOLINE – C. MORAINÉ – J.P. MUH – J. MURAT – H. NIVET – L. POURCELOT – P. RAYNAUD – D. RICHARD-LENOBLE – A. ROBIER – J.C. ROLLAND – D. ROYERE – A. SAINDELLE – E. SALIBA – J.J. SANTINI – D. SAUVAGE – D. SIRINELLI – J. WEILL

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

ANDRES Christian.....	Biochimie et biologie moléculaire
ANGOULVANT Denis	Cardiologie
AUPART Michel.....	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BABUTY Dominique	Cardiologie
BAKHOS David.....	Oto-rhino-laryngologie
BALLON Nicolas.....	Psychiatrie ; addictologie
BARILLOT Isabelle	Cancérologie ; radiothérapie
BARON Christophe	Immunologie
BEJAN-ANGOULVANT Théodora	Pharmacologie clinique
BERHOUEZ Julien.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BERNARD Anne.....	Cardiologie
BERNARD Louis	Maladies infectieuses et maladies tropicales
BLANCHARD-LAUMONNIER Emmanuelle	Biologie cellulaire
BLASCO Hélène.....	Biochimie et biologie moléculaire
BONNET-BRILHAULT Frédéric.....	Physiologie
BOURGUIGNON Thierry	Chirurgie thoracique et cardiovasculaire
BRILHAULT Jean.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
BRUNEREAU Laurent	Radiologie et imagerie médicale
BRUYERE Franck.....	Urologie
BUCHLER Matthias	Néphrologie
CALAIS Gilles.....	Cancérologie, radiothérapie
CAMUS Vincent.....	Psychiatrie d'adultes
CORCIA Philippe.....	Neurologie
COTTIER Jean-Philippe	Radiologie et imagerie médicale
DE TOFFOL Bertrand	Neurologie
DEQUIN Pierre-François.....	Thérapeutique
DESOUBEUX Guillaume.....	Parasitologie et mycologie
DESTRIEUX Christophe	Anatomie
DIOT Patrice.....	Pneumologie
DU BOUEXIC de PINIEUX Gonzague	Anatomie & cytologie pathologiques
DUCLUZEAU Pierre-Henri.....	Endocrinologie, diabétologie, et nutrition
EL HAGE Wissam.....	Psychiatrie adultes
EHRMANN Stephan.....	Médecine intensive – réanimation
FAUCHIER Laurent	Cardiologie
FAVARD Luc.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
FOUGERE Bertrand	Gériatrie
FOUQUET Bernard.....	Médecine physique et de réadaptation
FRANCOIS Patrick.....	Neurochirurgie
FROMONT-HANKARD Gaëlle	Anatomie & cytologie pathologiques
GAUDY-GRAFFIN Catherine.....	Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
GOUPILLE Philippe	Rhumatologie
GRUEL Yves.....	Hématologie, transfusion
GUERIF Fabrice.....	Biologie et médecine du développement et de la reproduction
GUILLON Antoine.....	Médecine intensive – réanimation
GUYETANT Serge	Anatomie et cytologie pathologiques
GYAN Emmanuel.....	Hématologie, transfusion
HAILLOT Olivier.....	Urologie
HALIMI Jean-Michel.....	Thérapeutique
HANKARD Régis.....	Pédiatrie
HERAULT Olivier	Hématologie, transfusion
HERBRETEAU Denis	Radiologie et imagerie médicale
HOURIOUX Christophe.....	Biologie cellulaire
LABARTHE François.....	Pédiatrie
LAFFON Marc	Anesthésiologie et réanimation chirurgicale, médecine d'urgence
LARDY Hubert.....	Chirurgie infantile
LARIBI Saïd.....	Médecine d'urgence
LARTIGUE Marie-Frédérique	Bactériologie-virologie
LAURE Boris.....	Chirurgie maxillo-faciale et stomatologie
LECOMTE Thierry.....	Gastroentérologie, hépatologie
LESCANNE Emmanuel.....	Oto-rhino-laryngologie
LINASSIER Claude	Cancérologie, radiothérapie
MACHET Laurent.....	Dermato-vénérologie
MAILLOT François	Médecine interne
MARCHAND-ADAM Sylvain.....	Pneumologie

MARRET Henri.....	Gynécologie-obstétrique
MARUANI Annabel.....	Dermatologie-vénérologie
MEREGHETTI Laurent.....	Bactériologie-virologie ; hygiène hospitalière
MITANCHEZ Delphine.....	Pédiatrie
MORINIERE Sylvain.....	Oto-rhino-laryngologie
MOUSSATA Driffa.....	Gastro-entérologie
MULLEMAN Denis.....	Rhumatologie
ODENT Thierry.....	Chirurgie infantile
OUAISSI Mehdi.....	Chirurgie digestive
OULDAMER Lobna.....	Gynécologie-obstétrique
PAINTAUD Gilles.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
PATAT Frédéric.....	Biophysique et médecine nucléaire
PERROTIN Franck.....	Gynécologie-obstétrique
PISELLA Pierre-Jean.....	Ophthalmologie
PLANTIER Laurent.....	Physiologie
REMERAND Francis.....	Anesthésiologie et réanimation, médecine d'urgence
ROINGEARD Philippe.....	Biologie cellulaire
ROSSET Philippe.....	Chirurgie orthopédique et traumatologique
RUSCH Emmanuel.....	Epidémiologie, économie de la santé et prévention
SAINT-MARTIN Pauline.....	Médecine légale et droit de la santé
SALAME Ephrem.....	Chirurgie digestive
SAMIMI Mahtab.....	Dermatologie-vénérologie
SANTIAGO-RIBEIRO Maria.....	Biophysique et médecine nucléaire
THOMAS-CASTELNAU Pierre.....	Pédiatrie
TOUTAIN Annick.....	Génétique
VAILLANT Loïc.....	Dermato-vénérologie
VELUT Stéphane.....	Anatomie
VOURC'H Patrick.....	Biochimie et biologie moléculaire
WATIER Hervé.....	Immunologie
ZEMMOURA Ilyess.....	Neurochirurgie

PROFESSEUR DES UNIVERSITES DE MEDECINE GENERALE

DIBAO-DINA Clarisse
LEBEAU Jean-Pierre

PROFESSEURS ASSOCIES

MALLET Donatien.....Soins palliatifs
POTIER Alain.....Médecine Générale
ROBERT Jean.....Médecine Générale

PROFESSEUR CERTIFIE DU 2ND DEGRE

MC CARTHY Catherine.....Anglais

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

AUDEMARD-VERGER Alexandra.....Médecine interne
BARBIER Louise.....Chirurgie digestive
BINET Aurélien.....Chirurgie infantile
BRUNAUT Paul.....Psychiatrie d'adultes, addictologie
CAILLE Agnès.....Biostat., informatique médical et technologies de communication
CLEMENTY Nicolas.....Cardiologie
DENIS Frédéric.....Odontologie
DOMELIER Anne-Sophie.....Bactériologie-virologie, hygiène hospitalière
DUFOUR Diane.....Biophysique et médecine nucléaire
ELKRIEF Laure.....Hépatologie – gastroentérologie
FAVRAIS Géraldine.....Pédiatrie
FOUQUET-BERGEMER Anne-Marie.....Anatomie et cytologie pathologiques
GATAULT Philippe.....Néphrologie
GOUILLEUX Valérie.....Immunologie
GUILLON-GRAMMATICO Leslie.....Epidémiologie, économie de la santé et prévention

HOARAU Cyrille.....	Immunologie
IVANES Fabrice.....	Physiologie
LE GUELLEC Chantal.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
LEFORT Bruno.....	Pédiatrie
LEGRAS Antoine.....	Chirurgie thoracique
LEMAIGNEN Adrien.....	Maladies infectieuses
MACHET Marie-Christine.....	Anatomie et cytologie pathologiques
MOREL Baptiste.....	Radiologie pédiatrique
PIVER Éric.....	Biochimie et biologie moléculaire
REROLLE Camille.....	Médecine légale
ROUMY Jérôme.....	Biophysique et médecine nucléaire
SAUTENET Bénédicte.....	Thérapeutique
TERNANT David.....	Pharmacologie fondamentale, pharmacologie clinique
VUILLAUME-WINTER Marie-Laure.....	Génétique

MAITRES DE CONFERENCES DES UNIVERSITES

AGUILLON-HERNANDEZ Nadia.....	Neurosciences
NICOGLLOU Antonine.....	Philosophie – histoire des sciences et des techniques
PATIENT Romuald.....	Biologie cellulaire
RENOUX-JACQUET Cécile.....	Médecine Générale

MAITRES DE CONFERENCES ASSOCIES

BARBEAU Ludivine.....	Médecine Générale
RUIZ Christophe.....	Médecine Générale
SAMKO Boris.....	Médecine Générale

CHERCHEURS INSERM - CNRS - INRA

BOUAKAZ Ayache.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
CHALON Sylvie.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
COURTY Yves.....	Chargé de Recherche CNRS – UMR INSERM 1100
DE ROCQUIGNY Hugues.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
ESCOFFRE Jean-Michel.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
GILOT Philippe.....	Chargé de Recherche INRA – UMR INRA 1282
GOUILLEUX Fabrice.....	Directeur de Recherche CNRS – UMR CNRS 7001
GOMOT Marie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
HEUZE-VOURCH Nathalie.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
KORKMAZ Brice.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
LAUMONNIER Frédéric.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253
MAZURIER Frédéric.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
MEUNIER Jean-Christophe.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1259
PAGET Christophe.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
RAOUL William.....	Chargé de Recherche INSERM – UMR CNRS 7001
SI TAHAR Mustapha.....	Directeur de Recherche INSERM – UMR INSERM 1100
WARDAK Claire.....	Chargée de Recherche INSERM – UMR INSERM 1253

CHARGES D'ENSEIGNEMENT

Pour l'Ecole d'Orthophonie

DELORE Claire.....	Orthophoniste
GOUIN Jean-Marie.....	Praticien Hospitalier

Pour l'Ecole d'Orthoptie

MAJZOUB Samuel.....	Praticien Hospitalier
---------------------	-----------------------

Pour l'Ethique Médicale

BIRMELE Béatrice.....	Praticien Hospitalier
-----------------------	-----------------------

SERMENT D'HIPPOCRATE

En présence des Maîtres de cette Faculté,
de mes chers condisciples
et selon la tradition d'Hippocrate,
je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur
et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins gratuits à l'indigent,
et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail.

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

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

Que les hommes m'accordent leur estime
si je suis fidèle à mes promesses.
Que je sois couvert d'opprobre
et méprisé de mes confrères
si j'y manque.

REMERCIEMENTS

A Monsieur le Professeur Francis Remérand, je vous remercie de me faire l'honneur de présider ce jury de thèse et pour votre accompagnement tout au long de mon internat.

A Monsieur le Professeur Marc Laffon, je vous remercie d'être là et d'avoir pris le temps de juger mon travail.

A Monsieur le Professeur Stéphane Velut, je vous remercie de l'intérêt que vous portez à ce travail et de votre disponibilité.

Au Docteur Anatole Harrois, merci de m'avoir permis de faire ce travail avec toi. Cette aventure était extrêmement enrichissante, Je te remercie pour toute ton aide, ta disponibilité, j'ai beaucoup appris.

Au Docteur Sophie Hamada, merci infiniment. Tu m'as énormément montré, tant sur le plan humain que médical. Tu m'as écouté, conseillé, tu m'as mis sur la piste, et tant d'autres choses. Il me tarde de travailler dans ton service.

Au docteur Fabien Espitalier, merci pour tout. Tu es une des rencontres qui a le plus compté au moment où j'en avais le plus besoin. J'ai adoré travailler et échanger avec toi.

A toutes les personnes que j'ai rencontré durant mon internat, qui m'ont appris à être le médecin que je suis, merci. J'aimerais plus spécifiquement remercier :

Corinne, pour ton aide précieuse et ta gentillesse. Merci d'être là pour nous.

L'équipe du bloc de Blois. Vous avez su être là pour les débuts, pour me tenir par la main, je n'oublierais jamais ce semestre.

Agnès, merci d'avoir été là, surtout pour ces premières gardes, pour la sécurité, et de partager encore ton expérience si précieuse.

Anne charlotte, merci de m'avoir accompagné, encouragé. Tu sais que je t'apprécie beaucoup.

Le Docteur Mfam, vous m'avez fait comprendre que ce que je faisais comptais.

Toute l'équipe du bloc de trousseau, merci pour ces belles aventures nocturnes.

La réa CCV, 6 mois de plein bonheur à votre contact. Merci à toutes les personnes du service, venir travailler, apprendre, et discuter avec vous était et est toujours un plaisir.

Xavier, merci pour nos échanges, ta transmission de savoir, et surtout le reste.

La réa chirurgicale traumatologique et brûlé (merci Brice, Romain !). Benjamin, merci d'avoir pris le temps. Tu m'as apporté les bonnes questions. Je suis heureux de te connaître et de pouvoir te compter parmi mes amis.

Au Professeur Duranteau et à toute l'équipe de la réanimation chirurgicale de Bicêtre, j'ai énormément appris à votre contact, sur le plan médical et plus encore.

La réa chir. Merci à toute l'équipe, j'apprends tous le temps de nouvelles choses à votre contact, boucler la boucle avec vous est un plaisir chaque jour.

A mes amis, chaque jour ils me rappellent à quel point je suis riche de les avoir rencontrés..

Agathe, la distance nous sépare mais pas les souvenirs. Merci d'avoir été là, à chaque fois qu'on se voit l'émotion reste la même.

J-A, des bancs de lycée à Paris, toujours un plaisir de te retrouver mon ptit.

Mathilde et Mélina, supposées inséparables mais qui m'ont quand même fait une place !

La BBC : Alex, Toti, Nanard, Chanchan, Jerem, Hugo, PH, Malawi, La Mace, Antoine, Cam, Champo.. Vous rencontrer m'a profondément changé, je me suis épanoui à votre contact, merci pour votre amitié et tous les souvenirs que nous partageons. Le temps passe et les liens restent fort, vous savez tous tout le bien que je pense de chacun d'entre vous.

Martin, ces années tourangelles nous ont encore plus rapproché, merci pour tous ces moments, pour les voyages, et la guitare.

Max, mon compère de voyages et de week-ends. Je n'oublierais jamais ces moments ensemble, on s'est bien trouvé et ce qu'on a partagé était exceptionnel. Merci pour tout ce que tu fais pour moi.

Bastien, je n'oublierais jamais le jour de notre rencontre. Depuis, tout se déroule parfaitement. La distance n'a en rien ébranlé notre relation, qui grandit et évolue au fil des années. Tu es toujours là pour moi. Toi aussi t'es mon frère.

Les +1 ...devenus des amies, un vent inattendu souffle sur ce groupe, j'en suis ravi !

L'équipe premier semestre : Floriane, Guillaume, Laura et PAD, Victoire et Victor. Merci pour le voyage qui continue encore aujourd'hui.

Mes co-internes la team ciseaux Axelle, Charlotte, Isaure, jonathan, Lauren, Manue, Margaux, Patricia.

Et bien sûr : Julien, Louis-Marie, Mathieu, Thibault, Vijay, et tous les autres.

Zahida, on s'est bien trouvé, on se comprend, un peu ! t'es une amie vraie et sincère, tu m'aides beaucoup, merci.

A la milliardière, merci pour nos tablées fabuleuses, les volley endiablés, les débats passionnés, les sessions ménages, les soirées au coin du feu tirage à fond, ..

Léa, merci pour tous ces vifs bons moments et ton soutien précieux. Et surtout, bon anniversaire.

Vincent, ça a tout de suite marché entre nous, pour tout ce que nous avons partagés et que nous partagerons, merci.

Lola, ou la gentillesse incarnée, toujours là pour moi pour tout et n'importe quoi, à me supporter, à me rendre au centuple toute l'affection que je te porte. Tu comptes énormément pour moi.

Julien, on se connaît depuis longtemps déjà mais ces 5 années à partager la même vie nous ont soudé à jamais, on se ressemble plus qu'on ne pourrait le croire mais surtout on s'assemble. On sera toujours présent l'un pour l'autre, vous êtes ma famille aussi.

A ma famille, je vous aime tellement

Maman, tu m'as tout donné, tu as été une incroyable mère. Merci pour ton amour, ton soutien sans faille, et ton aide permanente, ce brin de réussite c'est aussi le tien.

Papa, tu es une force de travail et de volonté. Tu m'as montré la voie, tu m'inspires dans ma vie professionnelle mais aussi personnelle.

Mauricette, tu es toujours là pour moi et je serai toujours là moi aussi.

Cyril, Anne-Marie et Arthur. J'ai grandi à votre contact, mes meilleurs souvenirs d'enfance sont avec vous. Merci de m'avoir emmené, d'avoir été là, toujours.

Tim, toujours près du cœur.

Bernadette, merci d'avoir été là et de l'être encore aujourd'hui.

Mélanie, ma providence. Chaque jour tu m'écoutes, tu me comprends, tu m'aides, tu me rends meilleur. Avec toi c'est simple, parfois, mais évident, tout le temps. Tu es mon présent et mon futur. Je t'aime passionnément.

A ma grand-mère.

TABLE DES MATIERES

I. Introduction.....	19
A. Généralités sur les traumatisés crâniens.....	19
1. Épidémiologie.....	19
2. Définitions	19
3. Physiopathologie de la lésion cérébrale.....	20
B. Prise en charge	21
1. Préhospitalière	21
2. Hospitalière précoce	21
C. Prédiction de l'évolution.....	22
1. Intérêt.....	22
2. Moyens	22
3. Scores IMPACT et CRASH	23
4. Limites	24
D. Le doppler trans crânien	24
1. Principes	24
2. Réalisation pratique	25
3. Interprétation des résultats.....	26
4. Limites	27
5. Intérêt dans la prise en charge initiale du traumatisé crânien	28
6. Autres intérêts d'utilisation	29
E. Objectif de l'étude.....	30
II. Matériels et méthodes.....	31
A. Type d'étude.....	31
B. Population de l'étude	31
1. Critères d'inclusions	31
2. Critères d'exclusions	31
C. Description de l'intervention	31
D. Objectifs	32
1. Hypothèse et objectif principal.....	32
2. Objectifs secondaires.....	32
E. Critères de jugement.....	33
F. Recueil des données.....	33
1. La traumabase.....	33
2. Données extraites.....	33
G. Analyses statistiques	34
1. Calcul d'effectif.....	34
2. Analyses descriptives	35
3. Analyses univariées	35
4. Analyse multivariée.....	35
5. Particularités liées à la construction des modèles.....	36
III. Résultats	37
A. Sélection de la population de l'étude.....	37

B.	Description de la population	39
C.	Prédiction de la mortalité à J14 selon l'IP, analyse univariée	43
D.	Prédiction de prise en charge neurochirurgicale selon l'IP, analyse univariée	44
E.	Analyses en sous-groupes	46
F.	Analyse multivariée	48
1.	Description et application du modèle IMPACT à la population d'étude	48
2.	Description et application du modèle CRASH à la population d'étude	51
3.	Apports de l'IP aux modèles	53
4.	Reclassement	53
IV.	<i>Discussion</i>.....	55
V.	<i>Conclusion</i>.....	60
VI.	<i>Références bibliographiques</i>.....	61
VII.	<i>Annexes</i>	65
A.	Annexe 1: Glasgow coma scale	65
B.	Annexe 2: Glasgow outcome scale	65
C.	Annexe 3 : score IMPACT	66
D.	Annexe 4 : calcul du score CRASH	67
E.	Annexe 5: Realisation du doppler	67
F.	Annexe 6: tableau des caractéristiques des patients des bases de données d'IMPACT... 68	
G.	Annexe 7: tableau des caractéristiques des patients de la base CRASH	69

TABLE DES FIGURES

Figure 1: Visualisation de l'ACM en doppler couleur	25
Figure 2: Doppler pulsé sur l'ACM	26
Figure 3: Diagramme de flux.....	38
Figure 4: Valeur de l'IP selon le statut à J14, box plot.....	43
Figure 5: Valeur de l'IP et décès à J14, courbe ROC	44
Figure 6: Valeur de l'IP et neurochirurgie dans les 24 heures, box plot	45
Figure 7: Valeur de l'IP et neurochirurgie dans les 24 heures, courbe ROC	45

TABLE DES TABLEAUX

Tableau 1: Caractéristiques de la population de l'étude, selon le statut à J14.....	40
Tableau 2: Apport de l'IP pour prédire la mortalité à J14 selon les sous-groupes	46
Tableau 3: Apport de l'IP pour prédire le recours à la neurochirurgie dans les 24 heures selon les sous-groupes	47
Tableau 4: Caractéristiques générales de la population d'étude pour les variables du score IMPACT	49
Tableau 5: Modèles multivariés IMPACT base et complet.....	50
Tableau 6: Caractéristiques générales de la population d'étude pour les variables du score CRASH	51
Tableau 7: Modèles multivariés CRASH base et étendu.....	52
Tableau 8: AUC des modèles CRASH et IMPACT sans et avec l'IP pour prédire la mortalité à 14 jours.....	53
Tableau 9: NRI et IDI lors de l'ajout de l'index de pulsatilité dans les modèles CRASH et IMPACT dans leur forme base et dans leur forme étendue.....	54

LISTE DES ABREVIATIONS

ACSOS : Agression Cérébrale Secondaire d'Origine Systémique
AIS: Abbreviated Injury Scale
ASA: American Society of Anesthesiologist
CRASH : Corticoid Randomisation After Significant Head injury
DSC : Débit Sanguin Cérébral
DTC : Doppler Trans Crânien
DVE : Dérivation Ventriculaire Externe
GCS : score de Glasgow
GOS : Glasgow Outcome Scale
HED : Hématome ExtraDural
HSA : Hémorragie Sous Arachnoïdienne
HTIC : HyperTension IntraCrânienne
IGS 2: Indice de Gravité Simplifié 2
IMPACT: International Mission for Prognosis and Analysis of Clinical Trials in TBI
IDI : Integrated Discrimination Improvement
IP : Index de Pulsatilité
IMC : Indice de Masse Corporelle
ISS : Injury Impairment Scale
NRI : Net Reclassification Index
PAM : Pression Artérielle Moyenne
PIC : Pression IntraCrânienne
PPC : Pression de Perfusion Cérébrale
SFAR : Société Française d'Anesthésie Réanimation
SMUR : Structures Mobiles d'Urgence et de Réanimation
SOFA : score Sequential Organ Failure Assessment
SSH : Sérum Salé Hypertonique
TC : Traumatisme Crânien
Vd : Vitesse diastolique
Vm : Vitesse moyenne
VSC : Volume Sanguin Cérébral

I. Introduction

A. Généralités sur les traumatisés crâniens

1. Épidémiologie

Le traumatisme crânien grave ($GCS \leq 8$) est une cause majeure de décès et d'invalidité chez l'adulte jeune, son incidence varie selon les séries, de 9 à 25/100 000 habitants (1) englobée par celle des traumatismes crâniens hospitalisés, estimée entre 150 et 300 pour 100 000 habitants. Les hommes sont plus souvent touchés que les femmes (75%), principalement les adultes jeunes. Les accidents de la voie publique en sont la cause dans la majorité des cas. Possiblement isolé, il peut également s'intégrer dans le cadre d'un polytraumatisme. Il tient alors une grande part de responsabilité dans les causes de décès chez le sujet traumatisé (68 % des décès) (2).

A distance de la phase aiguë, se pose un problème fonctionnel et social à long terme, les séquelles des traumatismes crâniens présentant l'éventail complet des déficiences consécutives à des lésions du système nerveux (conscience, contrôles moteurs, acquis cognitifs, mémoire, autonomie). Suivant les séries sur les traumatisés crâniens graves, 25 à 45% gardent un handicap sévère, 30% un handicap modéré et seulement 10 à 15% une bonne récupération. Au total, 75% de ces blessés ne retrouvent qu'une réintégration pauvre ou mauvaise (3). L'évaluation de toutes ces déficiences et des handicaps qu'elles génèrent, et la mise en place des programmes adaptés constituent un véritable projet de soins.

2. Définitions

Le traumatisé crânien se définit par tout traumatisme de la boîte crânienne responsable d'un dysfonctionnement cérébral transitoire ou non. Sa gravité s'évalue historiquement grâce à un examen clinique à la recherche de signes focaux, à la taille et la réactivité pupillaire, et avec l'échelle de Glasgow, détaillé selon trois composantes: Ouverture des Yeux, production Verbale, capacité Motrice(4) (Annexe 1). Plusieurs niveaux de gravités sont ainsi décrits pour classer les traumatisés crâniens : grave si $CGS \leq 8$, modéré si CGS entre 9 et 13, léger si $CGS > 13$.

3. Physiopathologie de la lésion cérébrale

La lésion cérébrale se divise en 2 parties bien distinctes sur le plan physiopathologique : les lésions primaires et les lésions secondaires.

- Les lésions primaires sont la conséquence directe du traumatisme sur le cerveau : l'impact sur le crâne produit une lésion directe ainsi que des mouvements brutaux d'accélération et de décélération, entraînant la constitution de lésions encéphaliques, une perméabilisation de la barrière hématoencéphalique, la création de lésions axonales diffuses et l'apparition de microhémorragies avec développement possible d'hématomes. Selon leurs localisations, ces lésions sont alors intra-axiales donc intra-parenchymateuses; ou extra-axiales, c'est à dire développées à partir des méninges.

- À partir de ces lésions survient une destruction de cellules neuronales ou gliales avec souffrance cellulaire associée, conduisant à d'importantes anomalies métaboliques. On parle alors de zone de pénombre où les cellules proches de la lésion primaire ont tendance à évoluer vers une destruction par apoptose. Ce sont les lésions cérébrales dites secondaires dont l'aggravation peut être médiée par de nombreux facteurs qu'on peut distinguer ainsi :

Les facteurs locaux qui sont dus aux désordres métaboliques et inflammatoires à proximité du foyer initial : l'Hyper Tension Intra Crânienne (HTIC) par le biais d'hématomes, d'œdème ou d'hydrocéphalie, le vasospasme, l'épilepsie, les infections.

Les facteurs systémiques, conséquence de troubles cardiorespiratoires et métaboliques, qui sont responsables de perturbations de l'hémodynamique cérébrale définis par le concept d'Aggression Cérébrale Secondaire d'Origine Systémique (ACSOS). Les ACSOS sont largement interdépendants et intriqués. On peut ainsi citer : l'hypercapnie, l'hypocapnie, l'hypoxémie, l'hypotension, l'anémie, l'hyperthermie, l'hyperglycémie et l'hypoglycémie, l'hyponatrémie.

Si, dans certains cas, la mort ou les séquelles sont inévitables et directement imputables à la sévérité des lésions cérébrales initiales, elles peuvent potentiellement être évitées par une prise en charge précoce et adaptée visant à limiter la survenue ou l'extension des lésions cérébrales secondaires.

B. Prise en charge

1. Préhospitalière

La prise en charge de tout traumatisé crânien grave implique une prise en charge rapide par une équipe SMUR (Structures Mobiles d'Urgence et de Réanimation). Le patient bénéficie d'une évaluation clinique basée sur le GCS, la réactivité pupillaire, les signes de focalisation, les signes de comitialité. On recherchera également les lésions traumatiques associées, notamment rachidiennes.

Le patient est ensuite mis en condition de transport, ce qui comprend, chez les traumatisés crâniens graves, une sédation et une intubation oro-trachéale pour protection des voies aériennes et ventilation avec surveillance du CO₂ expiré. La stabilisation hémodynamique est un objectif incontournable pour assurer une perfusion cérébrale satisfaisante (Pression Artérielle Systolique > 110 mmHg (5)), la Société Française d'Anesthésie Réanimation (SFAR) recommande d'ailleurs une PAM ≥ 80 mmHg pour les traumatisés crâniens ; On peut également avoir recours à l'osmothérapie devant des signes d'engagement ou d'HTIC.

Toutes ces mesures de prise en charge s'articulent autour d'un même objectif : maintenir un débit sanguin cérébral adapté aux besoins cérébraux pour prévenir l'ischémie et les lésions secondaires. Le blessé doit alors être dirigé sur un centre spécialisé, où l'équipe de déchoquage aura été mise en alerte par le Centre 15 et prête à recevoir le patient.

2. Hospitalière précoce

Le patient est initialement accueilli de façon standardisée en salle de déchoquage par une équipe dédiée (6), qui réalise en complément de l'examen clinique, une FAST échographie qui comprend un Doppler Trans Crânien (DTC). Ces derniers permettent d'évaluer le débit sanguin cérébral. Les premières mesures thérapeutiques nécessaires sont alors prises.

Un scanner cérébral et du rachis cervical est réalisé systématiquement (7) chez tout traumatisé crânien grave ou modéré, en association avec un scanner corps entier afin d'avoir un bilan complet des lésions extracérébrales associées. Les données de l'imagerie conditionnent alors la prise en charge neurochirurgicale (8) et du monitoring, le plus souvent par pose de capteur de Pression Intra Crânienne (PIC). Le patient est ensuite transféré en service de réanimation pour la poursuite de la prise en charge. Le but est alors de préserver l'homéostasie cérébrale en

optimisant le débit sanguin cérébral et en prévenant l'HTIC, ainsi qu'en contrôlant au mieux les ACSOS, permettant une amélioration du devenir de ces patients.

C. Prédiction de l'évolution

1. Intérêt

Évaluer le pronostic des patients est essentiel afin d'appuyer les décisions thérapeutiques en anticipant sur le problème majeur lié à la morbi-mortalité de cette population.

De plus, les modèles pronostiques sont essentiels afin de pouvoir comparer de façon fiable le devenir des patients dans différentes cohortes (ou différents centres). Par ailleurs, les essais thérapeutiques randomisés peinent à montrer l'efficacité des traitements proposés chez les patients traumatisés crâniens (hypothermie thérapeutique (9), craniectomie décompressive (10), EPO (11),...). Ces résultats pourraient en partie s'expliquer par le fait que la population de patients traumatisés crâniens n'est pas ciblée de façon adéquate. Une meilleure stratification pronostique des patients pourrait rendre les études thérapeutiques plus pertinentes (12).

L'évaluation de ces patients afin de réaliser des travaux de recherche et d'épidémiologie est en général faite à distance par l'utilisation du score Glasgow Outcome Scale (GOS) (annexe2)

2. Moyens

L'évaluation Clinique initiale du traumatisé crânien grave repose principalement sur des données cliniques qui sont l'âge, le GCS initial et la réactivité pupillaire ; qui demeurent des éléments de mauvais pronostic à 6 mois (mortalité ou devenir neurologique) (13) , validés par les études IMPACT(14) et CRASH (15). La présence d'ACSOS ainsi que leur prolongation dans le temps sont également des facteurs de mauvais pronostic.

Par ailleurs, il est à noter que la corrélation entre le CGS initial et le devenir du traumatisé crânien est moins forte dans les études les plus récentes (16), d'où l'intérêt d'avoir des outils permettant une meilleur prédiction.

3. Scores IMPACT et CRASH

Les scores CRASH et IMPACT ont été élaborés à partir d'une base de données de patients recueillie par la première étude MRC CRASH trial (17), une étude prospective randomisée ayant inclus 10008 patients GCS \leq 14 dans les huit heures après le traumatisme, qui avait pour objectif l'évaluation d'un traitement précoce par corticoïdes sur la baisse de morbi-mortalité des patients traumatisés crâniens. Ces 2 scores ont bénéficiés d'une étude de validation externe qui a appliqué avec succès les modèles CRASH et IMPACT sur plusieurs populations de traumatisés crâniens, nous permettant ainsi de les généraliser plus facilement à l'ensemble des traumatisés crâniens (18).

L'étude IMPACT (19) avait pour objectif la création d'un modèle pronostique à 6 mois en fonction du Glasgow Outcome Scale (GOS), permettant d'évaluer le risque de mortalité (GOS 1) versus survie (GOS 2-5), et d'évolution défavorable (GOS 1 à 3) versus favorable (GOS 4 à 5), basé sur des données cliniques disponibles à la prise en charge initiale des patients traumatisés crâniens avec un GCS \leq 12. Ces données ont été recueillies à partir de 11 études conduites entre 1984 et 1997, avec un total de 8509 patients colligés. Le modèle ainsi créé a ensuite été validé grâce aux données du MRC CRASH. Trois modèles ont été définis : le premier comprenant l'âge, le score moteur du GCS et la réactivité pupillaire ; le modèle étendu comprenait en plus les ACSOS hypoxie et hypotension, ainsi que des données scannographiques selon la classification Marshall ; et le modèle biologique qui incluait en plus de tous ces critères l'hémoglobine et la glycémie (annexe 3). L'aire sous la courbe suivant le modèle et le GOS allait de 0,776 à 0,801. L'âge, le GCS moteur, et la réactivité pupillaire à l'admission étaient les données qui disposaient de la valeur pronostique la plus forte. Le modèle IMPACT fut créé à la base pour prédire le devenir à 6 mois. Son utilisation en clinique est facilitée par la présence d'un calculateur en ligne (<http://www.tbi-impact.org/?p=impact/calc>). Son utilisation pour prédire la mortalité à J14 est finalement rendue possible par l'étude de B. Roozenbeek (20) qui valide l'IMPACT pour prédire la mortalité à J14.

Le CRASH (15), se proposait de développer et valider un modèle pronostique de base et un autre avec adjonction des résultats scannographiques pour le décès à 14 jours ou l'évolution défavorable à 6 mois d'un traumatisme crânien en séparant pays développés ou non, en réutilisant la cohorte de 10008 patients (comprenant 2482 patients issus de pays développés)

GCS \leq 14 issue de l'étude MRC CRASH trial. Les critères cliniques composant ce score sont : l'âge, le GCS, la réactivité pupillaire, la présence de lésion extra crânienne majeure.

Le modèle TDM ajoute à cela les items suivants : normal, au moins une pétéchie cérébrale, oblitération du troisième ventricule ou des citernes de la base, hémorragie méningée, déviation de la ligne médiane supérieure à 5 mm, hématome non évacué. L'aire sous la courbe va de 0,81 à 0,88 suivant les modèles. Le calculateur du score est lui aussi disponible en ligne (<http://www.crash.lshtm.ac.uk/Risk%20calculator/index.html>) pour colliger les paramètres et obtenir le pronostic estimé du patient concerné (annexe 4).

4. Limites

L'élaboration de ces scores prédictifs se base sur des données collectées entre 1984 et 1997, une variation du pronostic suite à une évolution des pratiques dans le temps est donc possible. Mais surtout, ces scores bien que performants restent imparfaits avec une valeur pronostique qui est perfectible. Ainsi, l'intégration d'autres variables pourrait améliorer la performance de ces modèles. Notamment, aucune variable dans ces modèles ne prend en compte l'hémodynamique cérébrale. Il est donc licite de penser qu'une évaluation de cette perfusion à la prise en charge initiale puisse donner des informations précieuses sur la gravité des patients, et donc sur leur pronostic.

D. Le doppler trans crânien

1. Principes

Il trouve son utilité pour l'estimation du débit sanguin cérébral avec au premier plan des atouts comme la rapidité, son caractère non invasif, ainsi qu'une bonne reproductibilité (21). Le DTC est une technique de doppler pulsé qui permet d'enregistrer la vitesse des globules rouges dans les vaisseaux artériels par étude de la différence entre les ultrasons émis et ceux reçus. Cette mesure dépend principalement de 2 paramètres : la fréquence d'émission des ultrasons et l'angle θ (angle d'insonation) entre le vaisseau et l'axe des ultrasons. Le cosinus de cet angle est le rapport entre la vitesse mesurée et la vitesse réelle : $V_{\text{mesurée}} = \cos \theta \times V_{\text{réelle}}$. Donc plus l'angle est grand, plus l'ensemble des valeurs mesurées est diminué et plus l'erreur d'estimation est grande. On comprend aussi aisément par cette formule que la vitesse mesurée

ne peut être qu'inférieure à la vitesse réelle car le cosinus de l'angle est compris entre 0 et 1, il n'y a donc pas de risque de surestimation.

Le débit est défini par le produit de la Vitesse avec la Surface de section étudiée : $Q = V \times S$. Cette surface de section n'est pas mesurable, la vitesse mesurée au doppler est donc une évaluation indirecte du débit (22).

2. Réalisation pratique

Il s'effectue aisément au lit du patient, à l'aide d'une sonde cardiaque utilisant des ultrasons à basse fréquence compte tenu de l'atténuation importante des ultrasons due à la voûte crânienne. En pratique clinique, l'étude des flux sanguins se concentre essentiellement sur les artères cérébrales moyennes. La sonde est ainsi placée en fenêtre temporale sur une ligne située au-dessus de l'arcade zygomatique allant du tragus en arrière, au canthus externe en avant (23) (annexe 5). Le mode Doppler couleur est utilisé pour visualiser le polygone de Willis et analyser l'artère cérébrale moyenne située à environ 5 cm de profondeur en fenêtre temporale, qui y effectue alors un trajet sinueux en direction de la sonde. On obtient alors des images similaires à celles de la figure 1 :

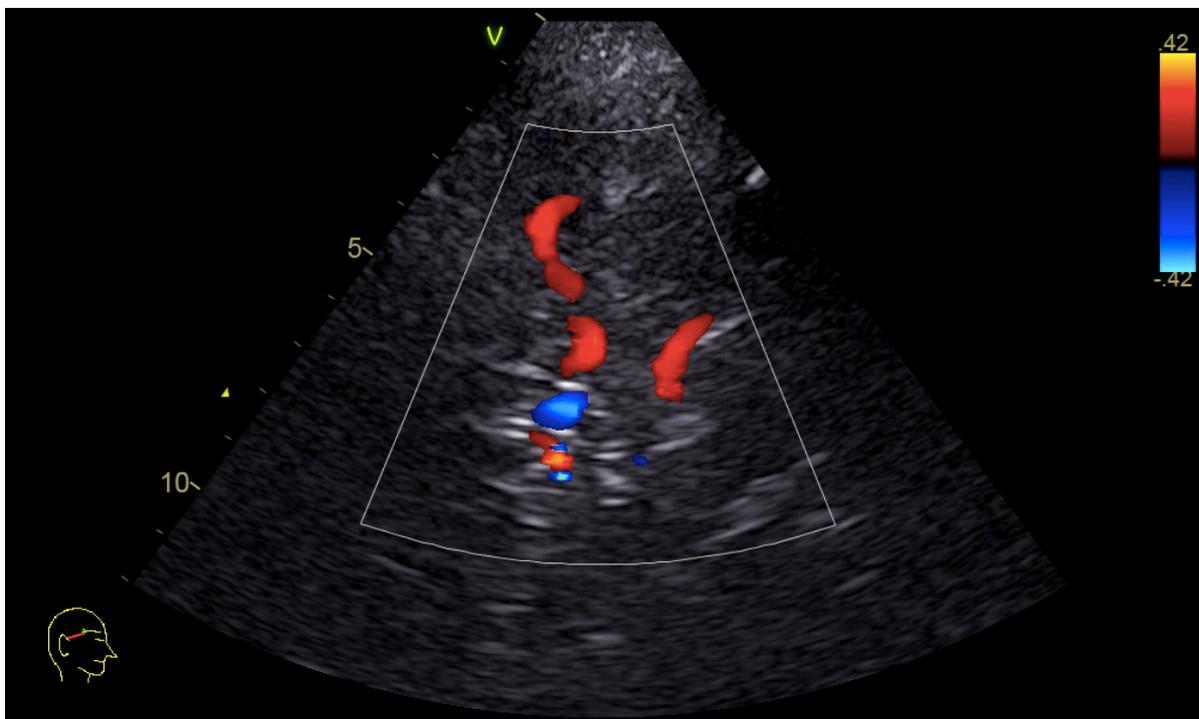


Figure 1: Visualisation de l'ACM en Doppler couleur

Le mode Doppler pulsé est utilisé, au maximum dans l'alignement du grand axe du vaisseau pour minimiser les erreurs de calcul liées à l'angle d'insonation. Il permet alors la mesure des vitesses systoliques (V_s), vitesses diastoliques (V_d) et vitesses moyennes (V_m) correspondant à l'aire sous la courbe. Le calcul de l'Index de Pulsatilité IP est défini par la formule suivante : $IP = V_s - V_d / V_m$.

Sa valeur normale chez l'adulte est de $1,0 \pm 0,2$. L'IP est une valeur indépendante de l'angle d'insonation θ , du fait de la disparition de la valeur de $\cos \theta$ dans la formule : $IP = \cos \theta \times (V_s - V_d) / \cos \theta \times V_m$.

En pratique clinique, le spectre Doppler pulsé obtenu se présente comme sur la figure 2.

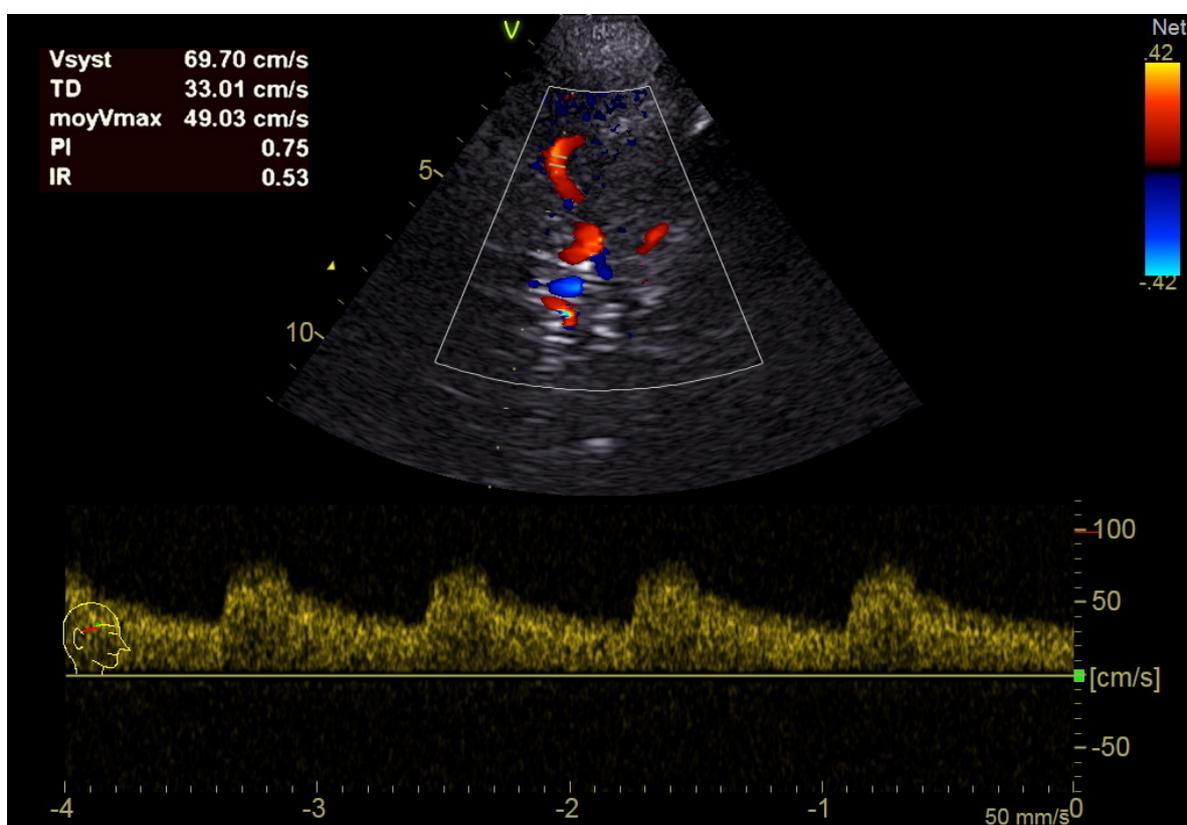


Figure 2: Doppler pulsé sur l'ACM

3. Interprétation des résultats

Le DTC étudie la vitesse des globules rouges dans les artères de gros calibre, les modifications de vitesses dépendent en partie des résistances artériolaires, on comprend donc l'influence sur les tracés obtenus des variations du diamètre des artérioles d'aval intracérébrales. En temps normal pour le cerveau, les résistances intracérébrales distales sont basses (artérioles dilatées)

et autorisent le passage des globules rouges même pour des niveaux bas de pression artérielle comme la pression diastolique. C'est donc elle la première qui va souffrir de conditions dégradées possiblement présentes chez le patient traumatisé crânien. Une augmentation des résistances cérébrales entrainera une diminution des vitesses diastoliques et donc une augmentation de l'IP, comme on peut le voir dans une HTIC (24) ou en cas de baisse trop importante de la pression artérielle moyenne. Cette diminution de flux est susceptible de provoquer une ischémie par baisse des apports sanguins. Une autre cause d'augmentation des résistances cérébrales distales est l'hypocapnie qui provoque une vasoconstriction directe des artéioles par l'augmentation du pH extracellulaire des cellules musculaires lisses des vaisseaux.

L'IP reste néanmoins un résultat complexe ne dépendant pas que des résistances vasculaires d'aval, il a été proposé un modèle mathématique par De Riva et al en 2012 proposant de prendre en compte une plus grande partie de variables dans le résultat de l'IP (25).

$$PI = \frac{aI}{CPP} \times \sqrt{(CVR \times Ca \times HR \times 2\pi)^2 + 1}$$

aI = amplitude de la pression artérielle
 CPP = PPC
 CVR = R vasculaires cérébrales
 Ca = compliance artérielle
 HR = fréquence cardiaque

Plus difficile à utiliser en pratique clinique, ce modèle permet d'interpréter l'IP de manière plus fine selon les caractéristiques du patient, la fréquence cardiaque en étant un bon exemple.

4. Limites

D'un rationnel physiologique intéressant, le DTC présente néanmoins quelques défauts. L'artère cérébrale moyenne représente environ 70 % de la circulation hémisphérique homolatérale (26), et donne ainsi une approximation de l'hémodynamique cérébrale avec les limites que cela implique, la totalité de l'arbre vasculaire cérébral n'étant pas explorée avec le Doppler. L'angle d'insonation est lui aussi un problème, l'estimation des vitesses peut être grandement faussée par un angle de mesure trop important. Une correction de cet angle est possible sur les appareils d'échographie réglée par l'opérateur, elle peut toutefois conduire à une mauvaise correction et fausser les données de mesures. L'utilisation du doppler sous-entend

la nécessité d'une échogénicité correcte, ce qui n'est pas le cas pour environ 10 % des patients. Ce problème tend peu à peu à disparaître, avec la modernisation des appareils d'échographie présentant de meilleures performances, et avec l'utilisation de produits de contraste (27) afin d'accroître la sensibilité de l'examen. Enfin, comme cela a été expliqué précédemment, la mesure de l'IP est une mesure de vitesse, et non une mesure de débit.

5. Intérêt dans la prise en charge initiale du traumatisé crânien

La lésion primaire est constituée ; comme dit précédemment, l'objectif de la prise en charge est alors d'éviter les lésions secondaires dues principalement à l'ischémie en assurant un débit sanguin cérébral suffisant (DSC).

Les objectifs de maintien de pression artérielle moyenne supérieure à 110 mmHg préconisés par la SFAR apparaissent insuffisants devant les inconnues du DSC, de la PIC, de la conservation de l'autorégulation où de son seuil (limite inférieure).

Le premier paramètre de monitoring repose sur la surveillance de la PPC, définie par la différence entre la Pression Artérielle Moyenne (PAM) et la Pression Intra Crânienne (PIC). Néanmoins, la PPC reste une mesure de pression et non une mesure de débit, le DTC est donc un moyen de monitoring complémentaire, il apporte une information supplémentaire pour évaluer l'adéquation du DSC. Par ailleurs, la mesure de cette pression nécessite la pose d'un capteur de PIC, le temps nécessaire à sa mise en place peut être long, 4 heures en moyenne après l'arrivée du patient traumatisé crânien(28), cet intervalle de temps peut être préjudiciable pour le patient. C'est dans ce contexte que le DTC trouve une de ses principales applications : évaluer l'hémodynamique cérébrale des patients dès leur arrivée.

Peu d'études analysent les flux sanguins cérébraux des patients traumatisés crâniens à leur arrivée à l'hôpital, néanmoins plusieurs présentent des résultats mettant en avant l'importance de l'analyse des flux sur le devenir du patient. Ces études retrouvent des associations entre mortalité élevée et baisse de la vitesse moyenne (V_m) au-dessous de 28 cm/s(29) ou d'une combinaison V_m basse et IP élevé (30). Une étude chez les enfants a identifié comme facteur de mauvais pronostic une vitesse diastolique (V_d) inférieure à 25cm/s ou un IP supérieur à 1,3 (31). Un IP plus élevé à l'arrivée aux urgences a été retrouvé chez des patients ayant eu un traumatisme crânien léger ou modéré qui se sont aggravés dans la première semaine post traumatique (32). Le seuil pour prédire une aggravation neurologique secondaire dans cette population de patients a été de 25 cm/s pour la V_d et 1,25 pour l'IP (33).

Devant ces résultats, il est apparu comme évident que le DTC était informatif sur l'état hémodynamique cérébral du patient, et que son évaluation puis sa correction pourrait améliorer la prise en charge des traumatisés crâniens. Une stratégie d'évaluation de la gravité des patients présentant un TC grave centrée sur les résultats du DTC dès l'arrivée a été proposée : $Vd < 20$ cm/s et $IP \geq 1,4$ afin d'orienter rapidement le traitement et d'organiser les examens complémentaires (34). Dans cette étude, la PAM n'était pas différente dans le groupe dépisté à haut risque ischémique par le DTC et dans le groupe aux DTC normaux. Le traitement immédiat (administration de mannitol et/ou augmentation du niveau de PAM par la noradrénaline) corrigeait rapidement le bas débit sanguin cérébral identifié par le DTC initial. D'autres études rapportent également que la mesure de l'IP permet de rapidement identifier les patients traumatisés crâniens ayant une baisse de la pression de perfusion cérébrale (35) ; où qui présentent une HTIC comme dans l'étude de Wakerley dans laquelle un $IP \geq 1,26$ pouvait être relié à une pression dans le LCR ≥ 20 cmH₂O (36). Les dernières recommandations de la SFAR concernant la prise en charge du traumatisé crânien de 2016 recommandent d'ailleurs l'utilisation du DTC à la phase initiale pour évaluer la perfusion cérébrale, en l'incorporant au bilan initial du polytraumatisé.

6. Autres intérêts d'utilisation

Le suivi thérapeutique est sa principale fonction, de la simple surveillance à l'étude de l'effet d'une thérapeutique sur le flux cérébral. C'est un examen qui présente en plus bien d'autres intérêts :

- Le diagnostic d'état de mort encéphalique peut être évoqué devant la disparition des vitesses diastoliques ou leur négativation, on parle alors de flux pendulaire (37). Cette technique n'a toutefois pas de valeur légale pour affirmer l'état de mort encéphalique mais elle est intéressante pour suivre la disparition de la circulation cérébrale dans ce contexte.
- La détection de dissections traumatiques de carotides internes grâce au DTC a également été décrite (38). En cas de dissection sténosante avec un retentissement hémodynamique d'aval, on note un aplatissement de la vitesse systolique et un abaissement de l'IP ; ainsi, une baisse asymétrique de plus de 25% de la Vs couplée à un $IP < 0,8$ était largement en faveur d'une dissection. Cependant, dans le cas d'une dissection non sténosante, qui est également à risque embolique, le DTC peut être normal.

- Il sert également à la détection et au suivi du vasospasme maladie de l'hémorragie sous-arachnoïdienne, qui peut survenir mais de façon moins fréquente dans le traumatisme crânien.

E. Objectif de l'étude

Le traumatisme crânien est devenu la première cause de mortalité en traumatologie devant l'hémorragie. Il est bien établi que la gravité clinique du traumatisme crânien (GCS score, réactivité pupillaire), la survenue d'agressions cérébrales systémiques secondaires (hypoxie, hypotension) ainsi que la sévérité des lésions traumatiques extra crâniennes sont associées au pronostic des patients traumatisés crâniens. Ces éléments font d'ailleurs partie des variables incluses dans les scores prédictifs IMPACT et CRASH.

Cependant, aucun de ces scores n'a intégré de variable évaluant l'état de la perfusion cérébrale à la phase aiguë du traumatisme, alors que cette évaluation est facilement réalisée à l'aide du Doppler transcrânien. Son intérêt avait déjà été évalué par Bouzat et al dans une population de 98 patients traumatisés crâniens légers à modérés (GCS entre 9 et 14), dans laquelle était rapportée une aggravation neurologique dans les jours suivant l'admission survenant chez les patients qui avaient un index de pulsatilité (IP) $>1,25$ et/ou une vitesse diastolique < 25 cm/s (39) confirmée par une deuxième étude de 356 patients dans laquelle l'IP intégré dans un modèle comprenant l'âge et le GCS était un facteur améliorant la prédiction de la dégradation neurologique à 7 jours (40). Il a également été montré par Ziegler et al chez les patients traumatisés crâniens graves qu'un IP $> 1,4$ associé à une vitesse diastolique inférieure à 20 cm.s⁻¹ signalait une hypoperfusion cérébrale associée à un mauvais pronostic.

Nous formulons l'hypothèse que l'évaluation de la perfusion cérébrale par l'index de pulsatilité mesuré à l'arrivée du patient traumatisé crânien grave en salle de déchoquage apporte une information pronostique complémentaire aux scores de références IMPACT et CRASH pour prédire la mortalité à J14.

II. Matériels et méthodes

A. Type d'étude

Le travail réalisé est une étude multicentrique (17 centres) de type rétrospective sur données collectées prospectivement entre novembre 2010 et janvier 2019 à partir de la base de données Traumabase.

Cette étude a été menée selon les critères d'une procédure de soins courants et a reçu un avis favorable du Comité de Protection des Personnes, du Comité Consultatif sur le traitement de l'information en matière de recherche dans le domaine de la santé, et de la Commission Nationale de l'Informatique et des Libertés (demande d'autorisation n° 911461v2).

B. Population de l'étude

1. Critères d'inclusions

Étaient inclus tous les patients victimes de traumatisme pris en charge en primaire sur le site du déchoquage avec un GCS compris entre 3 et 12 (soit préhospitalier, soit à l'arrivée à l'hôpital) et d'âge supérieur ou égal à 15 ans. Pour le GCS, la valeur la moins élevée entre le pré et l'intra hospitalier était retenue, la méthode de sélection était d'ailleurs similaire aux scores prédictifs de référence comme le CRASH.

2. Critères d'exclusions

Les critères d'exclusion étaient la présence d'un traumatisme crânien léger (avec GCS supérieur ou égal à 13), ainsi que les patient pris en charge initialement dans un autre hôpital ou aux urgences et transférés secondairement. Étaient également exclus les patients présentant des données manquantes pour la mesure de l'IP, indispensable à la réalisation de ce travail.

C. Description de l'intervention

Tous les polytraumatisés ont été pris en charge de manière standardisé ; pour les traumatisés crâniens, la réalisation selon la méthode citée précédemment de DTC avec mesure de l'IP sur

les artères cérébrales moyennes était systématique, les patients n'ayant pas eu de mesure de l'IP colligée dans la base ont donc été exclus. Seul le chiffre d'IP le plus élevé entre les côtés droit et gauche est colligé dans la base.

D. Objectifs

1. Hypothèse et objectif principal

L'hypothèse principale de l'étude était que la mesure de l'index de pulsatilité à l'arrivée du patient traumatisé crânien en salle de déchoquage apportait une information pronostique complémentaire aux scores de référence CRASH et IMPACT pour la prédiction de la mortalité à 14 jours. Le score CRASH fut développé pour prédire la mortalité à J14 (15), contrairement à l'IMPACT qui a bénéficié lui d'une validation secondaire pour la mortalité à J14 (20).

L'objectif principal était donc de démontrer que la mesure de l'IP à l'accueil du patient traumatisé crânien en salle de déchoquage associé aux scores de référence (IMPACT et CRASH) permettait d'améliorer la prédiction de la mortalité à J14 en comparaison à ces deux scores pronostiques seuls.

2. Objectifs secondaires

L'objectif secondaire était de mesurer la valeur prédictive de l'IP mesuré à l'admission des patients traumatisés crâniens pour le recours à une neurochirurgie dans les premières 24 heures. Enfin, la valeur prédictive de la mortalité à 14 jours ou d'une neurochirurgie par l'IP a également été analysée dans les sous-groupes suivants :

- GCS \leq 8.
- CGS 3-5.
- CGS 6-8.
- CGS 9-12.
- GCS 3 avec mydriase bilatérale.
- recours à l'osmothérapie.
- absence d'osmothérapie.
- GCS 3 avec mydriase bilatérale exclus.
- GCS \leq 8 dont GCS 3 avec mydriase bilatérale exclus.

- GCS 3 avec mydriase bilatérale et osmothérapie exclus.
- GCS \leq 8 dont GCS 3 avec mydriase bilatérale et osmothérapie exclus.

E. Critères de jugement

Le critère de jugement primaire était la mortalité à 14 jours.

Le critère de jugement secondaire était le recours à une neurochirurgie dans les 24 premières heures.

F. Recueil des données

1. La Traumabase

Le groupe Traumabase est un observatoire de traumatologie sévère français créé en 2010. Il a pour but de colliger les données des patients traumatisés graves pour en décrire leur épidémiologie, dans une optique à la fois sanitaire et scientifique pour répondre à l'enjeu qu'ils représentent. Actuellement, ce groupe est constitué d'un réseau de 23 centres recensant les données de plus de 23000 admissions pour traumatisme grave de la prise en charge pré hospitalière jusqu'à la sortie de réanimation.

Le recueil de données rendant ce travail possible a été effectué à partir de la Traumabase qui, de manière prospective, recueille les données épidémiologiques, cliniques, paracliniques et thérapeutiques des patients traumatisés admis dans les centres participants de la Traumabase.

2. Données extraites

A partir de la Traumabase, les données suivantes nécessaires à la réalisation de l'étude ont été extraites :

- Les caractéristiques générales des patients : âge, sexe, indice de masse corporelle (IMC), score de classification de statut physique ASA (American Society of Anesthesiologists), le score Sequential Organ Failure Assessment (SOFA), l'indice de gravité simplifié (IGS).
- Le mécanisme du traumatisme : AVP (voiture, camion, bus), AVP 2 roues motorisé, AVP piéton, AVP bicyclette, chute d'une hauteur, chute de sa hauteur, autre.

- Le bilan lésionnel nécessaire au codage avec : l'Injury Severity Score (ISS), et l'Abbreviated Injury Scale (AIS) crâne, face, thorax, abdomen, membres, lésions externes.
- La prise de traitement habituel : anti-agrégants plaquettaires, anticoagulants.
- Les éléments cliniques pré hospitaliers : GCS initial, réponse motrice du GCS, état pupillaire, FC initiale, PAS initiale, PAD initiale, PAS minimale, HemoCue initial, SpO2 minimale
- La durée de prise en charge ainsi que les thérapeutiques en pré hospitalier : intubation, osmothérapie, amines vasopressives
- Les éléments hospitaliers : GCS à l'arrivée, réponse motrice du GCS, état pupillaire, IP, FC, PAS, PAD, Lactates, SpO2, la présence de choc hémorragique, un transfert direct au bloc ou en embolisation, le délai jusqu'au départ au scanner.
- Les données biologiques : hémoglobine, plaquettes, TP, fibrinogène.
- La prise en charge au bloc opératoire dans les 24 heures pour : la neurochirurgie, l'orthopédie, la chirurgie thoracique, la chirurgie vasculaire, la chirurgie viscérale, l'embolisation.
- Les mesures de neuroréanimation : pose de PIC, pose de DVE, craniectomie décompressive, hypothermie thérapeutique.
- La durée de séjour en réanimation, la survenue de décès à J14.
- A partir des données de la base, certaines données pré hospitalières et hospitalières ont été combinées pour ne garder que le chiffre le plus péjoratif afin d'effectuer les analyses statistiques : GCS, réponse motrice du GCS, état pupillaire.

G. Analyses statistiques

1. Calcul d'effectif

Notre objectif primaire est de démontrer que l'IP apporte une information complémentaire aux scores CRASH et IMPACT (qui comprennent 8 et 10 items respectivement) pour prédire la mortalité à J14. En incluant l'IP à l'arrivée, il y aura donc 9 et 11 variables dans les deux modèles multivariés prédictifs de la mortalité à 14 jours. Sachant que 15 événements par facteur sont nécessaires pour obtenir une évaluation robuste des coefficients du modèle multivarié, il faut au minimum 165 ($11 * 15$) événements (décès). En considérant une mortalité à 15 jours attendue de 20% (cohorte étude CRASH) pour des patients GCS de 3 à 12, un total d'au moins 825 patients traumatisés crâniens GCS 3 à 12 est nécessaire.

2. Analyses descriptives

Les variables qualitatives étaient rapportées par leur effectif et leur pourcentage.

Les variables quantitatives étaient exprimées en moyenne \pm leur déviation standard (SD) lorsqu'elle suivait une répartition normale. Dans les autres cas elles ont été exprimées par leur médiane et leur écart interquartile.

3. Analyses univariées

La comparaison de deux variables normales était effectuée à l'aide d'un test t. Dans le cas contraire, la comparaison était effectuée avec un test de Mann Whitney. Les proportions étaient comparées à l'aide d'un test du Chi 2.

La performance de prédiction de l'IP (prédiction de la mortalité à J14 ou prédiction de la neurochirurgie dans les 24 premières heures) a été évaluée en construisant les courbes ROC pour différents seuils de l'IP. Le seuil optimal d'IP retenu était celui qui maximisait l'index de Youden.

4. Analyse multivariée

Afin de calculer les coefficients des scores CRASH et IMPACT pour nos données, nous avons réalisé des analyses multivariées par régression logistique dont la variable dépendante était la mortalité à J14 et les variables indépendantes étaient les variables du score CRASH (modèle base du CRASH et modèle complet) et du score IMPACT (modèle base et modèle complet). Ceci nous amenait donc à construire 4 modèles. Pour chaque modèle, la discrimination était évaluée par l'aire sous courbe du modèle et la calibration était évaluée par la réalisation d'un test de Hosmer-Lemeshow.

L'apport de l'IP pour prédire la mortalité à J14 en complément des modèles CRASH et IMPACT était évalué en forçant l'entrée de la variable IP dans chacun des 4 modèles sus-mentionnés. Si l'odds ratio de l'IP était significativement différent de 1, l'apport de l'IP pour la prédiction de la mortalité était évalué de façon plus approfondie par le calcul du Net Reclassification Improvement (NRI) et de l'Integrated Discrimination Improvement (IDI) pour un seuil de 20%. Ceci signifie qu'un patient était considéré bien reclassé pour l'événement (le décès à J14) si un patient décédé avait une augmentation de sa mortalité prédite supérieure à 20% (en comparant le modèle avec et sans IP). De façon symétrique, un patient était considéré

comme bien reclassé pour le non-événement (survivant à J14) lorsqu'un patient survivant avait une diminution de sa mortalité prédite d'au moins 20% (en comparant le modèle avec et sans IP). Le NRI chiffre ainsi le reclassement global induit par la prise en compte de l'IP. L'IDI évalue la différence moyenne de risque de mortalité entre les deux modèles.

5. Particularités liées à la construction des modèles

Le score IMPACT comprend les variables du score scannographique de Marshall qui s'établit de la façon suivante :

I= Aucune lésion

II= Shift entre 0 et 5mm, citernes visibles, pas de lésion > 25 cm³

III= Shift entre 0 et 5mm, citernes comprimées ou effacées, pas de lésion > 25 cm³

IV= Shift > 5mm, pas de lésion > 25 cm³

V= Toute lésion évacuée chirurgicalement

VI= Lésion > 25 cm³ non évacuée

Les composantes du score Marshall ont été estimées à partir des codes AIS du segment céphalique qui sont colligés pour chaque patient dans la Traumabase. D'après la façon dont le score est calculé (annexe D, IMPACT), le score Marshall revenait à prendre en considération 3 cas de figure car les MARSHALL III, IV, V et VI ont le même score attribué au sein de l'IMPACT.

Par ailleurs, on considérait qu'une hypoxie était présente si on avait une $SpO_2 \leq 90\%$ en pré-hospitalier ou au déchoquage. On considérait le malade hypotendu si on avait une PAS < 90 mmHg en pré-hospitalier ou au déchoquage.

Pour l'hémoglobine, la valeur d'hémoglobine à l'arrivée était utilisée.

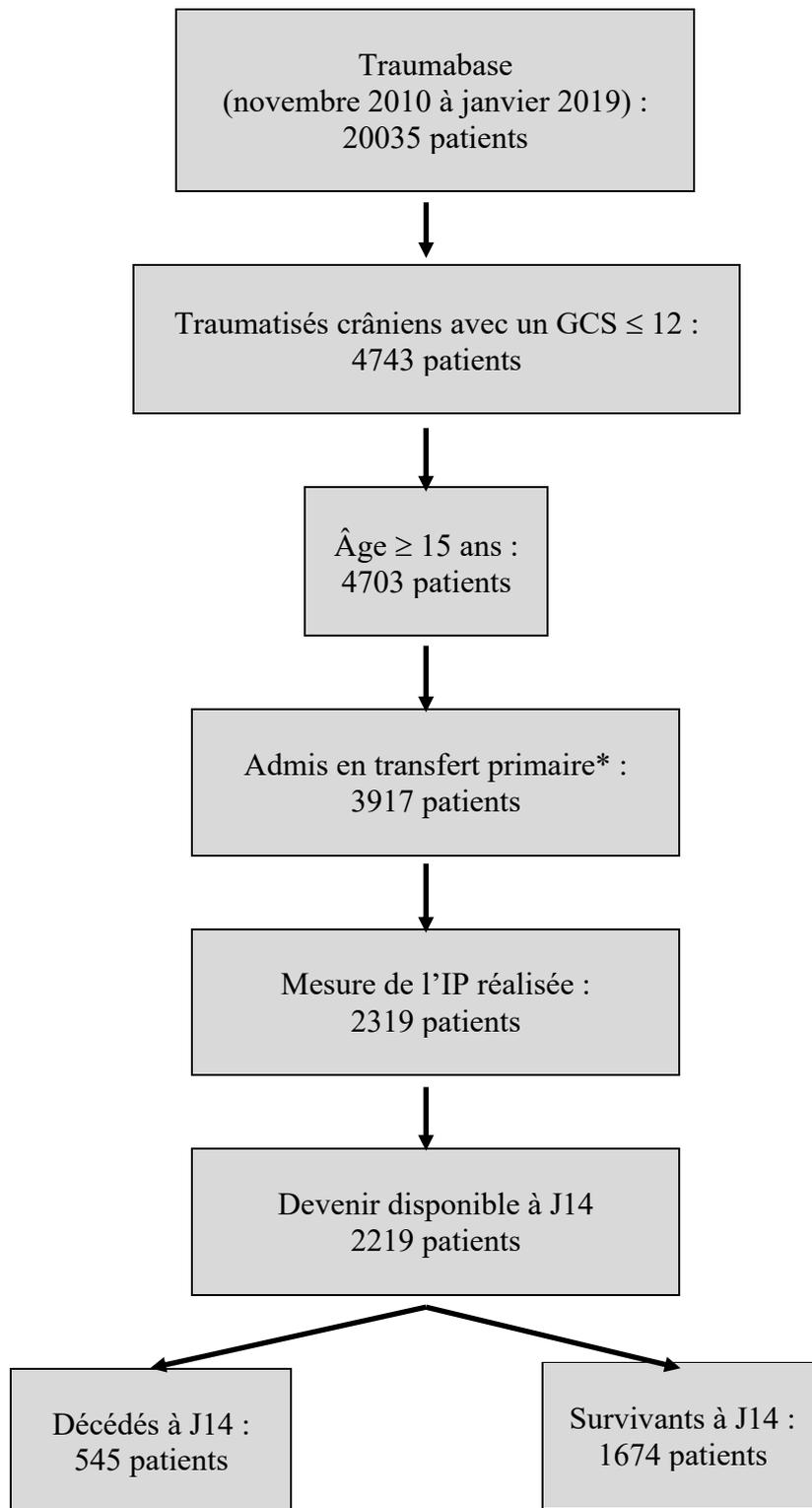
Pour appliquer le modèle CRASH, il a fallu également définir une lésion extra crânienne qui justifierait en soi une hospitalisation. Elle a été retenue comme la présence d'un AIS à 2 pour au moins 2 segments corporels distincts ou par la présence d'un AIS 3, en extra crânien. Les items scannographiques du score CRASH ont également été déduits à partir des codages AIS du segment céphalique qui sont colligés dans la base pour chaque patient.

III. Résultats

A. Sélection de la population de l'étude

Entre novembre 2010 et janvier 2019, 20035 patients ont été inclus dans la Traumabase. Parmi eux, 3917 patients âgés d'au moins 15 ans, traumatisés crâniens, ayant un GCS inférieur ou égal 12 ont été admis en primaire. Seul 2319 patients présentaient une mesure de l'IP renseignée dans la base, nécessaire à la réalisation de l'étude et ont donc été inclus.

L'ensemble des 2319 patients ont été ensuite répartis en 2 groupes selon le critère de jugement principal: 1674 patient ont été inclus dans le groupe survivant, et 545 patients dans le groupe décédés (figure 3).



* Transfert primaire : prise en charge du traumatisme sur place jusqu'à l'établissement de santé

Figure 3: Diagramme de flux

B. Description de la population

Les caractéristiques de notre population sont présentées dans le tableau 1. Les patients étaient principalement de sexe masculin (79%), avec un âge moyen de 40 ± 18 ans, et peu d'antécédents (ASA médian à 1 [1-2]). Les accidents de la voie publique étaient la première cause de traumatisme, regroupant près de deux tiers des cas. La fréquence des patients sous anticoagulants traumatisés est rare, s'expliquant par le fait que la population touchée est généralement jeune sans antécédents. Ce sont globalement des patients graves avec un SOFA médian à 8 [5-11] et un IGS à 47 [34-60], s'accompagnant d'une mortalité de 25% à J14.

A la prise en charge initiale préhospitalière, le GCS médian était à 6 [3-9], les anomalies pupillaires étaient présentes chez 35% des malades. L'osmothérapie était utilisée dans 23% des cas et la noradrénaline administrée dans 29% des cas, 86% des patients étaient intubés.

Au déchoquage, le GCS était plus élevé avec une médiane à 7 [3-11]. La prise en charge au bloc ou en embolisation en l'absence de scanner préalable était rare, ne concernant que 3% des cas. La durée médiane de prise en charge jusqu'au départ au scanner était de 30 [20-45] minutes. Enfin, un choc hémorragique défini par la transfusion de 4 concentrés érythrocytaires au cours des 6 premières heures était présent dans 15% des cas.

La prise en charge au bloc opératoire de neurochirurgie dans les premières 24 heures concernait 20% des patients ; les patients décédés bénéficiaient plus souvent de prise en charge neurochirurgicale mais cette différence significative était relativement faible.

Les caractéristiques combinées ont été calculées afin de permettre la réalisation de calculs statistiques. Elles reprennent pour chaque patient la valeur la plus péjorative entre la valeur pré-hospitalière et la valeur intra-hospitalière colligées pour les éléments suivants : GCS, réponse motrice du GCS et les pupilles. Elles sont paradoxalement meilleures que pour le GCS hospitalier et la réponse motrice du GCS hospitalier chez les décédés à J14 alors qu'elles sont censées regrouper les données les plus défavorables. Cela est dû au fait que les patients sédatisés étaient exclus du calcul du GCS médian hospitalier et que seul leur score pré-hospitalier était pris pour le calcul combiné.

Il existe de nombreuses différences significatives entre les deux groupes. On retiendra principalement que les patients décédés sont plus âgés et plus graves, ont une hémodynamique plus précaire, sont plus hypoxiques et sont plus sujets aux coagulopathies que les patients survivants à J14.

Tableau 1: Caractéristiques de la population de l'étude, selon le statut à J14

	Traumatisés crâniens n = 2219	Décédés à J14 n = 545	Survivants à J14 n = 1674	Valeur de p
Population				
Sexe masculin, n(%)	1754 (79)	424 (78)	1330 (80)	0,542
Age, années	40±18	47±21	37±17	<0,001
IMC, kg/m ²	24,9±5,4	25±5,7	24,8±5,3	0,576
Score ASA	1 (1-2)	2 (1-2)	1(1-2)	<0,001
SOFA	8 (5-11)	11 (9-13)	7 (4-10)	<0,001
IGS	47 (34-60)	64 (55-76)	41 (30-52)	<0,001
Mécanisme du traumatisme				
AVP (voiture,camion,bus) n(%)	457 (21)	77 (14)	380 (23)	
AVP 2 roues motorisé, n(%)	463 (21)	92 (17)	371 (22)	
AVP piéton, n(%)	292 (13)	80 (15)	212 (13)	
AVP bicyclette, n(%)	86 (4)	14 (3)	72 (4)	
Chute d'une hauteur, n(%)	552 (25)	166 (31)	386 (23)	
Chute de sa hauteur, n(%)	89 (4)	36 (7)	53 (3)	
Autre, n(%)	280 (13)	80 (15)	200 (12)	
Bilan lésionnel				
ISS	25 (17-34)	34 (25-45)	24 (16-33)	<0,001
AIS Crâne	4 (3-5)	5 (4-5)	3 (2-4)	<0,001
AIS face	0 (0-2)	0 (0-2)	0 (0-2)	0,35
AIS thorax	2 (0-3)	2 (0-3)	2 (0-3)	<0,001
AIS abdomen	0 (0-2)	0 (0-2)	0 (0-2)	0,7
AIS membres	0 (0-2)	0 (0-2)	1 (0-2)	0,056
AIS lésions externes	0 (0-0)	0 (0-0)	0 (0-0)	0,5
Prises médicamenteuses				
Anticoagulants, n(%)	22 (1)	13 (2,4)	9 (0,5)	0,5
Anti-agrégants, n(%)	81 (3,7)	47 (8,6)	34 (2)	0,015
Données pré hospitalières				
GCS	6 (3-9)	3 (3-5)	7 (4-10)	<0,001
Réponse motrice du GCS	4 (1-5)	1 (1-2)	4 (2-5)	<0,001
État pupillaire, n(%) (mydriase/anisocorie/normal)	371/401/1434 (17/18/65)	234/118/190 (43/22/35)	137/283/1244 (8/17/74)	
Osmothérapie, n(%)	515 (23)	222 (41)	293 (18)	0,168

	Traumatisés crâniens n = 2219	Décédés à J14 n = 545	Survivants à J14 n = 1674	Valeur de p
FC initiale	88±33	76±43	92±27	<0,001
PAS initiale, mmHg	120±42	104±61	126±32	<0,001
PAD initiale, mmHg	72±27	60±36	76±22	<0,001
PAS minimale, mmHg	97±43	73±58	105±33	<0,001
HemoCue initial, g/dL	13,4±2,1	12,6±2,3	13,7±1,9	<0,001
SpO ₂ minimale, %	97 (92-99)	95 (86-99)	97 (94-99)	<0,001
Intubation, n(%)	1907 (86)	518 (95)	1389 (83)	<0,001
Utilisation noradrénaline, n(%)	639 (29)	274 (50)	365 (22)	<0,001
Durée de prise en charge pré-H, min	80 (60-110)	84 (65-110)	80 (59-110)	0,044

Données hospitalières

GCS*	7 (3-11)	3 (3-3)	10 (5-12)	<0,001
Réponse motrice du GCS	4 (1-6)	1 (1-1)	5 (3-6)	<0,001
État pupillaire, n(%) (mydriase/anisocorie/normal)	294/327/1580 (13/15/71)	230/118/192 (42/22/35)	64/209/1388 (4/13/83)	
IP	1,2 (0,9-1,5)	1,5 (1,1-2,2)	1,1 (0,9-1,4)	<0,001
FC	90±26	89±31	90±24	0,721
PAS, mmHg	119±33	113±44	122±28	<0,001
PAD, mmHg	71±23	67±29	73±20	<0,001
Lactates, mmol/L	2,5 (1,5-3,9)	3,7 (2,2-7,4)	2,2 (1,4-3,2)	<0,001
Saturation en oxygène, %	100 (98-100)	100 (96-100)	100 (99-100)	<0,001
Embolisation/bloc direct, n(%)	71 (3)	27 (5)	44 (3)	0,386
Délai arrivée-scanner, min	30 (20-45)	35 (23-45)	30 (20-42)	0,001
Choc hémorragique présent, n(%)	336 (15)	149 (27)	187 (11)	<0,001

Données combinées

GCS le plus grave**	6 (3-8)	3 (3-5)	7 (4-9)	<0,001
Sous-groupes :				
GCS 3-5, n(%)	1007 (45)	430 (79)	577 (34)	
GCS 6-8, n(%)	672(30)	74 (14)	598 (36)	
GCS 9-12, n(%)	531 (24)	38 (7)	493 (29)	
GCSm le plus grave**	3 (1-5)	1(1-2)	4 (1-5)	<0,001
État pupillaire le plus grave (mydriase/anisocorie/normal)	447/421/1351 (20/19/61)	285/109/151 (52/20/28)	162/312/1200 (10/19/72)	

	Traumatisés crâniens n = 2219	Décédés à J14 n = 545	Survivants à J14 n = 1674	Valeur de p
Biologie à l'arrivée				
Hémoglobine laboratoire, g/dL	12,5 (10,9-13,9)	11,4 (9,3-13,1)	12,8 (11,4-14)	<0,001
Plaquettes, /mm ³	212 (170-254)	186 (139-233)	218 (182-258)	<0,001
TP, %	75 (59-87)	56 (38-75)	79 (65-89)	<0,001
Fibrinogène, g/L	2,1 (1,6-2,6)	1,6 (0,9-2,3)	2,2 (1,8-2,7)	<0,001
Bloc dans les 24h				
Bloc de neurochirurgie, n(%)	451 (20)	118 (22)	333 (20)	0,005
Bloc d'orthopédie, n(%)	443 (20)	30 (6)	413 (25)	<0,001
Bloc de thoracique, n(%)	21 (0,9)	7 (1,3)	14 (0,8)	0,274
Bloc de vasculaire, n(%)	107 (5)	41 (8)	66 (4)	<0,001
Bloc de viscéral, n(%)	104 (5)	32 (6)	72 (4)	0,02
Embolisation, n(%)	46 (2)	14 (3)	32 (2)	0,123
Neuroréanimation				
Pose de PIC, n(%)	1024 (46)	181 (33)	843 (50)	<0,001
Pose de DVE, n(%)	250 (11)	53 (10)	198 (12)	0,213
Craniectomie décompressive, n(%)	172 (8)	57 (11)	115 (7)	0,38
Hypothermie thérapeutique, n(%)	139 (6)	55 (10)	84 (5)	<0,001
Devenir				
Durée du séjour en réanimation, jours	9 (3-22)	3 (2-6)	14 (5-28)	<0,001
Décès à J14	545(25)	545(100)	-	

IMC: indice de masse corporelle, ASA: American Society of Anesthesiologist, SOFA: Sequential Organ Failure Assessment, IGS: Indice de gravité simplifié, AVP: Accident de la Voie Publique, ISS: Injury Impairment Scale, AIS : Abbreviated Injury Scale, GCS : Glasgow Coma Scale, FC : Fréquence Cardiaque, PAS et PAD : Pression Artérielle Systolique et diastolique, PIC : Pression Intra Crânienne, DVE : Dérivation Ventriculaire Externe.

*Les patients arrivés sédaté au déchoquage ont été exclus de ce calcul.

**GCS le plus péjoratif entre valeur pré-hospitalière et au déchoquage. Les patients arrivés sédaté au déchoquage ont été cotés avec le CGS pré hospitalier.

C. Prédiction de la mortalité à J14 selon l'IP, analyse univariée

L'objectif principal de ce travail était d'évaluer l'intérêt de la mesure de l'IP à l'arrivée des traumatisés crâniens pour améliorer la prédiction du devenir à J14 de cette population. En analyse univariée, les analyses statistiques réalisées entre les populations de patients décédés et vivants selon l'IP donnent les résultats suivants. La médiane de l'IP dans le groupe des patients décédés à J14 était de 1,5 [1,1-2,2] et celle du groupe survivant à 1,1 [0,9-1,4]. Les résultats sont significativement différents avec un $p < 0,001$ (figure 4).

L'aire sous la courbe ROC de l'IP pour prédire le décès à J14 est à 0,69, avec un intervalle de confiance à 95% compris entre 0,67 et 0,72 et $p < 0,01$. Cela nous permet d'avoir une sensibilité à 50% et une spécificité à 85% calculée grâce à l'index de Youden si l'IP est supérieur à 1,55 pour prédire la mortalité à J14 (figure 5). La Valeur Prédictive Positive (VPP) est alors à 53% et la Valeur Prédictive Négative (VPN) est à 84%. Le rapport de vraisemblance positif est à 3,3 avec un rapport de vraisemblance négatif à 0,6.

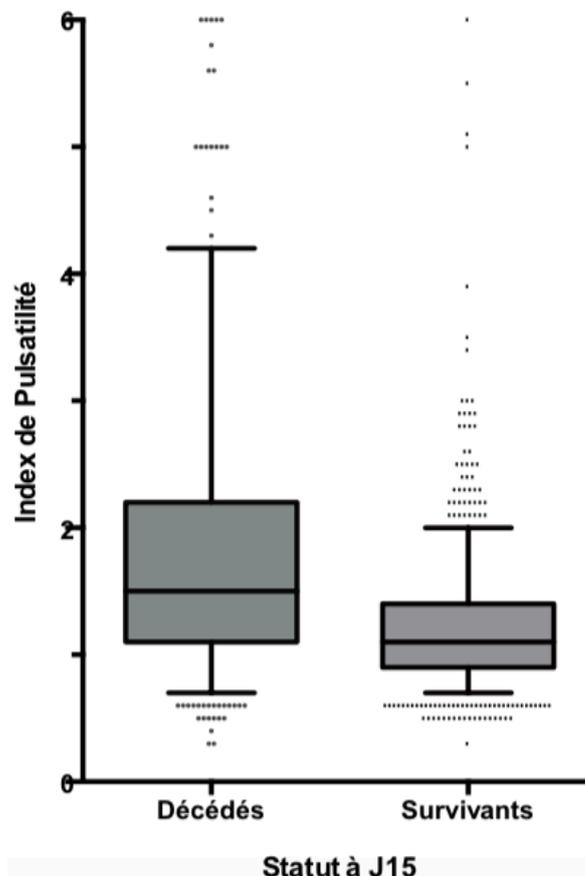


Figure 4: Valeur de l'IP selon le statut à J14, box plot (médiane, interquartile et valeurs extrêmes), $p < 0,001$

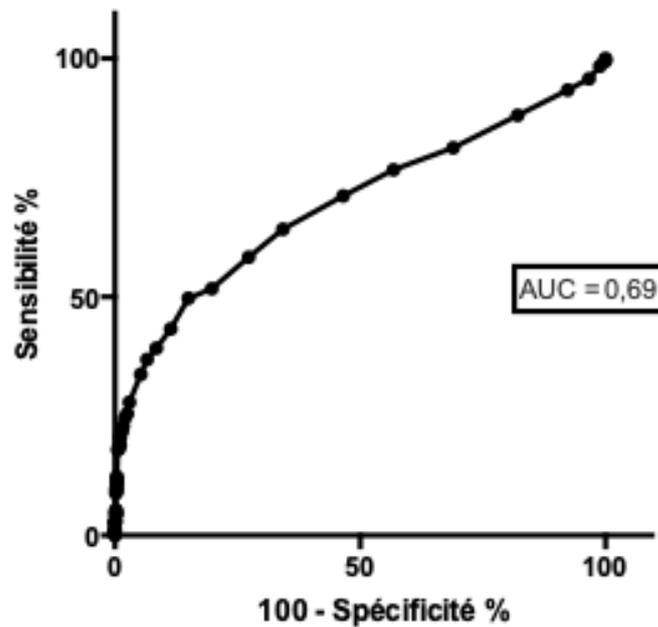


Figure 5: Courbe ROC de l'IP pour prédire le décès à J14

D. Prédiction de prise en charge neurochirurgicale selon l'IP, analyse univariée

Dans un deuxième temps notre étude a tenté d'évaluer l'intérêt de la mesure de l'IP à l'arrivée des traumatisés crâniens afin de prédire le recours à une prise en charge neurochirurgicale dans les 24 premières heures. Sur les 2219 patients de l'étude, 451 (20%) ont bénéficié d'une prise en charge neurochirurgicale, les patients décédés et survivants à J14 étaient opérés dans les mêmes proportions, respectivement 118 (22%) contre 333 (20%).

En analyse univariée, les analyses statistiques réalisées entre les populations de patients ayant bénéficié ou non de neurochirurgie dans les 24 heures selon l'IP donnent les résultats suivants. La médiane dans le groupe opéré était de 1,3 [1-1,6] et celle du groupe non opéré de 1,1 [0,9-1,5]. Les résultats sont significatifs avec un $p < 0,001$ (figure 6).

L'aire sous la courbe ROC est à 0,58, avec un intervalle de confiance à 95% compris entre 0,55 et 0,61 et $p < 0,01$. Cela nous permet d'avoir une sensibilité à 45% et une spécificité à 68% calculée grâce à l'index de Youden, si l'IP est supérieur à 1,35 pour prédire la prise en charge au bloc de neurochirurgie dans les 24 heures (figure 6). La Valeur Prédictive Positive (VPP) est alors à 26% et la Valeur Prédictive Négative (VPN) est à 83%. Le rapport de vraisemblance positif est à 1,4 avec un rapport de vraisemblance négatif à 0,8.

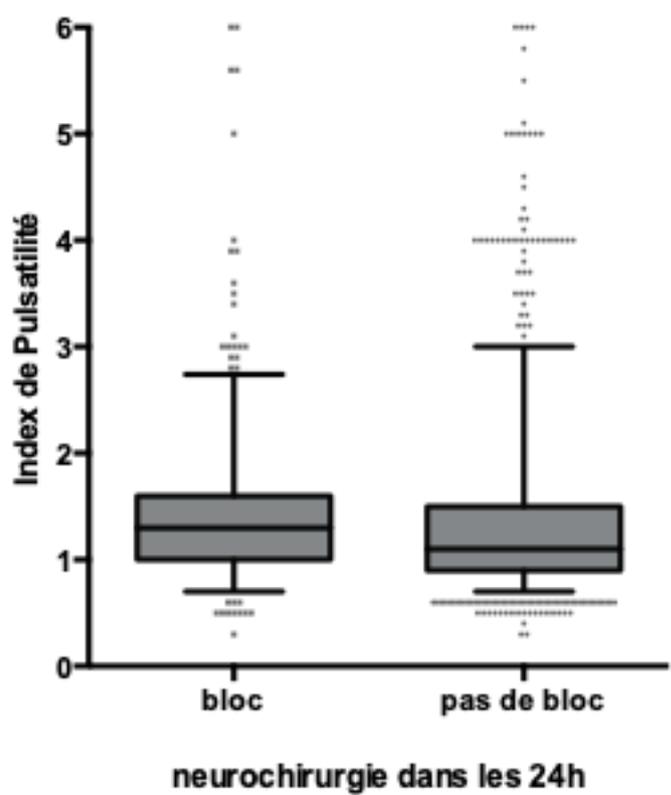


Figure 6: Valeur de l'IP et neurochirurgie dans les 24 heures, box plot (médiane, interquartile et valeurs extrêmes), $p < 0,001$

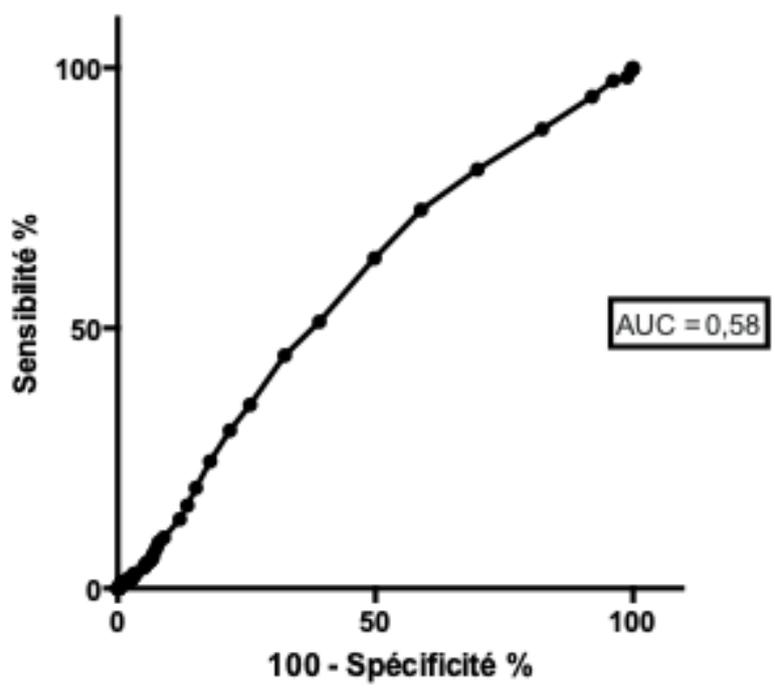


Figure 7: Courbe ROC de l'IP pour prédire la neurochirurgie dans les 24 premières heures

E. Analyses en sous-groupes

Des analyses en sous-groupe ont été réalisées : le choix de ces sous-groupes a été fait pour essayer de savoir si l'IP était plus performant pour une certaine sous-population, ou au contraire s'il pouvait être biaisé par certains éléments cliniques ou thérapeutiques.

Les patients ont d'abord été séparés selon le GCS : il pouvait être intéressant d'évaluer si l'association était différente selon le niveau de gravité potentielle du traumatisme, de voir si l'IP était plus ou moins informatif selon l'état de conscience du patient. Les patients les plus graves, c'est à dire ceux GCS 3 en mydriase bilatérale, ont aussi été étudiés pour savoir quel était l'apport de l'IP dans cette population dont le taux de mortalité est extrêmement élevé.

Concernant la prédiction de la mortalité, on retrouve finalement une très bonne stabilité de l'IP quel que soit le groupe avec une aire sous courbe ROC moyenne à 0,68 avec un seuil d'IP lui aussi stable à 1,55 (tableau 2) sauf pour 2 sous-groupes : les GCS 9-12 qui ont un IP seuil à 1,35 et les GCS 3 en mydriase bilatérale qui ont un IP seuil à 1,95. Cela nous montre que l'IP a une valeur prédictive relativement stable, quel que soit le profil du traumatisé crânien.

Tableau 2: Apport de l'IP pour prédire la mortalité à J14 selon les sous-groupes

-	IP survivants	IP décédés	ROC IP mortalité	IP seuil*	Se/Spé	RVP	VPP/VPN	n Surv/Dcd
CGS≤8	1,1 (0,9-1,4)	1,6 (1,1-2,3)	0,69	> 1,55	51/84	3,11	58/80	1175/504
CGS 3-5	1,2 (0,9-1,4)	1,6 (1,1-2,5)	0,69	> 1,55	52/84	3,32	71/70	577/430
CGS 6-8	1,1 (0,9-1,4)	1,4 (1,2-2)	0,70	> 1,55	46/83	2,67	25/93	598/74
CGS 9-12	1,1 (0,9-1,3)	1,4 (1-1,7)	0,67	> 1,35	50/78	2,3	15/95	493/38
CGS3 et mydriase bilat	1,2 (1-1,5)	1,7 (1,1-3)	0,67	> 1,95	45/97	5,49	98/37	74/227
Osmothérapie	1,2 (0,9-1,4)	1,7 (1,2-2,8)	0,74	> 1,55	60/83	3,51	73/73	293/222
Pas d'osmoT	1,2 (0,9-1,4)	1,4 (1,1-2,4)	0,65	> 1,55	46/81	2,34	70/61	133/129
CGS 3-12 : CGS 3 en mydriase bilat exclus	1,1 (0,9-1,4)	1,4 (1,1-2)	0,68	> 1,55	46/85	3,13	39/88	1599/318
CGS≤8 : CGS 3 en mydriase bilat exclus	1,1 (0,9-1,4)	1,4 (1,1-2)	0,68	> 1,55	48/84	3	43/87	1100/277
CGS 3-12 : CGS 3 en mydriase bilat, osmoT exclus	1,1 (0,9-1,4)	1,3 (1-1,9)	0,65	> 1,55	38/86	2,71	31/90	1344/215
CGS≤8 : CGS 3 en mydriase bilat, osmoT exclus	1,1 (0,9-1,4)	1,3 (1-1,9)	0,64	> 1,55	40/84	2,55	34/87	880/184

IP : Index de Pulsatilité, ROC : Receiver Operating Characteristic, Se: Sensibilité, Spé: Spécificité, RVP: Rapport de Vraisemblance Positif, VPP et VPN: Valeur Prédictive Positive et négative, GCS: Glasgow Coma Scale

*L'IP seuil a été défini par l'obtention d'une sensibilité et spécificité optimale selon l'index de Youden

Des analyses en sous-groupe ont aussi été effectuées pour évaluer l'apport de l'IP pour recourir à la neurochirurgie précoce selon le profil de patients. Les mêmes sous-groupes que ceux de la mortalité à J14 ont été analysés.

Les résultats, à l'image de l'analyse de l'ensemble de la population d'étude sont peu pertinents. l'aire sous la courbe, est stable à travers les différents sous-groupes, comprise entre 0,57 et 0,62. Le seuil d'IP retenu varie entre 1,05 et 1,35 (tableau 3). Plusieurs analyses sont non significatives, dont les groupes osmothérapie. Les patients GCS3 en mydriase bilatérale non opérés ont un IP médian plus élevé que ceux qui ont été opérés.

Tableau 3: Apport de l'IP pour prédire le recours à la neurochirurgie dans les 24 heures selon les sous-groupes

-	IP pas de bloc	IP bloc	ROC IP Bloc	IP seuil*	Se/Spé	RVP**	VPP/VPN	n
CGS≤8	1,2 (0,9-1,6)	1,3 (1,1-1,7)	0,57	> 1,05	75/39	1,2	26/85	1316/363
CGS 3-5	1,2 (0,9-1,7)	1,3 (1,1-1,7)	0,53**	> 1,05	74/36	1,2	27/81	769/238
CGS 6-8	1,1 (0,9-1,4)	1,3 (1,1-1,7)	0,64	> 1,35	50/72	1,8	30/87	547/125
CGS 9-12	1,1 (0,9-1,3)	1,2 (0,9-1,5)	0,58	> 1,25	41/72	1,5	22/87	444/87
CGS3 + mydriase bilat	1,6 (1,1-2,7)	1,2 (1,1-1,7)	0,6	> 1,25	52/66	1,5	24/87	249/52
Osmothérapie	1,3 (0,9-2)	1,3 (1,1-1,7)	0,51**	> 2,05	94/17	1,1	34/86	357/158
Pas d'osmoT	1,3 (0,9-1,8)	1,3 (0,9-1,7)	0,52**	> 1,15	69/42	1,2	17/88	223/39
CGS 3-12 : CGS 3 en mydriase bilat exclus	1,1 (0,9-1,4)	1,3 (1,1-1,6)	0,61	> 1,35	45/72	1,6	30/83	1519/399
CGS≤8 : CGS 3 en mydriase bilat exclus	1,1 (0,9-1,4)	1,3 (1,1-1,7)	0,61	> 1,05	76/42	1,3	28/85	1067/311
CGS 3-12 : CGS 3 en mydriase bilat, osmoT exclus	1,1 (0,9-1,4)	1,2 (1,1-1,6)	0,61	> 1,15	63/55	1,4	24/87	1285/275
CGS≤8 : CGS 3 en mydriase bilat, osmoT exclus	1,1 (0,9-1,4)	1,3 (1,1-1,6)	0,62	> 1,15	67/52	1,4	23/88	869/196

IP : Index de Pulsatilité, ROC : Receiver Operating Characteristic, Se: Sensibilité, Spé: Spécificité, RVP: Rapport de Vraisemblance Positif, VPP et VPN: Valeur Prédictive Positive et négative, GCS: Glasgow Coma Scale

*L'IP seuil a été défini par l'obtention d'une sensibilité et spécificité optimale selon l'index de Youden

** NS

F. Analyse multivariée

1. Description et application du modèle IMPACT à la population d'étude

Les caractéristiques des 2219 patients de l'étude ont été soumises au modèle IMPACT selon les données disponibles de la base. Les données manquantes dans la traumabase étaient les suivantes : Hémorragie méningée, et Glucose ; raison pour laquelle elles n'apparaissent pas dans le tableau descriptif. Le score IMPACT pour nos patients a donc été calculé sans renseigner ces deux données.

La population d'étude a donc été classée dans le tableau 4 en fonction des items du score IMPACT. Comparativement aux patients de l'étude princeps du score IMPACT (annexe 6) (19), les patients de la Traumabase présentent les caractéristiques suivantes:

- Ils sont plus âgés avec une médiane à 35 ans contre 30 ans dans la population d'IMPACT.
- Ils ont une réponse motrice cotée à 1 dans 37% des cas contre 16% des cas.
- Ils ont des mydriases bilatérales dans 20% des cas contre 25%.
- Ils sont hypoxiques à 23% contre 20%.
- Ils sont plus fréquemment hypotendus à 37% contre 18%.
- Ils présentent des hématomes extra durax dans 7% contre 13% des cas.
- Ils présentent une hémoglobine médiane à 12,5 contre 12,7.
- Par ailleurs, les caractéristiques de la classification Marshall de notre cohorte diffère en proportion par rapport à la cohorte IMPACT avec respectivement : 22% de Marshall1 contre 7%, 47% de Marshall 2 contre 35%, 1% de Marshall 3 contre 17%,1% de Marshall 4 contre 4%, 13% de Marshall 5 contre 28%, 16% de Marshall 6 contre 10%.

Tableau 4: Caractéristiques générales de la population d'étude pour les variables du score IMPACT

Caractéristiques	Patients
Age, années (IQR)	35 (24-52)
GCS moteur, n(%)	
M1	815 (37)
M2	135 (6)
M3	184 (8)
M4	392 (18)
M5	412 (19)
M6	281 (13)
Réactivité pupillaire, n(%)	
Réactives	1351 (61)
Mydriase unilatérale	421 (19)
Mydriase bilatérale	447 (20)
Hypoxie, n(%)	510 (23)
Hypotension, n(%)	827 (37)
Tomodensitométrie-Marshall, n(%)	
Normal	497 (22)
Marshall 2	1033 (47)
Marshall 3	30 (1)
Marshall 4	20 (1)
Marshall 5	278 (13)
Marshall 6	361 (16)
Hématome extra-dural, n(%)	164 (7)
Hémoglobine, g/dL (IQR)	12,5 (10,8-13,9)

IQR : écart interquartile, GCS : Glasgow Coma Scale

L'association entre les éléments du score et la mortalité à J14 retrouve les résultats décrits dans le tableau 5. Comme attendu la mydriase bilatérale est un fort élément pronostique avec un OR à 11,28 [8,40-15,24] pour le modèle de base et 8,46[6,2-11,62] pour le modèle complet, soit des OR très largement supérieurs à ceux retrouvés dans IMPACT (respectivement 3,3 [3-3,7] et 2,7 [2,4-3,1]), l'anisocorie est elle aussi un élément important avec un OR compris entre 2,06 [1,52-2,79] et 1,57 [1,13-2,16] suivant le modèle, contre 1,8 [1,6-2,1] et 1,6 [1,4-1,8] pour la base IMPACT. Le GCS présente un OR compris entre 0,62 [0,58-0,67] et 0,66 [0,61-0,72] suivant le modèle pour chaque point de GCS gagné. L'âge présente un OR à 1,04 [1,03-1,05] pour chaque année d'âge supplémentaire. Concernant le score étendu plus spécifiquement, les ACSOS affirment leur rôle primordial dans la prise en charge du cérébrolésé avec des OR à 1,59 [1,19-2,13] pour l'hypoxie et 1,51 [1,13-2,02] pour l'hypotension. Pour finir, la gravité des lésions scannographiques présente un OR à 2,81 [2,11-3,75] dès le stade Marshall 3.

L'aire sous la courbe des modèles multivariés appliqués aux 2319 patients de l'étude est à 0,863 pour le modèle de base et 0,891 pour le modèle étendu pour prédire le risque de mortalité à J14, alors que celle pour la mortalité à 6 mois selon les populations pour l'étude IMPACT était en moyenne à 0,76 pour le modèle de base et à 0,798 pour le modèle complet (19).

Le test de Hosmer-Lemeshow pour la calibration des modèles donne un p à 0,275 pour le modèle basal et 0,219 pour l'étendu, témoin de la bonne calibration des modèles, étant supérieur à 0,05.

Tableau 5: Modèles multivariés IMPACT base et complet

	Modèle base		Modèle complet	
	OR	p	OR	p
Age	1.04 (1.03-1.05)	<0.001	1.04 (1.03-1.05)	<0.001
GCS moteur	0.62 (0.58-0.67)	<0.001	0.66 (0.61-0.72)	<0.001
Réactivité pupillaire				
Réactives	1	-	1	-
Mydriase unilatérale	2.06 (1.52-2.79)	<0.001	1.57 (1.13-2.16)	0.006
Mydriase bilatérale	11.28 (8.40-15.24)	<0.001	8.46 (6.20-11.62)	<0.001
Hypoxie	-		1.59 (1.19-2.13)	0.002
Hypotension	-		1.51 (1.13-2.02)	0.005
TDM score Marshall				
Normal	-		0.65 (0.44-0.93)	0.033
Marshall 2 (référence)	-		1	-
Marshall 3 à 6	-		2.81 (2.11-3.75)	<0,001
Hématome extra-dural	-		0.75 (0.45-1.21)	0.246
Hémoglobine	-		0.85 (0.80-0.90)	<0.001
Aire sous la courbe	0.863 (0.844-0.880)		0.891 (0.876-0.905)	
Hosmer-Lemeshow	0.275		0.219	

Les résultats sont donnés en odds ratio avec intervalle de confiance à 95%. L'aire sous courbe du modèle est donnée avec l'intervalle de confiance à 95%. Le résultat du test de Hosmer-Lemeshow est donné sous forme de valeur p. Pour le score Marshall, un score Marshall 2 est pris comme référence. GCS : Glasgow Coma Scale, OR : odds ratio

2. Description et application du modèle CRASH à la population d'étude

En comparaison avec la population du modèle CRASH (annexe 7) (15) pour les pays développés qui regroupait 2482 patients, les patients de la Traumabase décrits dans le tableau 6 présentent les caractéristiques suivantes :

- Un âge médian similaire (39,5 ans dans notre étude contre 40,6 ans)
- Un GCS plus bas avec 76% des patients $GCS \leq 8$ contre 44% $GCS \leq 8$ pour CRASH.
- Une mydriase bilatérale dans 20% des cas contre 9,1%
- Une lésion extra crânienne majeure dans 63% des cas contre 22,5% des cas pour la cohorte CRASH.
- Sur le plan tomodensitométrique, l'imagerie était normale dans 11% des cas contre 30% dans la cohorte CRASH, les pétéchies étaient présentes dans 40% des cas contre 29%, la compression ventriculaire dans 4% des cas contre 10, la déviation de ligne médiane dans 17% contre 11, et la présence d'hématome non évacué chez 18% des patients contre 27.

Par ailleurs, la cohorte CRASH comprenait 32,6% de patients présentant un $GCS > 12$, sans correspondance pour notre population.

Tableau 6: Caractéristiques générales de la population d'étude pour les variables du score CRASH

Caractéristiques	Patients
Age, années (IQR)	35 (24-52)
GCS,n(%)	
9-12	537 (24)
6-8	674 (30)
3-5	1008 (46)
Réactivité pupillaire, n(%)	
Réactives	1351 (61)
Mydriase unilatérale	421 (19)
Mydriase bilatérale	447 (20)
Lésion extra-crânienne majeure,n(%)	1399 (63)
Tomodensitométrie cérébrale, n(%)	
Normal	255 (11)
Pétéchies	884 (40)
Compression ventriculaire	80 (4)
Déviation ligne médiane	381 (17)
Hématome non évacué	394 (18)

IQR : écart interquartile, GCS : Glasgow Coma Scale

Le modèle CRASH évaluant la mortalité à J14 a ensuite été recalculé avec les 2219 patients retenus de la Traumabase (tableau 7). L'OR de l'âge est à 1,04 [1,03-1,05] pour chaque année de vie gagnée. Le GCS présente un OR à 0,73 [0,69-0,77] ou 0,72 [0,68-0,76] selon le modèle pour chaque point de Glasgow supplémentaire, et inversement si le score diminue. La mydriase bilatérale est la donnée pour laquelle l'odds ratio est le plus élevé en allant jusqu'à 11,07 [8,24-14,97] pour le modèle de base. Les signes d'HTIC à l'imagerie sont aussi des éléments importants : compression ventriculaire (OR 2,72 [1,51-4,96]) et déviation de la ligne médiane (OR 3,88 [2,13-7,21]). Plusieurs variables du modèle CRASH sont non significatives, y compris la présence de lésions extra-crâniennes majeures et la présence d'un hématome non évacué. L'aire sous la courbe pour notre cohorte est à 0,864 pour le modèle de base et 0,879 pour le modèle étendu contre respectivement 0,86 et 0,88 pour la population dont est issue le score CRASH (15). Le test de Hosmer-Lemeshow est là aussi témoin de la bonne calibration des modèles CRASH.

Tableau 7: Modèles multivariés CRASH base et étendu

	Modèle base		Modèle étendu	
	OR	p	OR	p
Age	1.04 (1.03-1.05)	<0.001	1.04 (1.03-1.05)	<0.001
GCS	0.73 (0.69-0.77)	<0.001	0.72 (0.68-0.76)	<0.001
Réactivité pupillaire				
Réactives	1	-	1	-
Mydriase unilatérale	1.96 (1.44-2.65)	<0.001	1.73 (1.25-2.37)	<0.001
Mydriase bilatérale	11.07 (8.24-14.97)	<0.001	9.49 (7.01-12.93)	<0.001
Lésion extra-crânienne majeure	1.10 (0.85-1.43)	0.450	1.18 (0.90-1.54)	0.23
TDM cérébrale				
-Normal	-		1.19 (0.75-1.87)	0.455
-Pétéchies	-		1.09 (0.81-1.48)	0.552
-Compression ventriculaire	-		2.72 (1.51-4.96)	<0.001
-Déviation ligne médiane	-		3.88 (2.13-7.21)	<0.001
-Hématome non évacué	-		0.83 (0.44-1.54)	0.563
Aire sous la courbe	0.864 (0.846-0.881)		0.879 (0.862-0.895)	
Hosmer-Lemeshow	0.052		0.337	

Les résultats sont donnés en odds ratio avec intervalle de confiance à 95%. L'aire sous courbe du modèle est donné avec l'intervalle de confiance à 95%. Le résultat du test de Hosmer-Lemeshow est donné sous forme de valeur p.
GCS : Glasgow Coma Scale, OR : odds ratio

3. Apports de l'IP aux modèles

Après que les modèles ont été calculés et validés pour notre cohorte, la mesure de l'IP a été ajoutée à ceux-ci pour évaluer son apport informatif aux scores prédictifs de mortalité à J14. Les résultats sont présentés dans le tableau 8. L'IP apparaît comme un facteur pronostique important, fortement associé à la mortalité à J14 avec un OR compris entre 2,41 et 2,65 suivants les modèles et un p toujours <0,001. L'aire sous la courbe est plus haute, quel que soit le modèle, lorsque la valeur de l'IP est ajoutée. Le modèle IMPACT complet avec IP présente une AUC à 0,904 et le modèle CRASH complet une AUC à 0,894.

Tableau 8: AUC des modèles CRASH et IMPACT sans et avec l'IP pour prédire la mortalité à 14 jours

	Modèle CRASH base	Modèle CRASH complet	Modèle IMPACT base	Modèle IMPACT complet
Modèles sans IP				
AUC modèle	0.864 (0.846-0.881)	0.879 (0.862-0.895)	0.863 (0.844-0.880)	0.891 (0.876-0.905)
Hosmer-Lemeshow	0.052	0.337	0.275	0.219
Modèles avec IP				
Odds ratio IP	2.65 (2.19-3.25)	2.41 (1.99-2.96)	2.64 (2.19-3.23)	2.43 (2.0-2.99)
P odds ratio IP	<0.001	<0.001	<0.001	<0.001
AUC modèle	0.883 (0.867-0.900)	0.894 (0.879-0.909)	0.883 (0.867-0.898)	0.904 (0.890-0.917)
Hosmer-Lemeshow	0.197	0.094	0.980	0.585

Les odds ratio et les AUC sont donnés avec leur intervalle de confiance à 95%. AUC : aire sous courbe du modèle multivarié. IP : index de pulsatilité mesuré au Doppler transcrânien

4. Reclassement

L'Integrated Discrimination Improvement (IDI) et le Net Reclassification Index (NRI) ont été calculés pour mesurer l'apport de l'IP aux modèles existants pour la prédiction de la mortalité à J14.

Le NRI a été calculé pour une modification de prédiction de mortalité de 20%. C'est à dire qu'une majoration de 20% de la probabilité de décès chez un patient décédé ou une diminution de 20% de la mortalité chez un patient survivant à J14 sont considérés comme une modification significative induite par l'IP. Le NRI est significativement supérieur à 0 pour tous les modèles testés, cela nous permet donc de dire que l'IP permet de reclasser significativement les patients. L'IDI, basé sur la différence moyenne du risque prédit par les 2 marqueurs, est significativement supérieur à 0 pour tous les modèles. La valeur pronostique des modèles CRASH et IMPACT avec l'IP ajoutée aux modèles est donc plus grandes que les modèles CRASHG et IMPACT standards (c'est-à-dire sans l'IP).

Tableau 9: NRI et IDI lors de l'ajout de l'index de pulsatilité dans les modèles CRASH et IMPACT dans leur forme base et dans leur forme étendue

		NRI	p	IDI	p
Modèle base	CRASH	0.133 (0.100-0.168)	<0.001	0.057 (0.043-0.071)	<0.001
Modèle étendu	CRASH	0.096 (0.064-0.126)	<0.001	0.042 (0.029-0.054)	<0.001
Modèle base	IMPACT	0.124 (0.088-0.160)	<0.001	0.057 (0.042-0.071)	<0.001
Modèle étendu	IMPACT	0.107 (0.078-0.139)	<0.001	0.043 (0.031-0.056)	<0.001

Le NRI a été calculé pour une modification de prédiction de mortalité **de 20%**.

IDI : integrated discrimination improvement, NRI : net reclassification index

IV. Discussion

Dans cette étude rétrospective, multicentrique, nous avons évalué la valeur prédictive de l'IP à l'admission afin de prédire la mortalité à 14 jours, seul ou en association à deux scores prédictifs de référence : le CRASH et l'IMPACT. Ces deux scores pronostiques sont les plus utilisés en neurotraumatologie car ils ont été validés sur de nombreuses cohortes de patients depuis leur publication il y a 12 ans. L'IP à lui seul a une valeur médiocre pour prédire la mortalité à 14 jours chez les patients traumatisés crâniens ayant un GCS initial compris entre 3 et 12. L'IP seul a une mauvaise valeur prédictive du recours à la neurochirurgie dans les 24 premières heures dans cette même population. Par contre, l'IP améliorait systématiquement l'AUC des modèles CRASH et IMPACT (à la fois dans leur forme base et dans leur forme étendue) pour prédire la mortalité à J14. Indépendamment des variables qui constituent les scores CRASH et IMPACT, l'IP apparaît comme un facteur pronostique associé à un risque accru de décès avec un OR variant entre 2.41 (1.99-2.96) et 2.65 (2.19-3.25) suivant le modèle. De plus, l'IP reclassait significativement les patients pour la prédiction du décès à J14 lorsqu'il était associé aux variables des scores CRASH et IMPACT.

L'IP seul comme facteur prédictif de mortalité à J14

En analyse univariée, la mesure de l'IP seul avait une valeur prédictive significative du décès à 14 jours mais cette aptitude pronostique était médiocre se traduisant par une aire sous la courbe ROC inférieure à 0,7. Le traumatisme crânien est une pathologie complexe, dont le pronostic est déterminé par de nombreux paramètres. Une mesure réalisée à l'arrivée ne peut donc pas prédire de façon précise le devenir des patients. La valeur optimale de l'IP pour prédire le décès à J14 était de 1,55. Cette valeur était stable dans les analyses en sous-groupes réalisées. Ceci nous permet de suggérer que la présence d'un IP > 1,55 à l'arrivée est un signal d'alarme mais n'est pas assez discriminant pour établir un pronostic.

Des résultats similaires étaient également retrouvés dans des études de faible effectif comme celle de Trabold et al (31) dans laquelle un IP > 1,31 combiné à une Vd < 25 cm/s à l'admission chez les enfants traumatisés crâniens modérés ou graves était associé à un GOS 3 à 5 ; de façon similaire, dans l'étude de Chan (29), il était retrouvé une corrélation entre des vitesses pathologiques persistantes et une évolution défavorable à 6 mois. Ziegler et al (41) retrouvaient dans une étude de 255 patients traumatisés crâniens graves un pronostic défavorable chez les

patients en hypo perfusion cérébrale au DTC définie par une $V_m < 35$ cm/s, une $V_d < 20$ cm/s, ou un IP $> 1,4$ (2 critères nécessaires).

L'IP seul comme facteur prédictif de recours à une prise en charge neurochirurgicale dans les 24 premières heures

Concernant les résultats évaluant l'apport de l'IP pour évaluer le risque de recours à la neurochirurgie dans les 24 premières heures, l'aire sous la courbe ROC était inférieure à 0,6.

Le recours à la neurochirurgie apparaît comme une thérapeutique basée sur plusieurs éléments de réflexion dont la mesure d'un seul indice ne saurait la prédire de manière fiable.

Ces résultats peuvent en partie s'expliquer par l'hétérogénéité des patients traumatisés crâniens non opérés. En effet, un IP pathologique est parfois associé à une situation traumatique cérébrale très sévère qui ne fait pas retenir d'indication chirurgicale (« lésions trop sévères »). C'est d'ailleurs probablement la raison pour laquelle lors des analyses en sous-groupes les patients GCS 3 en mydriase bilatérale non opérés avaient un IP médian plus élevé que ceux qui ont été opérés. A l'inverse, des patients peuvent présenter un hématome qui nécessite une évacuation chirurgicale de par la localisation ou le volume de l'hématome alors qu'ils avaient un IP préservé. L'IP pouvait alors être préservé car il n'existait pas d'HTIC induite par l'hématome ou bien, le débit sanguin cérébral (et donc l'IP) pouvait être préservé grâce à une hypertension artérielle compensatrice. Enfin, en présence d'un traumatisme crânien modéré, une hypotension ou une hypocapnie peuvent induire un IP élevé sans qu'il y ait pour autant d'indication neurochirurgicale, la simple correction de l'hypotension ou la normalisation de la capnie peuvent suffire à corriger l'IP. Dans le cas de l'hypocapnie ou de l'hypotension, l'IP élevé signifiait bien une perfusion cérébrale compromise mais n'était pas forcément la traduction d'une lésion neurochirurgicale.

La mesure de l'IP pour évaluer le recours à la neurochirurgie est une question relativement peu explorée dans la littérature. L'étude sur les traumatisés crâniens légers et modérés de Bouzat et al (39) avait défini un seuil d'IP à 1,25 et une $V_d < 25$ cm/s pour prédire une dégradation définie par la perte d'au moins 2 points de GCS ou la nécessité d'un traitement spécifique dans une population de patients avec un GCS initial de 9 à 12. Notre étude comprenait des patients plus graves (GCS 3-12 vs GCS 9-12) avec des IP plus élevés qui n'étaient pas toujours opérés comme expliqué précédemment, biaisant ainsi la valeur prédictive de l'IP pour le recours chirurgical.

Modèles IMPACT et CRASH à partir des données Traumabase

En comparaison avec la population de l'étude IMPACT (14), celle de la Traumabase était plus âgée avec une médiane à 35 ans contre 30 ans et présentait une réponse motrice du GCS plus basse (51% contre 41% de GCS \leq 3). De grandes variations existaient au niveau des lésions à l'imagerie, avec par exemple : 37% de TDM dits normaux dans la Traumabase contre seulement 7% pour IMPACT, et inversement pour les pétéchies <5mm avec 6% pour la Traumabase contre 35% pour IMPACT ; Ces différences s'expliquaient en partie par les difficultés de correspondance entre les codes AIS et la classification de Marshall.

Sans surprises la mydriase bilatérale est un puissant facteur pronostic avec OR 11,28 pour le modèle de base et 8,46 pour le modèle étendu, soit des OR très largement supérieurs à ceux retrouvés dans IMPACT (respectivement 3,3 et 2,7). La mydriase bilatérale est un reflet d'HTIC déjà installée, avec relativement peu de facteurs confondants. Lorsque cette dernière est observée lors de la prise en charge initiale, on peut supposer que l'agression sur le parenchyme cérébral est déjà importante.

Concernant le second score étudié, CRASH, les populations étaient elles aussi différentes. Les patients de la Traumabase étaient plus graves : ils présentaient un GCS plus bas, les mydriases bilatérales étaient plus fréquentes, ainsi que les lésions extra-crâniennes majeures. La mortalité à J14 était d'ailleurs de 25% pour la Traumabase contre 16% pour les pays développés de l'étude CRASH. La mydriase bilatérale est là aussi l'élément pronostic le plus fort avec un OR allant jusqu'à 11,07 pour le modèle de base. Les signes d'HTIC à l'imagerie sont aussi des éléments forts : compression ventriculaire avec OR 2,72 et déviation de la ligne médiane OR 3,88. Néanmoins, les lésions à l'imagerie étaient très différentes entre la population de la Traumabase et celle de CRASH, probablement sur la difficulté de déduire les items scannographiques du score CRASH à partir des codages AIS céphalique colligés dans la traumabase.

Étonnement, la présence de lésions extra-crâniennes majeures n'était pas un élément significativement associé à la mortalité à J14. Une des explications possibles serait le choix d'un seuil de lésion extracrânienne majeure trop bas (pour rappel, avaient été considérés comme présentant des lésions majeures les patients ayant une lésion AIS 3 ou deux AIS 2 autre que le crâne). Sur le plan scannographique, l'item hématome non évacué est lui aussi non significatif. Ceci est potentiellement dû au fait que cet item englobe les petites hématomes sans HTIC ainsi que les hématomes chez des patients non opérés car leurs lésions sont jugées trop sévères.

Une des limites de l'étude était justement cette difficulté à faire correspondre scores AIS et classification Marshall ainsi que les lésions dites extra-crâniennes majeures. Néanmoins tous les modèles sont restés pertinents.

Il faut bien sûr se rappeler que les données des bases IMPACT et CRASH ont été collectées entre 1984 et 2004, bien avant la Traumabase. Les populations, tout comme les mesures de sécurité, ainsi que les pratiques ont changé depuis. Ceci peut ainsi expliquer en partie les différences obtenues dans l'importance respective de chacun des items entre les modèles multivariés du présent travail et ceux des études princeps des scores CRASH et IMPACT.

Les scores IMPACT et CRASH ont été calculés à partir des données des patients de la Traumabase avant de pouvoir mesurer l'effet de l'ajout de l'IP à ces mêmes scores.

L'AUC du modèle IMPACT à partir des données de la Traumabase était à 0,863 pour le modèle de base et 0,891 pour le modèle complet pour prédire la mortalité à J14 avec une calibration satisfaisante des modèles, alors que celle pour la mortalité à 6 mois selon les populations pour l'étude IMPACT était en moyenne à 0,76 pour le modèle de base et à 0,798 pour le modèle complet (19). La discrimination pour la mortalité à J14 est meilleure que celle de la mortalité à 6 mois. Ceci est probablement dû au fait que prédire un événement à 14 jours est plus facile qu'à 6 mois. Ainsi, dans l'étude de B. Roozenbeek (20) ayant validé le score IMPACT pour la mortalité à J14, on relevait des aires sous courbe à 0,79 pour le basal et 0.83 pour le modèle complet.

Concernant le score CRASH, l'aire sous la courbe du modèle à partir des données de notre cohorte est à 0,864 pour le modèle de base et 0,879 pour le modèle complet, avec là aussi une bonne calibration, contre respectivement 0,86 et 0,88 pour la population dont est issue le score CRASH (15).

La discrimination et la calibration des modèles CRASH et IMPACT construits à partir des données de la Traumabase sont donc au moins aussi bonnes que dans les études princeps. Cela nous a donc permis de tester la valeur ajoutée de l'IP dans des modèles aux performances similaires aux modèles de référence.

Apport de l'IP dans les modèles CRASH et IMPACT

Couplé aux scores préexistant l'IP améliore la discrimination de ces derniers, et apparait comme facteur associé à la mortalité. Ceci est en accord avec l'étude de P Bouzat (40) sur la réalisation de DTC chez les traumatisés crâniens légers à modérés afin de prédire une dégradation neurologique secondaire, qui avait montré une sensibilité à 80% et une spécificité à 79% du

doppler pour prédire l'aggravation. Mais surtout, l'AUC calculée comprenant de multiples variables dont l'âge et le GCS était significativement augmentée si les résultats du Doppler étaient ajoutés au modèle pour prédire le risque de dégradation neurologique.

L'augmentation d'aire sous courbe liée à l'ajout de l'IP est modeste, néanmoins le reclassement effectué pour obtenir une modification de prédiction de mortalité de 20% est significatif. C'est sur ce point que l'ajout de l'IP tire son intérêt, certes il améliore peu la discrimination des scores préexistants, mais il permet en revanche de mieux stratifier les patients.

Points fort et limites de l'étude

Les forces de ce travail sont le caractère multicentrique de l'étude regroupant 2219 patients traumatisés crâniens graves à modérés colligés de 2010 à 2019, ce qui en fait la plus grosse base de données récente sur le sujet, nous permettant de dresser des caractéristiques récentes de cette population par rapports aux derniers travaux publiés. La base de données traumabase est également une base de données éprouvée qui comprend des algorithmes de vérification des données.

Une des limites de ce travail est le nombre de données manquantes concernant le recueil de l'IP puisque parmi 3917 patients éligibles, 1698 patients ont été exclus pour des données d'IP manquantes. Ceci peut constituer un biais. Cependant, elle est la première étude d'une telle ampleur évaluant l'intérêt pronostique de la mesure de l'IP chez les traumatisés crâniens.

Une deuxième limite est le caractère rétrospectif du travail, compensé partiellement par le grand nombre de sujets composant le travail.

Enfin, l'étude apporte une information significative sur l'intérêt de la mesure de l'IP pour prédire la mortalité à J14, toutefois, la morbi mortalité à distance (6 mois) serait plus pertinente. Ce travail n'a pas été possible car nous ne disposons pas d'une évaluation du devenir neurologique des patients de la traumabase à 6 mois.

V. Conclusion

Chez les patients traumatisés crâniens avec un GCS inférieur ou égal à 12, l'IP améliore significativement la prédiction de la mortalité à J14 des scores de référence CRASH et IMPACT. Alors que l'IP est d'obtention facile à l'admission des patients, il apparaît comme pertinent de l'ajouter aux scores prédictifs de référence IMPACT et CRASH pour mieux stratifier les patients traumatisés crâniens selon le risque de décès à J14.

Parmi les éléments qui composent les scores prédictifs, l'IP est un des rares qui soit modifiable. Cependant, des études complémentaires sont nécessaires pour savoir si la correction rapide de l'IP mesuré à l'admission améliore le pronostic.

VI. Références bibliographiques

1. Masson E. Épidémiologie des traumatismes crâniens graves [Internet]. EM-Consulte. [cité 12 avr 2020]. Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/article/7093/article/epidemiologie-des-traumatismes-craniens-graves>
2. Albanèse J, Léone M, Martin C. Severe Head Injury in Patients with Multiple Trauma. In: Vincent J-L, éditeur. Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine 2001. Berlin, Heidelberg: Springer; 2001. p. 353-75. (Yearbook of Intensive Care and Emergency Medicine 2001).
3. Mathé J-F, Richard I, Rome J. Santé publique et traumatismes crâniens graves. Aspects épidémiologiques et financiers, structures et filières de soins. /data/revues/07507658/00240006/05001012/ [Internet]. [cité 12 avr 2020]; Disponible sur: <https://www.em-consulte.com/en/article/34141>
4. Teasdale G, Jennett B, Murray L, Murray G. Glasgow coma scale: to sum or not to sum. *Lancet Lond Engl.* 17 sept 1983;2(8351):678.
5. Butcher I, Maas AIR, Lu J, Marmarou A, Murray GD, Mushkudiani NA, et al. Prognostic value of admission blood pressure in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma.* févr 2007;24(2):294-302.
6. MacKenzie EJ, Rivara FP, Jurkovich GJ, Nathens AB, Frey KP, Egleston BL, et al. A national evaluation of the effect of trauma-center care on mortality. *N Engl J Med.* 26 janv 2006;354(4):366-78.
7. Bodanapally UK, Sours C, Zhuo J, Shanmuganathan K. Imaging of Traumatic Brain Injury. *Radiol Clin North Am.* juill 2015;53(4):695-715, viii.
8. Kim JJ, Gean AD. Imaging for the diagnosis and management of traumatic brain injury. *Neurother J Am Soc Exp Neurother.* janv 2011;8(1):39-53.
9. Chen H, Wu F, Yang P, Shao J, Chen Q, Zheng R. A meta-analysis of the effects of therapeutic hypothermia in adult patients with traumatic brain injury. *Crit Care Lond Engl.* 5 déc 2019;23(1):396.
10. Hutchinson PJ, Kolias AG, Timofeev IS, Corteen EA, Czosnyka M, Timothy J, et al. Trial of Decompressive Craniectomy for Traumatic Intracranial Hypertension. *N Engl J Med.* 22 2016;375(12):1119-30.
11. Nichol A, French C, Little L, Haddad S, Presneill J, Arabi Y, et al. Erythropoietin in traumatic brain injury (EPO-TBI): a double-blind randomised controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 19 déc 2015;386(10012):2499-506.

12. Maas AIR, Murray GD, Roozenbeek B, Lingsma HF, Butcher I, McHugh GS, et al. Advancing care for traumatic brain injury: findings from the IMPACT studies and perspectives on future research. *Lancet Neurol.* déc 2013;12(12):1200-10.
13. Ono J, Yamaura A, Kubota M, Okimura Y, Isobe K. Outcome prediction in severe head injury: analyses of clinical prognostic factors. *J Clin Neurosci Off J Neurosurg Soc Australas.* mars 2001;8(2):120-3.
14. Murray GD, Butcher I, McHugh GS, Lu J, Mushkudiani NA, Maas AIR, et al. Multivariable prognostic analysis in traumatic brain injury: results from the IMPACT study. *J Neurotrauma.* févr 2007;24(2):329-37.
15. MRC CRASH Trial Collaborators, Perel P, Arango M, Clayton T, Edwards P, Komolafe E, et al. Predicting outcome after traumatic brain injury: practical prognostic models based on large cohort of international patients. *BMJ.* 23 févr 2008;336(7641):425-9.
16. Balestreri M, Czosnyka M, Chatfield DA, Steiner LA, Schmidt EA, Smielewski P, et al. Predictive value of Glasgow Coma Scale after brain trauma: change in trend over the past ten years. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* janv 2004;75(1):161-2.
17. Roberts I, Yates D, Sandercock P, Farrell B, Wasserberg J, Lomas G, et al. Effect of intravenous corticosteroids on death within 14 days in 10008 adults with clinically significant head injury (MRC CRASH trial): randomised placebo-controlled trial. *Lancet Lond Engl.* 9 oct 2004;364(9442):1321-8.
18. Roozenbeek B, Lingsma HF, Lecky FE, Lu J, Weir J, Butcher I, et al. Prediction of outcome after moderate and severe traumatic brain injury: external validation of the International Mission on Prognosis and Analysis of Clinical Trials (IMPACT) and Corticoid Randomisation After Significant Head injury (CRASH) prognostic models. *Crit Care Med.* mai 2012;40(5):1609-17.
19. Steyerberg EW, Mushkudiani N, Perel P, Butcher I, Lu J, McHugh GS, et al. Predicting outcome after traumatic brain injury: development and international validation of prognostic scores based on admission characteristics. *PLoS Med.* 5 août 2008;5(8):e165; discussion e165.
20. Roozenbeek B, Chiu Y-L, Lingsma HF, Gerber LM, Steyerberg EW, Ghajar J, et al. Predicting 14-day mortality after severe traumatic brain injury: application of the IMPACT models in the brain trauma foundation TBI-trac® New York State database. *J Neurotrauma.* 1 mai 2012;29(7):1306-12.
21. Demolis P, Chalon S, Giudicelli JF. Repeatability of transcranial Doppler measurements of arterial blood flow velocities in healthy subjects. *Clin Sci Lond Engl.* juin 1993;84(6):599-604.

22. Vigué B, Tazarourte K, Geeraerts T, Ract C, Duranteau J. Le doppler transcrânien en réanimation. *Réanimation*. 1 oct 2007;16(6):538-45.
23. Aaslid R, Markwalder TM, Nornes H. Noninvasive transcranial Doppler ultrasound recording of flow velocity in basal cerebral arteries. *J Neurosurg*. déc 1982;57(6):769-74.
24. Czosnyka M, Richards HK, Whitehouse HE, Pickard JD. Relationship between transcranial Doppler-determined pulsatility index and cerebrovascular resistance: an experimental study. *J Neurosurg*. janv 1996;84(1):79-84.
25. de Riva N, Budohoski KP, Smielewski P, Kaspruwicz M, Zweifel C, Steiner LA, et al. Transcranial Doppler pulsatility index: what it is and what it isn't. *Neurocrit Care*. août 2012;17(1):58-66.
26. Granry JC. [Transcranial Doppler in anesthesia and intensive care]. *Ann Fr Anesth Reanim*. 1991;10(2):127-36.
27. Correas JM, Tranquart F, Claudon M. [Guidelines for contrast enhanced ultrasound (CEUS)--update 2008]. *J Radiol*. janv 2009;90(1 Pt 2):123-38; quiz 139-40.
28. Ract C, Le Moigno S, Bruder N, Vigué B. Transcranial Doppler ultrasound goal-directed therapy for the early management of severe traumatic brain injury. *Intensive Care Med*. avr 2007;33(4):645-51.
29. Chan KH, Miller JD, Dearden NM. Intracranial blood flow velocity after head injury: relationship to severity of injury, time, neurological status and outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. sept 1992;55(9):787-91.
30. McQuire JC, Sutcliffe JC, Coats TJ. Early changes in middle cerebral artery blood flow velocity after head injury. *J Neurosurg*. oct 1998;89(4):526-32.
31. Trabold F, Meyer PG, Blanot S, Carli PA, Orliaguet GA. The prognostic value of transcranial Doppler studies in children with moderate and severe head injury. *Intensive Care Med*. janv 2004;30(1):108-12.
32. Jaffres P, Brun J, Decléty P, Bosson J-L, Fauvage B, Schleiermacher A, et al. Transcranial Doppler to detect on admission patients at risk for neurological deterioration following mild and moderate brain trauma. *Intensive Care Med*. juin 2005;31(6):785-90.
33. Bouzat P, Francony G, Decléty P, Genty C, Kaddour A, Bessou P, et al. Transcranial Doppler to screen on admission patients with mild to moderate traumatic brain injury. *Neurosurgery*. juin 2011;68(6):1603-9; discussion 1609-1610.
34. Ract C, Le Moigno S, Bruder N, Vigué B. Transcranial Doppler ultrasound goal-directed therapy for the early management of severe traumatic brain injury. *Intensive Care Med*. avr 2007;33(4):645-51.

35. Voulgaris SG, Partheni M, Kaliora H, Haftouras N, Pessach IS, Polyzoidis KS. Early cerebral monitoring using the transcranial Doppler pulsatility index in patients with severe brain trauma. *Med Sci Monit Int Med J Exp Clin Res.* févr 2005;11(2):CR49-52.
36. Wakerley BR, Kusuma Y, Yeo LLL, Liang S, Kumar K, Sharma AK, et al. Usefulness of transcranial Doppler-derived cerebral hemodynamic parameters in the noninvasive assessment of intracranial pressure. *J Neuroimaging Off J Am Soc Neuroimaging.* févr 2015;25(1):111-6.
37. Monteiro LM, Bollen CW, van Huffelen AC, Ackerstaff RGA, Jansen NJG, van Vught AJ. Transcranial Doppler ultrasonography to confirm brain death: a meta-analysis. *Intensive Care Med.* déc 2006;32(12):1937-44.
38. Bouzat P, Francony G, Brun J, Lavagne P, Picard J, Broux C, et al. Detecting traumatic internal carotid artery dissection using transcranial Doppler in head-injured patients. *Intensive Care Med.* sept 2010;36(9):1514-20.
39. Bouzat P, Francony G, Decléty P, Genty C, Kaddour A, Bessou P, et al. Transcranial Doppler to screen on admission patients with mild to moderate traumatic brain injury. *Neurosurgery.* juin 2011;68(6):1603-9; discussion 1609-1610.
40. Bouzat P, Almeras L, Manhes P, Sanders L, Levrat A, David J-S, et al. Transcranial Doppler to Predict Neurologic Outcome after Mild to Moderate Traumatic Brain Injury. *Anesthesiology.* août 2016;125(2):346-54.
41. Ziegler D, Cravens G, Poche G, Gandhi R, Tellez M. Use of Transcranial Doppler in Patients with Severe Traumatic Brain Injuries. *J Neurotrauma.* janv 2017;34(1):121-7.

VII. Annexes

A. Annexe 1: Glasgow coma scale

Ouverture des yeux	
• Spontanée	4 points
• A la parole	3 points
• A la douleur	2 points
• Aucune	1 point
Réponse verbale	
• Orientée	5 points
• Confuse	4 points
• Inappropriée	3 points
• Incompréhensible	2 points
• Aucune	1 point
Meilleure réponse motrice	
• Obéit aux ordres	6 points
• Localise la douleur	5 points
• Retrait à la douleur	4 points
• Flexion anormale	3 points
• Extension à la douleur	2 points
• Aucune	1 point

B. Annexe 2: Glasgow outcome scale

Score	Grade	Explanation
1	Good recovery	Returned to the original functional level and employment with no deficit.
2	Moderate disability	Minor neurological deficit that does not interfere with daily functioning or work
3	Severe disability	Significant neurological deficit that interferes with daily activities or prevents return to employment
4	Vegetative	Coma or severe deficit rendering the patients totally dependant
5	Death	Self explained

C. Annexe 3 : score IMPACT

Characteristics	Value	Score	Sum
Age (years)	≤ 30	0	
	30 – 39	1	
	40 – 49	2	
	50 – 59	3	
	60 – 69	4	
	70 +	5	
Motor score	None/extension	6	
	Abnormal flexion	4	
	Normal flexion	2	
	Localizes/obeys	0	
	Untestable/missing	3	
Pupillary reactivity	Both pupils reacted	0	
	One pupil reacted	2	
	No pupil reacted	4	
Sum score core model			
Hypoxia	Yes or suspected	1	
	No	0	
Hypotension	Yes or suspected	2	
	No	0	
CT classification	I	-2	
	II	0	
	III/IV	2	
	V/VI	2	
	Traumatic subarachnoid Hemorrhage	Yes	2
Epidural hematoma	No	0	
	Yes	-2	
Subscore CT			
Sum score extended model			
Glucose (mmol/l)	< 6	0	
	6–8.9	1	
	9–11.9	2	
	12–14.9	3	
	15 +	4	
Hb (g/dl)	< 9	3	
	9–11.9	2	
	12–14.9	1	
	15 +	0	
Subscore lab			
Sum score lab model			

Calcul du score IMPACT. La mortalité et la probabilité d'évolution défavorable à 6 mois sont calculables pour les modèles core, extended, et lab à la suite.

D. Annexe 4 : calcul du score CRASH

Head injury prognosis

These prognostic models may be used as an aid to estimate mortality at 14 days and death and severe disability at six months in patients with traumatic brain injury (TBI). The predictions are based on the average outcome in adult patients with Glasgow coma score (GCS) of 14 or less, within 8 hours of injury, and can only support - not replace - clinical judgment. Although individual names of countries can be selected in the models, the estimates are based on two alternative sets of models (high income countries or low & middle income countries).

Country

Age, years

Glasgow coma score

Pupils react to light

Major extra-cranial injury? 

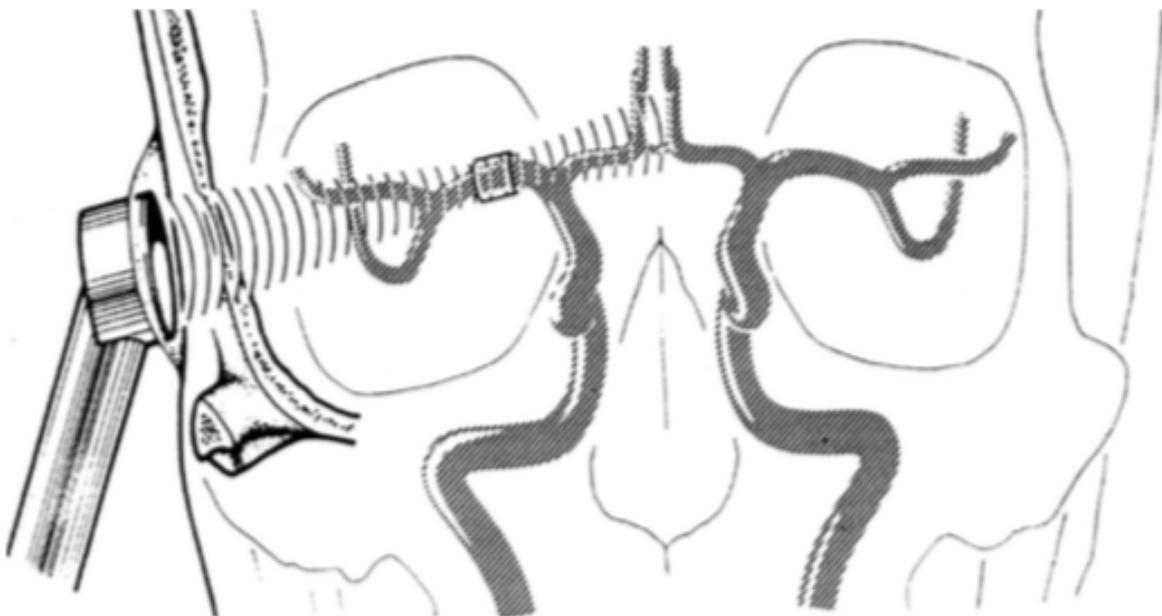
CT scan available?

Prediction

Risk of 14 day mortality (95% CI) -

Risk of unfavourable outcome at 6 months -

E. Annexe 5: Realisation du doppler



Position de la sonde de doppler. L'axe de la sonde est dans l'axe de l'artère cérébrale moyenne

F. Annexe 6: tableau des caractéristiques des patients des bases de données d'IMPACT

Characteristics	Measure or Category	IMPACT Database (n = 8,509)
Age, years	Median (25 –75 percentile)	30 (21–45)
Motor score	None (1)	1,395 (16%)
	Extension (2)	1,042 (12%)
	Abnormal flexion (3)	1,085 (13%)
	Normal flexion (4)	1,940 (23%)
	Localizes/obeys (5/6)	2,591 (30%)
	Untestable/missing (9)	456 (5%)
Pupillary reactivity	Total	7,126
	Both pupils reacted	4,486 (63%)
	One pupil reacted	886 (12%)
	No pupil reacted	1,754 (25%)
Hypoxia	Total	5,452
	Yes or suspected	1,116 (20%)
Hypotension	Total	6,420
	Yes or suspected	1,171 (18%)
CT classification^b	Total	5,192
	I	360 (7%)
	II	1,838 (35%)
	III	863 (17%)
	IV	187 (4%)
	V	1,435 (28%)
	VI	509 (10%)
Traumatic subarachnoid hemorrhage	Total	7,393
	Yes	3,313 (45%)
Epidural hematoma	Total	7,409
	Yes	999 (13%)
Glucose (mmol/l)	Total	4,830
	Median (25–75 percentile)	8.2 (6.7–10.4)
Hb (g/dl)	Total	4,376
	Median (25–75 percentile)	12.7 (10.8–14.3)
Six-month outcome	Dead	2,396 (28%)
	Vegetative	351 (4%)
	Severe disability	1,335 (16%)
	Moderate disability	1,666 (20%)
	Good recovery	2,761 (32%)

G. Annexe 7: tableau des caractéristiques des patients de la base CRASH

	Total (n=10 008)	Low-middle income countries (n=7 526)	High income countries (n=2 482)	P value*
Age (years):				
<20	12.3	12.5	11.8	
20-24	17.0	17.8	14.4	
25-29	13.0	13.5	11.2	
30-34	10.7	10.9	10.1	
35-44	17.9	18.5	15.9	
45-54	12.5	12.3	13.3	
≥55	16.7	14.5	23.4	
Mean (SD)	37 (17.1)	35.8 (16)	40.6 (19.4)	<0.001
Sex:				
Female	19.0	18.3	21.1	
Male	81.0	81.7	78.9	0.002
Hours since injury :				
<1	26.8	24.0	35.2	
1-3	31.0	30.1	33.7	
>3	42.3	45.9	31.1	
Mean (SD)	3.4 (2.7)	3.6 (2.8)	2.8 (2.0)	<0.001
Cause of head injury:				
Road traffic crash	65.1	69.9	50.2	
Fall >2 meters	13.3	11.1	20.0	<0.001
Other	21.7	19.0	29.8	
Total Glasgow coma score:				
Mild (13-14)	30.2	29.4	32.6	
Moderate (9-12)	30.4	32.6	23.6	<0.001
Severe (3-8)	39.5	38.0	43.8	
Pupil reactivity:				
Both reactive	82.8	83.5	80.7	
One reactive	6.3	6.2	6.3	
None reactive	8.2	8.0	9.1	<0.001
Unable to assess	2.7	2.3	3.9	
Major extracranial injury:				
No	77.3	77.3	77.5	
Yes	22.7	22.7	22.5	0.801
Computed tomography:				
No scan	21.1	24.0	12.0	<0.001
Normal scan	22.8	20.0	30.2	<0.001
Petechial haemorrhages	28.7	28.7	28.7	0.970
Obliteration of 3rd ventricle or basal cisterns	23.4	28.6	9.6	<0.001
Subarachnoid bleed	31.6	33.5	26.4	<0.001
Midline shift	14.6	15.9	11.1	<0.001
Non-evacuated haematoma	27.1	27.3	26.5	0.475
Evacuated haematoma	12.7	14.4	7.9	<0.001
Outcomes:				
Mortality at 14 days	19.5	20.7	16.0	<0.001
Death or severe disability at 6 months	37.2	36.8	38.5	0.150

Vu, le Directeur de Thèse

**Vu, le Doyen
De la Faculté de Médecine de Tours
Tours, le**

CHALARD Pierre-françois

72 pages – 9 tableaux – 7 figures

Résumé :

Introduction : Le traumatisme crânien est responsable d'une morbi-mortalité importante. Des modèles de prédiction du risque de décès existent mais aucun de ces modèles ne prend en compte l'état de la perfusion cérébrale initiale. Nous avons voulu savoir si l'ajout de cette mesure acquise par Doppler Trans Crânien apportait une information supplémentaire indépendante à ces modèles.

Méthode : Les données des patients ont été extraites du registre Traumabase, en sélectionnant les patients ayant un GCS ≤ 12 à la prise en charge initiale avec une mesure disponible de l'Index de Pulsatilité (IP) mesuré au Doppler transcrânien à l'admission. Le critère principal était la mortalité à J14. L'IP a été analysé en univarié, puis combiné aux scores IMPACT et CRASH pour prédire la mortalité à J14. L'Integrated Discrimination Improvement (IDI) et le Net Reclassification Index (NRI) ont ensuite été calculés pour estimer la capacité de reclassification de l'IP lorsqu'il est ajouté à ces scores.

Résultats : 2219 patients traumatisés crâniens ont été analysés ; l'IP était significativement plus haut dans le groupe des patients décédés à J14 que dans le groupe survivant (médiane à 1,5 (1,1-2,2) versus 1,1 (0,9-1,4) respectivement, $p < 0,001$), avec une aire sous la courbe ROC (AUC) pour prédire la mortalité à J14 à 0,69 (0,67-0,72). L'odds ratio pour la mortalité de l'IP, lorsqu'il était ajouté aux modèles CRASH et IMPACT, était toujours significatif ($p < 0,001$) avec une valeur comprise entre 2,41 et 2,65. En ajoutant l'IP aux modèles CRASH et IMPACT, l'AUC était à chaque fois supérieure au modèle sans l'IP variant entre 0,883 et 0,904. Le NRI et l'IDI calculés sont tous les 2 significativement supérieurs à 0.

Conclusion : L'IP mesuré à l'arrivée à l'hôpital est un facteur indépendant associé à la mortalité des traumatisés crâniens à J14. Son ajout aux scores de référence IMPACT et CRASH a montré une amélioration de la prédiction de la mortalité quel que soit le modèle.

Mots clés : Traumatisé crânien, Doppler Trans Crânien, Index de Pulsatilité, mortalité, pronostique.

Jury :

Président du Jury : Professeur Francis REMERAND

Directeur de thèse : Docteur Anatole HARROIS

Membres du Jury : Professeur Marc LAFFON
Professeur Stéphane VELUT
Docteur Fabien ESPITALIER
Docteur Sophie HAMADA

Date de soutenance : 9 octobre 2020