

ELSEVIER  
MASSON

CrossMark

Available online at  
**ScienceDirect**  
[www.sciencedirect.com](http://www.sciencedirect.com)Elsevier Masson France  
**EM|consulte**  
[www.em-consulte.com](http://www.em-consulte.com)

Annals of Physical and Rehabilitation Medicine 57 (2014) 436–451

**A**NNALS  
OF PHYSICAL  
AND REHABILITATION MEDICINE

Original article / Article original

# Prognostic factors of long-term outcome in cases of severe traumatic brain injury

*Facteurs prédictifs du devenir à long terme de patients traumatisés crâniens sévères*M. Jaeger<sup>a,\*</sup>, G. Deiana<sup>b</sup>, S. Nash<sup>c</sup>, J.-Y. Bar<sup>c</sup>, F. Cotton<sup>d,e</sup>, F. Dailier<sup>f</sup>, C. Fischer<sup>g,h,i</sup>,  
G. Rode<sup>c,h,i,j</sup>, D. Boisson<sup>c,h,i,j</sup>, J. Luauté<sup>c,h,i,j</sup><sup>a</sup> Service de médecine physique et réadaptation neurologique, hôpital Sud, institut de rééducation, avenue de Kimberley, 38434 Échirolles, France<sup>b</sup> Service de neuroradiologie, hôpital neurologique Pierre-Wertheimer, groupe hospitalier Est, 59, boulevard Pinel, 69500 Bron, France<sup>c</sup> Service de médecine physique et réadaptation, hôpital Henry-Gabrielle, 69230 Saint-Genis-Laval, France<sup>d</sup> Service de radiologie, université de Lyon, université Lyon 1, hospices civils de Lyon, centre hospitalier Lyon Sud, 69495 Pierre-Bénite cedex, France<sup>e</sup> Creatis Insa-502, université de Lyon, université Lyon 1, 69621 Villeurbanne cedex, France<sup>f</sup> Service de neuroréanimation, hôpital neurologique Pierre-Wertheimer, groupe hospitalier Est, 59, boulevard Pinel, 69500 Bron, France<sup>g</sup> Service de neurophysiologie clinique, hôpital neurologique Pierre-Wertheimer, groupe hospitalier Est, 59, boulevard Pinel, 69500 Bron, France<sup>h</sup> Inserm, U1028, centre de recherche en neurosciences de Lyon, 69500 Bron, France<sup>i</sup> CNRS, UMR5292, centre de recherche en neurosciences de Lyon, 69500 Bron, France<sup>j</sup> Université de Lyon, université Lyon 1, 69100 Villeurbanne, France

Received 17 September 2013; accepted 10 June 2014

## Abstract

**Introduction.** – The purpose of this monocentric study was to assess the long-term outcome of a group of severe traumatic brain-injured patients and explore the prognostic values of some clinical and paraclinical parameters available at the initial stage.

**Methodology.** – The patients included were victims of severe traumatic brain injuries in 2007 or 2008. A standardized assessment was performed for each patient including clinical, radiological, and electrophysiological data collected at the initial stage. The outcomes were assessed at least 2 years after injury. Depending on the patients' availability and ability to communicate, the assessments included measures of dependency for activities of daily living (ADL), cognitive functions, behaviour, mood, and quality of life.

**Results.** – Eighteen patients were included, of whom ten were autonomous for ADL at the time of assessment. Memory complaints, attentional deficits, anxiety, and irritability were the main long-term impairments observed. A correlation analysis showed significant correlations between the dependency level (as rated by the Functional Independence Measure) and each of length of coma, length of the post-traumatic amnesia, and the N100 auditory evoked potentials.

**Discussion.** – These results confirm the uniqueness of each patient regarding the long-term consequences of a traumatic brain injury and the multi-determined nature of each prognosis.

© 2014 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

**Keywords:** Neuroradiologic evaluation; Evoked potentials; Neuropsychological assessment; Neurobehavioral Rating Scale; Quality of life

## Résumé

**Introduction.** – L'objectif de cette étude monocentrique était d'explorer le devenir à long terme de patients victimes d'un traumatisme crânien grave et de rechercher des marqueurs pronostiques.

**Méthodologie.** – Le devenir des patients victimes d'un TC sévère a été évalué au moins 2 ans après le traumatisme. Ces patients ont tous bénéficié d'une évaluation standardisée, comprenant des paramètres cliniques, radiologiques et électrophysiologiques recueillis à la phase aiguë, au cours

\* Corresponding author.

E-mail address: [mjaeger@chu-grenoble.fr](mailto:mjaeger@chu-grenoble.fr) (M. Jaeger).

des années 2007 et 2008. Selon la disponibilité et le niveau de communication de chaque patient, l'évaluation à distance comportait des échelles mesurant la dépendance, les fonctions cognitives, le comportement, l'humeur et la qualité de vie.

**Résultats.** – Parmi les dix-huit patients inclus, dix étaient autonomes pour les gestes de la vie quotidienne lors de l'évaluation tardive. La plainte mnésique, les troubles attentionnels, l'anxiété et l'irritabilité étaient au premier plan des séquelles à distance du TC. L'analyse de corrélation a montré que la durée du coma, la durée de l'amnésie post-traumatique, l'onde N100 des PEA étaient corrélées au niveau de la dépendance à la MIF.

**Discussion.** – Les résultats confirment la singularité de chaque cas quant aux conséquences du TC à long terme et le caractère multi-déterminé du pronostic.

© 2014 Elsevier Masson SAS. Tous droits réservés.

**Mots clés :** Évaluations neuroradiologiques ; Potentiels évoqués ; Tests neuropsychologiques ; *Neurobehavioral Rating Scale* ; Qualité de vie

## 1. English version

### 1.1. Introduction

Traumatic brain injury is a major public health problem. In France, a study carried out in the Aquitaine region revealed an incidence of 280/100,000 inhabitants [1]. The results of this study show that around 9% of patients with traumatic brain injury suffer severe long-term consequences [2]. Cognitive and neurobehavioral sequelae are among the most frequent [3]. While all aspects of cognition may be altered, executive function disorders and memory deficiencies are most often predominant [4]. Thymic disorders are likewise quite frequent, with prevalence of the depressive syndrome that ranges from 25 to 40% according to the studies and the post-trauma time period [5–8]. In fact, prevalence of the depressive syndrome is estimated 7.5 times greater in trauma patients than in the overall population [9]. The thymic and behavioural disorders necessitate organization of a treatment process proceeding through social and vocational rehabilitation [10,11].

Early determination of a prognosis is of prime importance for the families and for patient orientation. With present-day knowledge, however, no single prognostic factor is specific enough to predict absence of awakening and to justify limitation of treatment in the brain-injured patient [12]. Several clinical and paraclinical parameters, which are available during the acute phase, are of demonstrated predictive interest with regard to awakening and functional recovery. They include premorbid condition [13], age [14], pupillary response [15], depth of coma as measured by the Glasgow Coma Scale and occurrence of secondary systemic brain insults (SBI) [16]. A prognostic assessment score concerning probability of mortality and unfavourable outcome through association of clinical and scanning-based prognostic factors was established by Hukkelhoven in 2005 [17]. Age higher than 65 years, bilateral abolition of pupillary response, absent motor response or extensor posturing, hypoxia or arterial hypotension, presence of a subarachnoid hemorrhage and a score of III or IV on the Marshall CT classification are indicators of an adverse outcome (death or severe handicap) at 6 months following severe or moderate brain injury. The two major prognostic factors during the period when consciousness is regained are duration of the coma and duration of post-traumatic amnesia (PTA). Coma length is correlated with mortality, neuropsychological damage and psychosocial adaptation [18]. Brooks et al. [19] have

demonstrated a relationship between PTA duration and long-term persistence of cognitive disorders. In their study, while no cognitive sequel was detected in patients presenting with less than 2 weeks of PTA, cognitive, frequently mnesic troubles persisted in patients presenting with more than 3 months of PTA. From a paraclinical standpoint, numerous works have underscored the importance of imaging data, particularly encephalic MRI, which greatly facilitates assessment of the injuries. The total number of lesions visualized by MRI is correlated with the prognosis as evaluated by the Glasgow Outcome Scale three months after admission [20]. When lesions are located at the level of the corpus callosum and the dorso-lateral part of the brain stem (cerebral peduncles and protuberance), this is a poor prognostic factor with regard to awakening and functional sequelae at 6 months [21,22], as is bilaterality of the lesions [23,24].

Neurophysiologic testing permits prognostic evaluation on awakening from a coma. Auditory evoked potential (AEP) and somesthetic evoked potential (SEP) facilitate study of the functional status of the sensory pathways at different levels of integration in the cortex of the peripheral nerve. The abolition or diminution in amplitude of early AEPs (EAEP) reflects damage of the brain stem and constitutes a poor prognostic factor, while the presence of EAEP confers weak prognostic value [25]. Middle-latency evoked potentials permit evaluation of the sensory pathways to the primary somatosensory cortex. Prognostic value has been largely studied with regard to auditory and somesthetic evoked potentials. Bilateral absence of the primary cortical components of SEP (N20) is strongly correlated with unfavourable evolution (absence of awakening or severe deficit), while the presence of a primary cortical response may signal a possibility of favourable outcome [26]. Identical prognostic value has been found for the primary cortical components (Na and Pa) of the middle-latency AEP (AEPml) [27]. Late and cognitive evoked potentials (N100, mismatch negativity MMN and P300) are the reflection of elaborative processing of the information corresponding to activation of the associative cortical areas. The prognostic value of these components has been extensively studied in its auditory modality. While their presence signifies that the patient is in the process of awakening, it does not necessarily mean that functioning is to be restored [25].

Up until now, no single clinical or paraclinical parameter has allowed for prediction of patient outcome in terms of the neuropsychological, behavioural and emotional difficulties that

are to condition future autonomy and socioprofessional rehabilitation.

The principal aim of our study is to research correlations between the level of gravity of the brain injury during the initial phase of the coma and the severity of the neuropsychological and neuropsychiatric sequels suffered by the patients subsequent to the head trauma. In addition, we have attempted to study the relationship between lesion location and neuropsychological damage.

## 1.2. Methodology

From 1997 to 2010, the clinical and electrophysiological data of all the patients admitted to the neurological intensive care unit with a Glasgow Score lower than or equal to 8 were collected in a standardized way to assess the prognostic value of several types of clinical and electrophysiological information [28–30]. The present work is a descriptive and monocentric study based on the above cohort. To be included, patients had to have presented between January 2007 and July 2008 with severe traumatic brain injury defined by a Glasgow Coma Score lower than or equal to 8 during initial management or within the 48 hours following the trauma. The patients had to be at least 16 years old and initial assessment had to involve a neurophysiologic evaluation and a brain scan. They also had to be subsequently hospitalized in a physical medicine and rehabilitation unit. The patients fulfilling these criteria were extracted from the cohort so as to assess the prognostic value of evoked potentials.

Patient outcome was assessed two to four years after the brain injury, that is to say in 2010 and 2011. Clinical and behavioural analysis, neuropsychological evaluation and questioning of the families were carried out during a follow-up medical consultation in the framework of the care and treatment pathway. If it was impossible for the patient to be present, the consultation took place over the telephone.

Retrospective analysis was performed starting with the data collected during the initial phase.

Ethical considerations: as an observational study that did not modify patient management and in accordance with French law, this type of non-interventional study does not necessitate the approval of an ethics committee. All of the conscious patients involved provided their informed consent as regarding their participation in the study and use of the data. If difficulty in communication did not allow for informed consent, it was provided by a person representing the patient.

### 1.2.1. Data collection and analysis

*1.2.1.1. Explanatory variables (initial prognostic factors).* The studied variables comprised sex, age, initial Glasgow Coma Score, pupillary response, number of secondary brain insults (SBI), duration of coma and duration of post-traumatic amnesia (PTA). In order to avoid a confounding factor pertaining to sedation treatments undergone by patients with a breathing tube, the Glasgow Coma Score taken into account was the one established during the initial intervention of emergency services, even if it was higher than 8. Pupillary response was characterized as unreactive when at least one pupil was not reactive. Several

secondary brain insults were systematically researched: systolic arterial hypotension lower than 90 mmHg, hypoxia defined as oxygen saturation lower than 90%, anemia with a hematocrit value lower than 26%. The number of SBIs having occurred during the first week was calculated.

Coma duration was defined as the time interval between the brain injury (BI) and the appearance of motor response to simple orders. Post-traumatic amnesia (PTA) duration was defined as the time interval between the BI and the resumption of mnemonic fixation, which was retrospectively evaluated from the data available in the medical records and by questioning of the patient and his family. Duration is indicated in terms of number of days and a ceiling of 90d was established for patients presenting with persistent impairment of consciousness [19].

The neuroradiological assessment included the Marshall Score obtained during the initial CT-scan [22] and an MRI analysis of the axial sequences T1, T2, T2 flair, gradient-echo T2 (T2\*) and diffusion, as well as the sagittal sequence T1. When several MRIs were carried out in the same patient, the earliest one was analyzed. The lesion-based criteria were: presence of hydrocephalus, total number of diffuse axonal lesions (DAL) (all sequences included) and number of T2\* diffuse axonal lesions (hemorrhagic DAL). For each patient, analysis of lesion location was performed by a neuroradiologist who had not been informed of patient evolution. The systematically analyzed anatomical areas were: lamina quadrigemina (tectum), midbrain, protuberance, bulb, thalamus, basal ganglia, corpus callosum, and the temporal, frontal, parietal and occipital lobes.

Electrophysiological assessment included a recording of early auditory evoked potentials (EAEP), as well as middle-latency evoked potentials (MLEP) and late auditory (N100) and cognitive evoked potentials (MMN). The presence of the P300 event-related component was indicated when it had been researched. Classification was carried out in accordance with the standardized scales used for the evoked potentials of the brain stem and middle latencies [31]. So as to simplify analysis, classification was binomial. For early auditory evoked potentials, grades 1 (normal) and 2 (latency increase between peaks I and V without diminution in amplitude) were assigned to the “normal” category, while grades 3 (amplitude of the ratio V/I < 0,5), 4 (peak IV or V not detected) and 5 (only peak I present) were considered as “abnormal”. As regards middle-latency auditory evoked potentials, the “normal” category corresponded to the unilateral or bilateral presence of the Na and Pa waves, while the “abnormal” category was defined by bilateral abolition of the Pa wave. The late evoked potentials N100, MMN and P300 were considered present when a response or onset of response was found. In the event of asymmetry between the two hemispheres, the better response was taken into consideration.

*1.2.1.2. Variables to be explained (data collected 2 to 4 years after the BI).* For each patient, a standardized evaluation of cognitive and neurobehavioral deficiencies was carried out. The neuropsychological assessment included an evaluation of the memory function with the mnemonic efficiency battery (MEB) authored by Signoret [32], in its abridged version of 84 tests

assorted into 7 categories according to the type of memory impairment. In each category, a standardized score greater than standard deviation 1.6 was considered pathological and counted as one point. Total score could range from 0 (no mnemonic deficit) to 7 (total amnesia). In order to evaluate attentional capacities, four tests in the TEA battery (Test d'Évaluation de l'Attention) [33] were performed: the phasic alert test, the working memory test, the Go No-Go exercise and the flexibility test. A test result was considered pathological if the test was not taken or if the median T score for reaction times, errors and/or omissions was lower than 30, corresponding to  $-2$  standard deviations from the mean. A "pathological" result was counted as one out of 4 possible points. In addition, presence of frontal lobe disorder was examined in the Frontal Assessment Battery at Bedside (FAB) by Dubois et al. [34] with a pathological threshold lower than or equal to 15. A more global evaluation was carried out using the revised neurobehavioral scale NRS-r with its 29 items [35,36]. Finally, depressive syndrome was sought out using the depression inventory authored by Beck [37,38]. A depressive syndrome was considered to exist in the event of a score higher than or equal to 20.

Evaluation of activity limitation was carried out by the same physician during the clinical examination or in questioning on patient outcome using the Glasgow Outcome Scale (GOS) [39]: (GOS V, good recovery, low disability; GOS IV, moderate disability; GOS III, severe disability; GOS II, persistent vegetative state; GOS I, death), and the Functional Independence Measure [40]. The patient's participation in social life was evaluated in terms of living place as well as marital and professional status. The QOLBI questionnaire [41,42] provided assessment of quality of life as perceived by the patient himself and the person accompanying him. A score out of 30 points (maximum satisfaction) was recorded in percentage for the purposes of statistical analysis.

**1.2.1.3. Data analysis.** Descriptive statistical analysis was carried out for each variable. Second-level analysis was performed in order to find correlations between explanatory variables and the variables to be explained. The correlations were studied with regard to explanatory clinical variables (GCS, number of SBIs, duration of coma and post-traumatic amnesia) and with regard to explanatory paraclinical, electrophysiological and radiological variables (number of total diffuse axonal and hemorrhagic lesions on MRI). These elements were correlated with data concerning long-term outcome (GOS, FIM, NRS, QOLBI, evaluation of attention and memory functions as well as depression). For quantitative variables, the Spearman rank correlation coefficient was calculated. In order to achieve correlations with qualitative data to be explained, a Wilcoxon rank sum test was applied. When the explanatory data and the data to be explained were binary, a Chi<sup>2</sup> test was carried out.

In addition, we wished to find out whether certain brain regions were more specifically damaged according to the nature of the cognitive disorders, for example a temporal lesion in patients with mnemonic impairment or a frontal or parietal lesion in patients with attentional problems. Correlations

between frontal, parietal or temporal location and the results of attention and memory tests were expressly researched and studied.

### 1.3. Results

#### 1.3.1. Population

Among the 151 patients hospitalized between January 2007 and July 2008 in neurological intensive care for severe traumatic brain injury, 36 underwent electrophysiological assessment, and 22 of them were also subjected to MRI; 2 of the patients died during the sub-acute traumatic period, one patient refused to participate in the study and one patient was lost of sight before outcome assessment. So, 18 patients fulfilled the inclusion criteria. Twelve patients were examined some time after the injury and eight of them had a neuropsychological assessment carried out. As concerning the 4 patients who were unable to benefit from cognitive assessment, one of them refused, while the other three presented with overly impaired consciousness or faculty of communication. Five patients were contacted by telephone since they could not be examined on account of geographical remoteness or they were not being able to travel. One patient died in the course of the long-term evaluation.

The main cause of brain injury was a road accident ( $n = 12$ , 67%). In 5 cases (28%), the BI was secondary to a fall and in one case (6%), it came about through an attack with blunt impact.

During initial management, seven patients (39%) had an initial Glasgow Coma Score higher than 8, but their state of consciousness had deteriorated over the first 48 hours following traumatic injury. Eight patients (42%) had at least one unreactive pupil during initial management. Nine patients had required neurosurgical management for mass lesion evacuation (Tables 1a and 1b).

Table 1a  
Results for the quantitative variables.

	<i>n</i>	Mean ± ET (min–max)
Age	18	37.3 ± 19.3 (16–78)
GCS	18	6.8 ± 3.1 (3–14)
Number SBI	18	0.56 ± 0.9 (0–3)
Marshall Score TDM	18	3.1 ± 0.9 (2–4)
Total number DAL	18	7.5 ± 9.4 (0–40)
Number DAL T2*	18	5 ± 9.3 (0–40)
Coma duration (d)	18	25 ± 14.6 (9–60)
PTA duration (d)	18	66 ± 29.8 (15–90)
GOS	18	3.8 ± 1.1 (1–5)
FIM	17	87.4 ± 44 (20–126)
FAB	9	15.2 ± 2.3 (12–18)
Beck Scale	12	11.9 ± 10 (1–30)
QOLBI patient	12	63.9 ± 22.2 (25–100)
QOLBI person accompanying	14	60.2 ± 26.1 (19–100)
NRS	12	17 ± 12 (3–39)

GCS: Glasgow Coma Scale; SBI: secondary systemic brain insults; TDM: tomodesintometry; DAL: diffuse axonal lesions; PTA: post-traumatic amnesia; GOS: Glasgow Outcome Scale; FIM: functional independence measure; FAB: frontal assessment battery at bedside; NRS: Neurobehavioral Rating Scale; QOLBI: quality of life after brain injury.

Table 1b  
Results for the quantitative variables.

	<i>n</i>	Present/Normal	Absents/Anormal
Bi-pupillary reaction [ <i>n</i> (%)]	18	17 (94)	1 (6)
Marshall Score	18	9 (50)	9 (50)
Surgical mass lesions > 25cc [ <i>n</i> (%)]			
Brain stem lesion [ <i>n</i> (%)]	18	8 (44)	10 (56)
Bilateral BI lesions [ <i>n</i> (%)]	18	4 (22)	14 (78)
Diencephalic lesions [ <i>n</i> (%)]	18	11 (61)	7 (39)
Corpus callosum lesions [ <i>n</i> (%)]	18	11 (61)	7 (39)
Temporal cortex lesions [ <i>n</i> (%)]	18	16 (89)	2 (11)
Frontal cortex lesions [ <i>n</i> (%)]	18	14 (78)	4 (22)
Parietal cortex lesions [ <i>n</i> (%)]	18	9 (50)	9 (50)
Occipital cortex lesions [ <i>n</i> (%)]	18	5 (28)	13 (72)
EAEP (Norm/Abnorm) [ <i>n</i> (%)]	18	17 (94)	1 (6)
AEPml (Norm/Abnorm) [ <i>n</i> (%)]	18	16 (89)	2 (11)
N100 wave [ <i>n</i> (%)]	18	15 (83)	3 (17)
MMN [ <i>n</i> (%)]	17	10 (59)	7 (41)
P300 wave [ <i>n</i> (%)]	13	5 (38)	8 (62)
Attention test (norm/abnorm)	8	3	5
Memory test (norm/abnorm)	8	2	6

AEP: auditory evoked potentials, brain stem and medium latency; AEPbs (EAEP) and AEPml: normal: grades 1 and 2; abnormal: Grades 3 to 5 of Fisher's standardized classification 2001; MMN: mismatch negativity

MRI had been carried out over a mean time delay of 28 days; median of 10d, 1st quartile: 5d, 3rd quartile: 27d. Image analysis revealed highly disparate lesion locations, and the number of diffuse axonal lesions varied considerably from one individual to the next.

Early electrophysiological examinations (EAEP and AEPml), N100 waves and MMN had been carried out in the 18 patients, while P300 waves had been researched in 13 patients. Mean delay before AEP was 9 days, the median was 7d; 1st quartile: 3d, 3rd quartile: 12d.

Patient outcome assessment was carried out two to four years after the trauma and is reported in Tables 1a and 1b.

A characteristic depressive syndrome was detected in 2 out of the 12 patients surveyed by means of the Beck Depression Inventory.

The NRS Scale was applied with regard to 12 patients. Complaints on memory were the most frequent; they were reported in 11 out of the 12 patients interrogated. Nine patients complained about an attention deficit; more specifically, they reported difficulties in conceptual organization, planning ahead, mental flexibility and taking initiatives. Nine patients complained of mental fatigability. Anxiety, somatic preoccupations and irritability were reported in 8 out of the 12 patients, while depressive moods were described in 3 of them.

The QOLBI quality of life questionnaire was used with regard to 12 patients. The mean "satisfaction" score was 64%. The most frequently reported sources of dissatisfaction were:

- intellectual, with a majority of complaints pertaining to memory and attention capacities;
- psychological and social, with lessened capacity to express and control emotions and problems communicating with friends and family;

- personal, especially concerning difficulty accepting the sequelae of the accident and a new identity, with the impression of having enjoyed little or no self-fulfillment since the accident. For the 14 persons accompanying the patients and with whom the QOLBI questionnaire was used, satisfaction with quality of life was estimated at 60%.

The matrimonial and conjugal situation of the patients had not greatly changed following the brain injury; before the traumatic event, 13 patients were single and 5 were married, while after the traumatic event, 12 patients were single, 5 were married, 1 married subsequent to the accident, and 1 married patient died.

From a professional standpoint, 9 patients (53%) presented with BI sequelae incompatible with occupational activity in an ordinary environment; 2 of them were adapting to a protected environment and the 7 others were disabled. Two patients had resumed full-time employment after having engaged in "therapeutic" part-time work over a two-year period. One of them managed to recover full-time employment as a qualified heritage officer in civil service and benefited from flexible scheduling. The other had to change jobs after having been dismissed unwillingly from a position as human resources manager in a factory. The reasons put forward involved difficulties in task organization and impulsiveness during everyday work activities. New employment on a temporary basis was found for this person as a human resources adviser in municipal administration. Five patients had resumed their studies following a delay lasting 2 to 4 years. One of them was retired at the time of the brain injury.

The explanatory variables presenting the most significant correlations with regard to outcome parameters were duration of coma and duration of post-traumatic amnesia (Tables 2a and 2b).

As regards to the imaging data, number of diffuse axonal lesions or levels of dependence or types of long-term neuropsychological sequelae were not correlated or were correlated in ways that were contrary to expectations (between total DAL number and the attendant FIM, GOS and QOLBI). Paradoxically enough, the patient with highest number of diffuse axonal lesions ( $n = 40$ ) managed to resume his studies and obtain a baccalaureate with honours, albeit with the right to take a third more time than a non-disabled examinee. And as for the three patients presenting with the lowest number of diffuse axonal lesions, they still had severe neurological impairment, with scores equal to III on the GOS. Total DAL number was not correlated with the neuropsychological attention and memory tests.

More specifically, the presence of a frontal or a parietal lesion was not correlated with attention deficit severity as assessed by the TEA battery (Table 3). Out of the 7 patients having undergone that evaluation, four presented with at least one set of "pathological" results; in 3 of them, there existed a frontal and/or parietal lesion. Only one patient had no lesion of the frontal-parietal network, but there existed a lesion of the basal ganglion and the right caudate nucleus. As regards to the 3 patients presenting with a normal TEA battery, frontal lesions were found in two of them, and a frontal and parietal lesion in

Table 2a  
Correlations of initial quantitative data with outcome assessments.

	GCS <i>n</i> = 18	SBI <i>n</i> = 18	Total DAL <i>n</i> = 18	DAL T2* <i>n</i> = 18	Coma duration <i>n</i> = 18	PTA duration <i>n</i> = 18
FIM <i>n</i> = 17 [r (P)]	(0.21 (0.4))	(−0.07 (0.8))	(0.59 (0.01*))	(0.39 (0.1))	(−0.5 (0.04*))	(−0.68 (0.003*))
GOS <i>n</i> = 18 [r (P)]	(0.30 (0.2))	(−0.03 (0.8))	(0.6 (0.008*))	(0.28 (0.3))	(−0.54 (0.01*))	(−0.75 (0.003*))
QOLBI Patient <i>n</i> = 12 [r (P)]	(0.66 (0.2*))	(−0.15 (0.6))	(0.52 (0.1))	(0.26 (0.4))	(−0.36 (0.2))	(−0.76 (0.004*))
QOLBI Person accompanying <i>n</i> = 14 [r (P)]	(0.31 (0.3))	(0.12 (0.68))	(0.59 (0.02*))	(0.35 (0.2))	(−0.57 (0.03*))	(−0.73 (0.003*))
NRS <i>n</i> = 12 [r (P)]	(−0.22 (0.49))	(0.29 (0.36))	(−0.20 (0.5))	(−0.04 (0.9))	(0.51 (0.1))	(0.36 (0.2))
BECK <i>n</i> = 12 [r (P)]	(0.06 (0.84))	(−0.49 (0.11))	(0.07 (0.8))	(0.21 (0.5))	(0.03 (0.9))	(0.19 (0.5))
FAB <i>n</i> = 9 [r (P)]	(−0.27 (0.5))	(−0.10 (0.8))	(0.06 (0.8))	(−0.15 (0.7))	(−0.38 (0.4))	(−0.38 (0.9))
Attention test <i>n</i> = 8 [r (P)]	(0.3 (0.7))	(−1.2 (0.2))	(0.8 (0.5))	(−0.4 (0.6))	(−1.6 (0.1))	(−0.3 (0.7))
Memory test <i>n</i> = 8 [r (P)]	(1.3 (0.2))	(−1.2 (0.4))	(1 (0.3))	(0.3 (0.7))	(−1.3 (0.2))	(−1 (0.3))

Spearman test for correlations with MIF, GOS, QOLBI, NRS, Beck, BREF (*r*: test correlation index). Wilcoxon–Mann–Whitney test for correlations with the attention and memory tests (*z*: statistics: *z* test).

the third. The temporal lesions were not correlated with a mnemonic disorder evaluated by the MEB (mnemonic efficiency battery). Five patients out of the 7 presenting with a temporal lesion suffered from memory impairment with at least 4 pathological MEB results; for the other 2, the latter were normal. Only one patient with pathological MEB results did not present with a temporal lesion.

The FAB was not correlated with the presence of a frontal lesion.

Study of correlations between data from the initial electrophysiological evaluation and long-term outcome revealed a significant correlation between the N100 wave and the functional independence measure (FIM). None of the other

correlations between initial electrophysiology results and outcome were significant (Table 2b).

#### 1.4. Discussion

Given the relatively small dimensions of the sample, this preliminary work is essentially limited to interrogation of initial prognoses with regard to the neuropsychological and neuropsychiatric consequences corresponding to the complaints most frequently voiced by patients and their families’ years after the traumatic event [3,43].

In the present study, the majority of the patients who could be evaluated still suffered from memory impairment and

Table 2b  
Correlations of initial qualitative data with outcome assessments.

	EAEP <i>n</i> = 18 Normal = 17 Abnormal = 1	AEPml <i>n</i> = 18 Normal = 16 Abnormal = 2	N100 <i>n</i> = 18 Present = 15 Absent = 3	MMN <i>n</i> = 17 Present = 10 Absent = 7	P300 <i>n</i> = 13 Present = 5 Absent = 8
MIF <i>n</i> = 17 [r (P)]	(0.9 (0.3))	(1.6 (0.2))	(2.3 (0.022*))	(0.9 (0.3))	(0.9 (0.3))
GOS <i>n</i> = 18 [r (P)]	(−1.2 (0.2))	(1.3 (0.1))	(1.7 (0.1))	(0.7 (0.5))	(0.5 (0.6))
QOLBI Patient <i>n</i> = 12 [r (P)]	(−1.3 (0.2))	(1.1 (0.2))	(1.2 (0.2))	(0.5 (0.6))	(1.3 (0.2))
QOLBI person accompanying <i>n</i> = 14 [r (P)]	(−1.3 (0.2))	(1 (0.1))	(1.6 (0.1))	(0 (1))	(0 (1))
NRS <i>n</i> = 12 [r (P)]	(0 (1))	(−1.5 (0.1))	(−1.6 (0.1))	(−0.6 (0.5))	(−0.9 (0.4))
BECK <i>n</i> = 12 [r (P)]	(0.4 (0.5))	(−1.3 (0.2))	(−1.3 (0.2))	(−0.3 (0.7))	(0.4 (0.6))
FAB <i>n</i> = 9 [r (P)]	(0.5 (0.5))	(0.3 (0.7))	(0.3 (0.7))	(−0.9 (0.4))	(0 (1))

Wilcoxon–Mann–Whitney test for correlations with MIF, GOS, QOLBI, NRS, BECK, (statistics: *z* test).

Table 3  
Correlations between lesion location and cognitive disorders in the attention and memory tests.

	Frontal lesions	Parietal lesions	Temporal lesions
FAB	Chi <sup>2</sup> = 0.03	Chi <sup>2</sup> = 0.09	Chi <sup>2</sup> = 1.3
n = 9	P = 0.5	P = 0.5	P = 0.3
Attention test	Chi <sup>2</sup> = 1.6	Chi <sup>2</sup> = 0.035	Chi <sup>2</sup> = 0.68
n = 7	P = 0.2	P = 0.8	P = 0.4
Memory test	Chi <sup>2</sup> = 0.88	Chi <sup>2</sup> = 0.17	Chi <sup>2</sup> = 0.38
n = 8	P = 0.3	P = 0.7	P = 0.5

attentional difficulties, were present in 75 and 33% respectively. While dysexecutive syndrome was apparently less frequent, it was probably underestimated in the tests taken, especially the FAB.

The originality of our study consisted of researching possible correlation between on the one hand, the many clinical, radiological and neurophysiologic parameters available during the acute phase and, on the other hand, long-term outcomes, particularly those involving cognition, dysthymia and quality of life.

Study of correlations confirmed the prognostic value of coma and post-traumatic amnesia duration with regard to long-term cognitive and functional sequelae [44].

From a neuroradiological standpoint, the pejorative prognostic value of brain stem lesions is well-known, particularly when the lesions are bilateral [45]. However, and contrarily to the study published by Firshing et al. in 1998 [23], our study showed that a pejorative outcome cannot be assumed simply on account of bilateral brain stem lesions; some patients with the latter were able to recover. A more nuanced study of the anatomo-functional correlation associating with injury to the brain stem is necessary and would necessitate thorough analysis of the lesions by an experienced radiologist.

Other studies have established correlations between the depth of lesions in the brain parenchyma, particularly the basal ganglia, and the gravity of later disability [46,47]. Moreover, several studies have underscored a correlation between loss of brain volume as assessed by MRI and severity of the brain injury [48,49].

Given the involvement of the temporal regions in memory and of the frontal regions in executive functions, we sought out reciprocal correlations between damage to these anatomical structures and deficits in the corresponding cognitive functions. All but one of the patients with a frontal-parietal lesion was presented with an attention deficit in at least one of the TEA tests. While one patient presented with an attention deficit without frontal lesion, there existed a lesion of the basal ganglion and the right caudate nucleus, and it has been demonstrated that the basal ganglia also assume a key role in the executive functions [50,51]. Similarly, all but two of the patients with a temporal lesion suffered from mnemonic impairment and had at least 4 pathological test results in the memory assessment battery. The patient without a temporal lesion presented with pathological results in the memory efficiency battery (MEB).

The clinical and functional consequences of diffuse axonal lesions (DAL) remain a debated subject. Lagares et al., en 2009 [52] showed that DAL depth is correlated with severity of the coma. A correlation has also been observed between the number of DALs observed in MRI and outcome in terms of the GOS [49,53]. The ischemic nature of these lesions appears to have pejorative prognostic value with regard to hemorrhagic DALs [54]. On the other hand, the prognostic values of DALs with regard to cognitive disorders remain to be defined. In our study, we did not find any correlation between number of DALs and severity of mnemonic or dysexecutive impairments long after the traumatic event. It may be the case that the MRI sequences used for detection of DALs were lacking in sensitivity and influenced the results observed in our study. Moreover, the MRIs were carried out at various time intervals, in some cases, several weeks after the traumatic event, and the delay may have diminished the sensitivity of the diffusion sequences in detection of some axonal lesions. Use of sequences, such as susceptibility-weighted imaging (SWI) that display greater sensitivity to the microbleeding associated with DALs may facilitate detection of microlesions in strategic regions like the association areas, the “deep” areas (hypothalamic-pituitary region) and the commissural fibers (fornix fibers, anterior and posterior forceps) that may fail to be perceived in standard T2\* sequences [32]. As for the sequences of diffusion tensor imaging (DTI), they allow detection the lesions of the white matter fibers that are neither visible in standard sequences nor associated with axonal lesions; as a result, they can enhance analysis of the correlations between post-traumatic lesions and cognitive disorders [52,55] and prediction of these types of correlations in patients suffering from brain injury of moderate severity [56]. And yet, in spite of these highly promising results, SWI and DTI sequences are not readily available for clinical practice. Use of these sequences necessitates the presence of staff with experience in re-reading data, and they may be difficult to carry out in the early phases after the initial trauma due to the patient’s agitated condition, to artifacts from the material used in intensive care and to the need to have a high Field 3 Tesla machine ensuring high-quality images.

On an overall basis and in view of apprehending the cognitive sequelae, our results confirm the importance of a precise and quantified evaluation of brain imaging in terms of the location and nature of the lesions. Network functioning and brain plasticity must be taken into account so as to avoid overinterpreting the prognostic value of the imaging data. In our series, one noteworthy point is that the patient presenting with the largest number of DALs (40 lesions) recovered fully enough to earn a science baccalaureate just 2 years after the accident; this particular case underscores the multifactorial nature of the prognosis following brain injury; lesions alone are not necessarily of decisive importance.

From an electrophysiological standpoint, two patients in our study presented with bilateral abolition of middle-latency AEP. In both cases, there existed a brain stem lesion. Three years after the traumatic event, they were conscious but severely disabled. While bilateral AEPml abolition is consequently a

marker of evolution towards grave impairment, it is not necessarily associated with non-wakefulness in the BI patient, and this finding is in contradiction with observations in patients with non-traumatic comas [30,47].

As in several previous studies, we found a significant correlation between the N100 component and long-term outcomes [29,30]. In the present case, absence of the N100 wave was correlated with a less satisfactory degree of autonomy according to the Functional Independence Measure (FIM). However, it should be noted that in most of the subjects, only one significant correlation between the electrophysiological data and the outcomes was found. Study of cognitive potentials showed that among the 10 patients in whom MMN was present, none evolved towards a vegetative state. This result is in agreement with several preceding studies showing that MMN presence meant that the patient was in the process of awakening [28]. More recently, new protocols have been developed to study the electrophysiological response of the brain when the patient's first name is pronounced [57,58] or during "active" tasks in which the patient is asked to detect violations of the sequencing rules for standard and deviant stimuli [59]. The results confirm the interest of both imagery and electrophysiology as a complement to the clinical examination, while etiology of the coma should also be taken into account. The attendant tasks are relatively simple and may be carried out at bedside and repeated according to the patient's evolution.

### 1.5. Conclusion

In this study, there existed large-scale heterogeneity in the long-term clinical outcomes of the brain-injured patients. The differences pertained to the patient's state of health and social status before the traumatic event, age, presence of other comorbidities and the nature of the psychological profile: anxiety, phobias, addictions... The differences in etiologies and lesion mechanisms, the isolated or associated character of the extracerebral lesions and the existing or non-existing neurosurgical character of the lesions all need to be taken into account during prognostic assessment.

Years after the traumatic event, each situation becomes singular and unique given the nature of the impairments, the limits to activity, and the restrictions to participation with which the individual patient has got to cope. The family context and the overall environment are of increasingly essential importance. The biopsychosocial model of the disability becomes fully relevant as a means of understanding the actual consequences of the severe traumatic brain injury. It consequently appears that the individual prognosis involves multiple important determinants, each of which need to be taken into consideration at every stage of care and treatment.

### Disclosure of interest

The authors declare that they have no conflicts of interest in relation to this article.

## 2. Version française

### 2.1. Introduction

Le traumatisme crânien est un problème majeur de santé publique. En France, l'étude réalisée en Aquitaine retrouvait une incidence de 280/100 000 habitants [1]. Les résultats de cette enquête montrent qu'environ 9 % des patients victimes d'un traumatisme crânien conservent des séquelles graves [2]. Les séquelles cognitives et neurocomportementales font partie des séquelles les plus fréquentes à long terme [3]. Tous les secteurs cognitifs peuvent être altérés mais ce sont les troubles des fonctions exécutives et les déficiences mnésiques qui sont le plus souvent au premier plan [4]. Les troubles thymiques sont également très fréquents avec une prévalence du syndrome dépressif qui peut varier entre 25 et 40 % selon les études et le délai post-traumatique [5–8]. La prévalence du syndrome dépressif chez le patient traumatisé crânien est estimée 7,5 fois plus importante que celle de la population générale [9]. Ces troubles thymiques et comportementaux justifient un parcours de soins organisé jusqu'à la réinsertion socio-professionnelle [10,11].

Déterminer le pronostic à un stade précoce demeure un enjeu important pour les familles et l'orientation des patients. Néanmoins, dans l'état actuel des connaissances, aucun facteur pronostique isolé n'est suffisamment spécifique pour prévoir l'absence d'éveil et envisager des limitations de soins chez le patient TC [12]. Plusieurs paramètres cliniques et paracliniques, disponibles à la phase aiguë, ont montré leur intérêt pour prévoir l'éveil et la récupération fonctionnelle. Il s'agit notamment de l'état prémorbide [13], de l'âge [14], de la réactivité pupillaire [15], de la profondeur du coma évaluée par le score de coma de Glasgow, de la survenue d'agression cérébrale secondaires d'origine systémique (ACSOS) [16]. Un score d'évaluation pronostique probabiliste de la mortalité et d'une évolution défavorable associant les facteurs pronostiques cliniques et scannographiques a été établi par Hukkelhoven en 2005 [17]. Un âge supérieur à 65 ans, une abolition bilatérale de la réactivité pupillaire, une réponse motrice absente ou en extension, une hypoxie ou une hypotension artérielle, la présence d'une hémorragie sous-arachnoïdienne et un score évalué à III ou IV sur la classification scannographique de Marshall sont les indicateurs d'une évolution péjorative (décès ou handicap sévère) à 6 mois d'un traumatisme crânien sévère ou modéré. Les deux facteurs pronostiques majeurs lors de la période de reprise de conscience sont la durée du coma et la durée de l'amnésie post-traumatique (APT). La durée du coma est corrélée à la mortalité, l'atteinte neuropsychologique et l'adaptation psychosociale [18]. Brooks et al., [19] ont montré une relation entre la durée d'APT et la persistance de troubles cognitifs à long terme. Dans cette étude, il n'a pas été décelé de séquelle cognitive chez les patients qui présentaient une APT de moins de 2 semaines ; alors qu'il persistait des troubles cognitifs, notamment mnésiques chez les patients qui présentaient une APT supérieure à 3 mois. Au plan paraclinique, de nombreux travaux ont montré l'importance des données d'imagerie et notamment de l'IRM encéphalique



qui permet de préciser le bilan des lésions. Le nombre total de lésions visualisées sur l'IRM est corrélé au pronostic évalué par la Glasgow Outcome Scale trois mois après l'admission [20]. La localisation lésionnelle au niveau du corps calleux, de la partie dorso-latérale du tronc cérébral (pédoncules cérébraux et protubérance) est un facteur de mauvais pronostic de l'éveil et des séquelles fonctionnelles à 6 mois [21,22] ; de même que le caractère bilatéral des lésions [23,24].

Les explorations neurophysiologiques permettent une évaluation pronostique d'un éveil de coma. Les potentiels évoqués auditifs (PEA) et somesthésiques (PES) permettent d'étudier l'état fonctionnel des voies sensorielles à différents niveaux d'intégration du nerf périphérique au cortex. L'abolition ou la diminution d'amplitudes des PEA précoces (PEAp) traduit une atteinte du tronc cérébral et constitue un facteur de mauvais pronostic alors que la présence des PEAp confère une faible valeur pronostique [25]. Les potentiels évoqués de latence moyenne évaluent les voies sensorielles jusqu'au cortex primaire. La valeur pronostique a surtout été étudiée pour les potentiels évoqués somesthésiques et auditifs. L'absence bilatérale des composantes corticales primaires des PES (N20) est fortement corrélée à une mauvaise évolution (absence d'éveil ou déficit sévère) alors que la présence d'une réponse corticale primaire est en faveur d'une évolution favorable [26]. Une valeur pronostique identique a été retrouvée pour les composantes corticales primaires (Na et Pa) des PEA de latence moyenne (PEAlm) [27]. Les potentiels évoqués tardifs et cognitifs (N100, Mismatch negativity, MMN, et P300) sont le reflet d'un traitement élaboré de l'information correspondant à l'activation de régions corticales associatives. La valeur pronostique de ces composantes a surtout été étudiée dans la modalité auditive. Leur présence signifie que le patient est dans le processus d'éveil mais ne préjuge pas du devenir fonctionnel [25].

À ce jour, aucun paramètre clinique ou paraclinique isolé ne permet de prévoir l'évolution en termes de déficiences neuropsychologiques, comportementales et affectives, qui conditionnent pourtant l'autonomie des patients et leur réinsertion socio-professionnelle.

Notre étude a pour objectif principal de rechercher des corrélations entre le niveau de gravité du traumatisme crânien établi à la phase initiale du coma et la sévérité des séquelles neuropsychologiques et neuropsychiatriques des patients à distance du traumatisme crânien. Par ailleurs, nous avons cherché à étudier les relations entre la localisation lésionnelle et l'atteinte neuropsychologique.

## 2.2. Méthodologie

Entre 1997 et 2010, les données cliniques et électrophysiologiques de tous les patients avec score de coma de Glasgow inférieur ou égal à 8 admis dans l'unité de réanimation neurologique ont été recueillies de façon standardisée afin d'évaluer la valeur pronostique de plusieurs données cliniques et électrophysiologiques [28–30]. L'étude actuelle est une étude descriptive et monocentrique basée sur cette cohorte. Pour être inclus, les patients devaient avoir présenté entre le mois de janvier 2007 et le mois de juillet 2008 un traumatisme crânien

grave défini par un score de coma de Glasgow inférieur ou égal à 8 lors de la prise en charge initiale ou dans les 48 heures suivant le traumatisme. Les patients devaient avoir plus de 16 ans et le bilan initial devait comprendre une évaluation neurophysiologique et une IRM encéphalique. Ils devaient avoir été hospitalisés dans un service de médecine physique et de réadaptation dans les suites. Les patients répondant à ces critères ont été extraits de la cohorte pour évaluer la valeur pronostique des potentiels évoqués.

Le devenir des patients a été évalué deux à quatre ans après le traumatisme crânien ; au cours des années 2010 et 2011. L'analyse clinique, comportementale, le bilan neuropsychologique, ainsi que l'interrogatoire des familles ont été effectués au cours d'une consultation médicale de suivi dans le cadre du parcours de soin. Si la présence du patient était impossible, une consultation téléphonique a été effectuée.

Une analyse rétrospective du pronostic a été réalisée à partir des données recueillies à la phase initiale.

Considération éthique : il s'agit d'une étude observationnelle ne modifiant pas la prise en charge des patients et en accord avec la loi Française, ce type d'étude non interventionnelle ne nécessite pas l'approbation d'un comité d'éthique. Tous les patients conscients ont donné leur consentement éclairé pour participer à l'étude et pour l'utilisation des données. En cas de trouble de la communication ne permettant pas un consentement éclairé, celui-ci a été donné par le représentant du patient.

### 2.2.1. Recueil et analyse des données

*2.2.1.1. Variables explicatives (facteurs pronostiques initiaux).* Les variables étudiées comprenaient le sexe, l'âge, le score de coma de Glasgow initial, l'état pupillaire, le nombre d'ACSOS, la durée du coma, la durée de l'amnésie post-traumatique. Afin d'éviter un facteur de confusion relatif aux traitements sédatifs des patients sous intubation, le score de coma de Glasgow pris en compte était celui établi lors de la prise en charge par le SAMU ; même si celui-ci était supérieur à 8. L'état pupillaire était qualifié d'aréactif lorsqu'au moins une pupille n'était pas réactive. Plusieurs ACSOS ont été recherchées de façon systématique : hypotension artérielle systolique inférieure à 90 mmHg ; hypoxie définie par une saturation en oxygène inférieure à 90 % ; anémie aiguë avec un taux d'hématocrite inférieur à 26 %. Le nombre d'ACSOS survenues au cours de la première semaine a été calculé.

La durée du coma était définie par le délai entre le TC et l'apparition d'une réponse motrice aux ordres simples. La durée de l'amnésie post-traumatique était définie par le délai entre le TC et la reprise d'une fixation mnésique, évaluée de façon rétrospective à partir des données disponibles dans le dossier médical, par l'interrogatoire du patient et de son entourage. Celle-ci est renseignée en nombre de jours et un seuil maximal à 90j a été établi pour les patients présentant un trouble de conscience persistant [19].

L'évaluation neuroradiologique comprenait le score de Marshall sur le scanner réalisé à la période initiale [22] et une analyse en IRM sur les séquences axiales T1, T2, T2 Flair, T2 écho de gradient (T2\*), diffusion et sur la séquence sagittale

T1. Lorsque plusieurs IRM ont été réalisés chez le même patient, l'IRM la plus précoce a été analysée. Les critères lésionnels retenus étaient la présence d'une hydrocéphalie, le nombre de lésions axonales diffuses (LAD) total (toutes séquences confondues) et en T2\* (LAD hémorragiques). Pour chaque patient, une analyse de la localisation des lésions a été réalisée par un neuroradiologue, ne connaissant pas le devenir des patients. Les régions anatomiques suivantes ont été analysées de façon systématique : lame tectale, mésencéphale, protubérance, bulbe, thalami, noyaux lenticulaires, corps calleux, lobes temporaux, frontaux, pariétaux et occipitaux.

Le bilan électrophysiologique comprenait un enregistrement des potentiels évoqués auditifs précoces (PEAp), de latences moyennes (PEAlm), tardifs et cognitifs avec l'onde N100 et la MMN. La présence de la composante P300 attentionnelle était précisée lorsque celle-ci a été recherchée. La classification a été effectuée à partir des graduations standardisées utilisées pour les potentiels évoqués du tronc cérébral et de latences moyennes [31]. De façon à simplifier les analyses, la classification utilisée était binomiale : pour les potentiels évoqués auditifs précoces, les grades 1 (normal) et 2 (augmentation de la latence entre les pics I et V sans diminution d'amplitude) ont été classés dans la catégorie « normal » ; les grades 3 (amplitude du ratio V/I < 0,5), 4 (pic IV ou V non détecté) et 5 (seul le pic I est présent) dans la catégorie « anormal ». Pour les potentiels auditifs de latences moyennes, la catégorie « normal » correspondait à la présence de l'onde Na et Pa de façon uni- ou bilatérale ; la catégorie « anormal » était définie par l'abolition de l'onde Pa de façon bilatérale. Les potentiels évoqués tardifs N100, MMN et P300 étaient considérés comme présents lorsqu'une réponse ou une ébauche de réponse était retrouvée. En cas d'asymétrie entre les deux hémisphères, la meilleure réponse était retenue.

*2.2.1.2. Variables à expliquer (données recueillies entre 2 et 4 ans après le TC).* Pour chaque patient, une évaluation standardisée des déficiences cognitives et neurocomportementales a été réalisée. Le bilan neuropsychologique comprenait une évaluation de la mémoire avec la batterie d'efficacité mnésique (BEM) de Signoret [32] version courte de 84 épreuves regroupées en 7 catégories selon le type d'atteinte mnésique. Pour chaque catégorie, si le score normalisé était supérieur à 1,6 écarts-types, il était considéré comme pathologique et comptabilisait un point. Le score total pouvait donc varier de 0 (absence de déficit mnésique) à 7 (amnésie totale). Pour évaluer les capacités attentionnelles, quatre épreuves de la batterie TEA (test d'évaluation de l'attention) [33] ont été effectuées : le test d'alerte phasique, le test de mémoire de travail, l'épreuve du Go No-Go, le test de flexibilité. Chaque épreuve était considérée comme pathologique si elle n'était pas réalisée ou si le score T de la médiane des temps de réaction, des erreurs et/ou des omissions était inférieur à 30 ; correspondant à -2 écarts-types par rapport à la médiane. Une épreuve pathologique comptabilisait un point ; le score total était donc sur 4. L'existence d'un syndrome frontal était recherchée avec la batterie rapide d'efficacité frontale (BREF) de Dubois et al., [34] avec un seuil pathologique inférieur ou égal à 15. Une évaluation plus globale a été effectuée en utilisant l'échelle

neurocomportementale révisée, NRS-r comportant 29 items [35,36]. La recherche d'un syndrome dépressif par l'inventaire de dépression de Beck [37,38] était effectuée. Un syndrome dépressif était retenu si le score sur l'inventaire de Beck était supérieur ou égal à 20.

L'évaluation des limitations d'activité a été effectuée par le même médecin lors de l'examen clinique ou de l'interrogatoire du devenir en utilisant le Glasgow Outcome Scale (GOS) [39] : GOS V, bonne récupération ; GOS IV, incapacité modérée ; GOS III, incapacité sévère ; GOS II, état végétatif ; GOS I, décès ; et la mesure de l'indépendance fonctionnelle [40]. La participation sociale du patient a été évaluée en recherchant son lieu de vie, son statut marital et professionnel. Le questionnaire QOLBI [41,42] a permis d'évaluer la qualité de vie du patient estimée par le patient lui-même et par son accompagnant. Le score obtenu sur un total de 350 points (satisfaction maximale) a été rapporté en pourcentage pour l'analyse statistique.

*2.2.1.3. Analyse des données.* Une analyse statistique descriptive a été effectuée pour chaque variable. Une analyse de deuxième niveau a été réalisée pour rechercher des corrélations entre variables explicatives et à expliquer. Les corrélations ont été étudiées pour les variables explicatives cliniques (GCS, nombre d'ACSOS, durée du coma et de l'amnésie post-traumatique) et pour les variables explicatives paracliniques, électrophysiologiques et radiologiques (nombre de lésions axonales diffuses totales et hémorragiques à l'IRM). Ces éléments ont été corrélés aux données de l'évolution à long terme (GOS, MIF, NRS, QOLBI, évaluation des fonctions attentionnelles et mnésiques et de la dépression). Pour les variables quantitatives, le coefficient de corrélation de rang de Spearman a été calculé. Pour effectuer des corrélations avec les données à expliquer qualitatives, un test de rang de type Wilcoxon–Mann–Whitney a été utilisé. Lorsque les données explicatives et à expliquer étaient binaires, un test de  $\chi^2$  a été effectué.

En outre, nous avons recherché si certaines régions cérébrales étaient plus spécifiquement lésées selon la nature des troubles cognitifs : recherche d'une lésion temporale chez les patients ayant un trouble mnésique ; recherche d'une lésion frontale ou pariétale chez les patients ayant un trouble attentionnel. Les corrélations ont été spécifiquement recherchées et étudiées entre la localisation lésionnelle frontale, pariétale, temporale et les résultats des tests d'attention et de mémoire.

## 2.3. Résultats

### 2.3.1. Population

Parmi les 151 patients ayant été hospitalisés en réanimation neurologique pour un traumatisme crânien sévère de janvier 2007 à juillet 2008, 36 ont bénéficié d'une évaluation électrophysiologique ; 22 d'entre eux avaient également effectué une imagerie par IRM ; 2 de ces patients sont décédés au cours de la période sub-aiguë post-traumatique ; un patient a refusé de participer à l'étude ; un patient a été perdu de vue avant l'évaluation du devenir. Dix-huit patients répondaient donc aux critères d'inclusion. Douze patients ont pu être examinés à distance du traumatisme et huit d'entre eux ont

réalisé le bilan neuropsychologique. Parmi les 4 patients qui n'ont pas pu bénéficier de l'évaluation cognitive, un patient a refusé l'évaluation alors que les trois autres présentaient un trouble de conscience ou un handicap de communication trop important. Cinq patients ont été contactés par téléphone car ils n'ont pas pu être examinés en raison de l'éloignement géographique ou de l'impossibilité de déplacement. Un patient était décédé lors de l'évaluation à long terme.

La cause principale du traumatisme était un accident de la voie publique ( $n = 12$ , 67 %). Le TC était secondaire à une chute dans 5 cas (28 %) et dans un cas (6 %), il s'agissait d'une agression par un objet contondant.

Lors de la prise en charge initiale, sept patients (39 %) avaient un score de coma de Glasgow initial supérieur à 8 mais l'état de conscience s'était dégradé au cours des 48 premières heures suivant le traumatisme crânien. Huit patients (42 %) avaient au moins une pupille aréactive lors de la prise en charge initiale. Neuf patients avaient nécessité une prise en charge neurochirurgicale pour l'évacuation d'une lésion de masse (Tableaux 1a et 1b).

Les IRM avaient été réalisées dans un délai moyen de 28 jours ; médiane de 10j, 1<sup>er</sup> quartile : 5j, 3<sup>e</sup> quartile : 27j. L'analyse des données d'imagerie a montré une grande disparité quant à la localisation des lésions. Le nombre de lésions axonales diffuses était très variable entre les individus.

Les examens électrophysiologiques précoces (PEAp et PEAlm), l'onde N100 et la MMN avaient été effectués chez les 18 patients, alors que l'onde P300 avait été recherchée chez 13 patients. Le délai moyen des PEA était de 9 jours ; la médiane de 7j ; 1<sup>er</sup> quartile : 3j, 3<sup>e</sup> quartile : 12j.

L'évaluation du devenir réalisée entre deux et quatre ans après le traumatisme est rapportée dans les Tableaux 1a et 1b.

Un syndrome dépressif caractérisé a été dépisté chez 2 des 12 patients qui ont passé l'échelle de Beck.

Tableau 1a  
Résultats des variables quantitatives.

	<i>n</i>	Moy ± ET (min–max)
Âge	18	37,3 ± 19,3 (16–78)
GCS	18	6,8 ± 3,1 (3–14)
Nombre d'ACSOS	18	0,56 ± 0,9 (0–3)
Score Marshall TDM	18	3,1 ± 0,9 (2–4)
Nombre LAD total	18	7,5 ± 9,4 (0–40)
Nombre LAD T2*	18	5 ± 9,3 (0–40)
Durée coma (j)	18	25 ± 14,6 (9–60)
Durée APT (j)	18	66 ± 29,8 (15–90)
GOS	18	3,8 ± 1,1 (1–5)
MIF	17	87,4 ± 44 (20–126)
BREF	9	15,2 ± 2,3 (12–18)
Ech de Beck	12	11,9 ± 10 (1–30)
QOLBI pat	12	63,9 ± 22,2 (25–100)
QOLBI acc	14	60,2 ± 26,1 (19–100)
NRS	12	17 ± 12 (3–39)

GCS : Glasgow Coma Scale ; ACSOS : aggravation cérébrale systémique d'origine secondaire ; TDM : tomodensitométrie ; LAD : lésions axonales diffuses ; APT : amnésie post-traumatique ; GOS : Glasgow Outcome Scale ; MIF : mesure d'indépendance fonctionnelle ; BREF : batterie rapide d'évaluation frontale ; NRS : neurobehavioral rating scale ; QOLBI : quality of life after brain injury.

L'échelle NRS a été effectuée chez 12 patients. La plainte mnésique était la plus fréquente ; elle était rapportée chez 11 des 12 patients interrogés. Neuf patients se plaignaient d'un déficit attentionnel ; ils rapportaient notamment des difficultés d'organisation conceptuelle, de planification, de flexibilité mentale et de prise d'initiative. Neuf patients se plaignaient d'une fatigabilité mentale. L'anxiété, les préoccupations somatiques et l'irritabilité étaient rapportées chez 8 des 12 patients. L'humeur dépressive était rapportée chez 3 patients.

Le questionnaire de qualité de vie QOLBI a été effectué chez 12 patients. La qualité de vie était en moyenne évaluée à 64 % de satisfaction. Les insatisfactions les plus fréquemment évoquées étaient d'ordre :

- intellectuel, avec une plainte majoritaire sur les capacités attentionnelles et mnésiques ;
- psychologiques et sociale, avec une diminution des capacités à exprimer et contrôler les émotions et une difficulté de communication avec l'entourage ;
- personnel avec notamment une difficulté à accepter les séquelles de l'accident et la nouvelle identité, et une impression d'avoir peu de réalisation personnelle depuis l'accident. Pour les 14 accompagnants, chez qui le questionnaire QOLBI a pu être effectué, la qualité de vie était estimée à 60 % de satisfaction.

La situation matrimoniale et conjugale a peu évolué dans les suites du traumatisme crânien : avant le traumatisme, 13 patients étaient célibataires ; 5 étaient mariés alors qu'après le traumatisme, 12 patients étaient célibataires, 5 étaient mariés, un s'est marié après l'accident, un patient marié était décédé.

Tableau 1b  
Résultats des variables qualitatives.

	<i>n</i>	Présents/ Normaux	Absents/ Anormaux
Réactivité bi-pupillaire [ <i>n</i> (%)]	18	17 (94)	1 (6)
Score de Marshall	18	9 (50)	9 (50)
Lésions de masse chirurgicale > 25cc [ <i>n</i> (%)]			
Lésion tronc cérébral [ <i>n</i> (%)]	18	8 (44)	10 (56)
Lésions TC bilatérales [ <i>n</i> (%)]	18	4 (22)	14 (78)
Lésions diencéphaliques [ <i>n</i> (%)]	18	11 (61)	7 (39)
Lésions du corps calleux [ <i>n</i> (%)]	18	11 (61)	7 (39)
Lésions du cortex temporal [ <i>n</i> (%)]	18	16 (89)	2 (11)
Lésions du cortex frontal [ <i>n</i> (%)]	18	14 (78)	4 (22)
Lésions du cortex pariétal [ <i>n</i> (%)]	18	9 (50)	9 (50)
Lésions du cortex occipital [ <i>n</i> (%)]	18	5 (28)	13 (72)
PEAp (norm/anorm) [ <i>n</i> (%)]	18	17 (94)	1 (6)
PEAlm (norm/anorm) [ <i>n</i> (%)]	18	16 (89)	2 (11)
Onde N100 [ <i>n</i> (%)]	18	15 (83)	3 (17)
MMN [ <i>n</i> (%)]	17	10 (59)	7 (41)
Onde P300 [ <i>n</i> (%)]	13	5 (38)	8 (62)
Test attention (norm/anorm)	8	3	5
Test mémoire (norm/anorm)	8	2	6

PEA : potentiels évoqués auditifs, tronc cérébral et de latence moyenne ; PEAtc et PEAlm : normaux : grade 1 et 2 ; anormaux : grades 3 à 5 de la classification standardisée de Fisher 2001 ; MMN : mismatch negativity.

Au plan professionnel, 9 patients (53 %) présentaient des séquelles du TC incompatibles avec une reprise professionnelle en milieu ordinaire ; parmi ces patients, 2 étaient en cours d'intégration d'un emploi en milieu protégé, les 7 autres étaient en invalidité. Deux patients avaient repris un emploi à temps complet après avoir effectué un travail à mi-temps thérapeutique pendant une période de deux ans. L'un a pu reprendre son emploi antérieur à temps complet comme agent qualifié du patrimoine dans la fonction publique avec un aménagement des horaires. L'autre a dû changer d'emploi après avoir été licencié contre son grès du poste de responsable des ressources humaines dans une usine. Les raisons avancées étaient des difficultés d'organisation des tâches ainsi qu'une impulsivité dans le travail quotidien. Une reprise d'emploi en contrat à durée déterminée a été possible en tant que chargé de mission dans les ressources humaines d'une municipalité. Cinq patients ont repris les études, avec un retard de 2 à 4 ans. Un patient était à la retraite au moment du traumatisme crânien.

Les variables explicatives qui présentaient les corrélations les plus significatives avec les paramètres évolutifs étaient la durée du coma et la durée de l'amnésie post-traumatique (Tableaux 2a et 2b).

Concernant les données d'imagerie, le nombre de lésions axonales diffuses et le niveau de dépendance ou le type de séquelle neuropsychologique à long terme n'étaient pas corrélés ou l'étaient dans le sens contraire à celui attendu (entre le nombre de LAD totales et la MIF, la GOS, le QOLBI accompagnant). Le patient dont le nombre de LAD était le plus élevé ( $n = 40$ ) a pu reprendre des études et a réussi le baccalauréat avec mention, avec un droit au tiers temps lors de l'épreuve. Les trois patients qui présentaient le plus faible nombre de lésions axonales diffuses conservaient un handicap neurologique sévère avec un score égal à III sur la GOS. Le

nombre total de LAD n'était pas corrélé avec les épreuves neuropsychologiques attentionnelles et de mémoire.

De façon plus spécifique, la présence d'une lésion frontale ou d'une lésion pariétale n'était pas corrélée avec la sévérité du déficit attentionnel évalué par la batterie TEA (Tableau 3). Sur les 7 patients qui ont été évalués avec la batterie TEA, quatre présentaient au moins une épreuve pathologique. Il existait une lésion frontale et/ou pariétale chez 3 des 4 patients. Un seul patient n'avait pas de lésion du réseau fronto-pariétal, mais il existait une lésion du noyau lenticulaire et du noyau caudé à droite. Parmi les 3 patients qui présentaient une batterie TEA normale, il a été retrouvé des lésions frontales chez 2 d'entre eux et une lésion frontale et pariétale chez le troisième. Les lésions temporales n'étaient pas corrélées avec un trouble mnésique évalué par la BEM. Cinq patients sur les 7 qui présentaient une lésion temporale souffraient d'une atteinte mnésique avec au moins 4 tests pathologiques sur la BEM ; la BEM était normale pour les 2 autres. Un seul patient avec un test pathologique sur la BEM ne présentait pas de lésion temporale.

La BREF n'était pas corrélée à la présence d'une lésion frontale.

L'étude des corrélations entre les données du bilan électrophysiologique initial et le devenir à long terme révélait une corrélation significative de l'onde N100 avec la MIF. Toutes les autres corrélations entre les données électrophysiologiques et du devenir n'étaient pas significatives (Tableau 2b).

#### 2.4. Discussion

Ce travail préliminaire, en raison de la taille relativement modeste de l'échantillon, pose la question du pronostic par rapport aux conséquences neuropsychologiques et neuropsychiatriques qui correspondent aux plaintes les plus fréquentes du patient et de sa famille à distance du traumatisme [3,43].

Tableau 2a  
Corrélations des données initiales quantitatives aux évaluations du devenir.

	GCS $n = 18$	ACSOS $n = 18$	LAD totales $n = 18$	LAD T2* $n = 18$	Durée coma $n = 18$	Durée APT $n = 18$
MIF $n = 17$ [r (p)]	(0,21 (0,4))	(-0,07 (0,8))	(0,59 (0,01*))	(0,39 (0,1))	(-0,5 (0,04*))	(-0,68 (0,003*))
GOS $n = 18$ [r (p)]	(0,30 (0,2))	(-0,03 (0,8))	(0,6 (0,008*))	(0,28 (0,3))	(-0,54 (0,01*))	(-0,75 (0,003*))
QOLBI Pat $n = 12$ [r (p)]	(0,66 (0,02*))	(-0,15 (0,6))	(0,52 (0,1))	(0,26 (0,4))	(-0,36 (0,2))	(-0,76 (0,004*))
QOLBI Acc $n = 14$ [r (p)]	(0,31 (0,3))	(0,12 (0,68))	(0,59 (0,02*))	(0,35 (0,2))	(-0,57 (0,03*))	(-0,73 (0,003*))
NRS $n = 12$ [r (p)]	(-0,22 (0,49))	(0,29 (0,36))	(-0,20 (0,5))	(-0,04 (0,9))	(0,51 (0,1))	(0,36 (0,2))
BECK $n = 12$ [r (p)]	(0,06 (0,84))	(-0,49 (0,11))	(0,07 (0,8))	(0,21 (0,5))	(0,03 (0,9))	(0,19 (0,5))
BREF $n = 9$ [r (p)]	(-0,27 (0,5))	(-0,10 (0,8))	(0,06 (0,8))	(-0,15 (0,7))	(-0,38 (0,4))	(-0,38 (0,9))
Test attention $n = 8$ [r (p)]	(0,3 (0,7))	(-1,2 (0,2))	(0,8 (0,5))	(-0,4 (0,6))	(-1,6 (0,1))	(-0,3 (0,7))
Test mémoire $n = 8$ [r (p)]	(1,3 (0,2))	(-1,2 (0,4))	(1 (0,3))	(0,3 (0,7))	(-1,3 (0,2))	(-1 (0,3))

Test de Spearman pour les corrélations avec MIF, GOS, QOLBI, NRS, Beck, BREF ( $r$  : indice de corrélation du test). Test de Wilcoxon–Mann–Whitney pour les corrélations avec les test attention et mémoire ( $z$  : statistique du test).

Tableau 2b  
Corrélations des données initiales qualitatives aux évaluations du devenir.

	PEAp <i>n</i> = 18 Normaux : 17 Anormaux : 1	PEAlm <i>n</i> = 18 Normaux : 16 Anormaux : 2	N100 <i>n</i> = 18 Présents : 15 Absents : 3	MMN <i>n</i> = 17 Présent : 10 Absents : 7	P300 <i>n</i> = 13 Présents : 5 Absents : 8
MIF <i>n</i> = 17 [r ( <i>p</i> )]	(0,9 (0,3))	(1,6 (0,2))	(2,3 (0,022*))	(0,9 (0,3))	(0,9 (0,3))
GOS <i>n</i> = 18 [r ( <i>p</i> )]	(−1,2 (0,2))	(1,3 (0,1))	(1,7 (0,1))	(0,7 (0,5))	(0,5 (0,6))
QOLBI Pat <i>n</i> = 12 [r ( <i>p</i> )]	(−1,3 (0,2))	(1,1 (0,2))	(1,2 (0,2))	(0,5 (0,6))	(1,3 (0,2))
QOLBI Acc <i>n</i> = 14 [r ( <i>p</i> )]	(−1,3 (0,2))	(1 (0,1))	(1,6 (0,1))	(0 (1))	(0 (1))
NRS <i>n</i> = 12 [r ( <i>p</i> )]	(0 (1))	(−1,5 (0,1))	(−1,6 (0,1))	(−0,6 (0,5))	(−0,9 (0,4))
BECK <i>n</i> = 12 [r ( <i>p</i> )]	(0,4 (0,5))	(−1,3 (0,2))	(−1,3 (0,2))	(−0,3 (0,7))	(0,4 (0,6))
BREF <i>n</i> = 9 [r ( <i>p</i> )]	(0,5 (0,5))	(0,3 (0,7))	(0,3 (0,7))	(−0,9 (0,4))	(0 (1))

Test de Wilcoxon–Mann-Whitney pour les corrélations avec la MIF, GOS, QOLBI, NRS, BECK, BREF (*z* : statistique du test).

Dans la présente étude, la majorité des patients accessibles à une évaluation conservait des troubles mnésiques et des fonctions attentionnelles (présents chez respectivement 75 et 63 % des patients). La fréquence du syndrome dysexécutif apparaissait moindre mais elle était probablement sous-estimée par les tests réalisés et notamment la BREF.

L'originalité de notre étude était de rechercher l'existence de corrélats entre de nombreux paramètres cliniques, radiologiques et neurophysiologiques disponibles à la phase aiguë et le devenir à long terme intégrant notamment les dimensions cognitives, dysthymiques et de qualité de vie.

L'étude de corrélations a confirmé la valeur pronostique de la durée du coma et de la durée de l'amnésie post-traumatique vis-à-vis des séquelles cognitives et fonctionnelles à long terme [44].

Au plan neuroradiologique, la valeur pronostique péjorative des lésions du tronc cérébral est bien connue, particulièrement lorsque les lésions sont bilatérales [45]. Toutefois, contrairement à l'étude publiée par Firshing et al., en 1998 [23], notre étude a montré qu'une évolution péjorative ne peut être affirmée devant la seule existence de lésions bilatérales du tronc cérébral ; certains patients qui présentaient des lésions bilatérales du tronc cérébral ont bien récupéré. Une étude plus fine des corrélats anatomo-fonctionnels liés à l'atteinte du tronc cérébral est nécessaire et justifie une analyse fine des lésions par un radiologue expérimenté.

Tableau 3  
Corrélations entre la localisation lésionnelle et les troubles cognitifs sur les tests d'attention et de mémoire.

	Lésions frontales	Lésions pariétales	Lésions temporales
BREF <i>n</i> = 9	Chi <sup>2</sup> = 0,03 <i>p</i> = 0,5	Chi <sup>2</sup> = 0,09 <i>p</i> = 0,5	Chi <sup>2</sup> = 1,3 <i>p</i> = 0,3
Test attention <i>n</i> = 7	Chi <sup>2</sup> = 1,6 <i>p</i> = 0,2	Chi <sup>2</sup> = 0,035 <i>p</i> = 0,8	Chi <sup>2</sup> = 0,68 <i>p</i> = 0,4
Test mémoire <i>n</i> = 8	Chi <sup>2</sup> = 0,88 <i>p</i> = 0,3	Chi <sup>2</sup> = 0,17 <i>p</i> = 0,7	Chi <sup>2</sup> = 0,38 <i>p</i> = 0,5

D'autres études ont établi des corrélations entre la profondeur des lésions au sein du parenchyme cérébral, et notamment des noyaux gris centraux, et la gravité du handicap séquellaire [46,47]. Par ailleurs, plusieurs études ont mis en évidence une corrélation entre la perte de volume cérébral évalué sur l'IRM et la sévérité du traumatisme crânien [48,49].

Compte tenu de l'implication des régions temporales dans la mémoire et des régions frontales dans les fonctions exécutives, nous avons recherché des corrélations réciproques entre l'atteinte de ces structures anatomiques et les déficits de ces fonctions cognitives. À l'exception d'un patient, tous les patients ayant une lésion fronto-pariétale présentaient un déficit attentionnel sur au moins l'une des épreuves de la TEA. Un patient présentait un déficit attentionnel sans lésion frontale, mais il existait une lésion du noyau lenticulaire et du noyau caudé à droite. Or, il est maintenant démontré que les noyaux gris centraux jouent également un rôle important dans les fonctions exécutives [50,51]. De même, à l'exception de deux patients, tous les patients ayant une lésion temporale souffraient de troubles mnésiques avec au moins 4 tests pathologiques sur la batterie d'évaluation mnésique. Un patient n'ayant pas de lésion temporale présentait un test pathologique sur la BEM.

La question des conséquences cliniques et fonctionnelles des lésions axonales diffuses est toujours débattue. Lagares et al., en 2009 [52] ont montré que la profondeur des lésions axonales diffuses est corrélée à la sévérité du coma. Une corrélation a également été rapportée entre le nombre de lésions axonales diffuses observées en IRM et l'évolution en termes de GOS [49,53]. La nature ischémique des LAD semble avoir une valeur pronostique péjorative par rapport aux LAD hémorragiques [54]. En revanche, la valeur pronostique des LAD vis-à-vis des troubles cognitifs reste à définir. Dans notre étude, il n'a pas été retrouvé de corrélation entre le nombre de LAD et la sévérité des troubles mnésiques ou dysexécutifs à distance du traumatisme. Il est possible que les séquences IRM utilisées pour détecter les LAD manquaient de sensibilité et ont influencé les résultats observés dans notre étude. De plus, les

IRM ont été réalisées avec des délais assez variables (parfois plusieurs semaines) par rapport au traumatisme ; ce qui peut diminuer la sensibilité des séquences de diffusion dans la détection de certaines lésions axonales. L'utilisation de séquences plus sensibles aux microsaignements associés aux LAD comme les séquences de susceptibilité magnétique (Susceptibility-Weighted Imaging ou SWI) peut permettre de dépister des microlésions dans des régions stratégiques telles que dans des aires associatives, les aires profondes (région hypothalamo-hypophysaire) et les fibres commissurales (fibres du fornix, forceps mineur et majeur) qui peuvent passer inaperçues sur des séquences standard T2\* [32]. Les séquences de tenseur de diffusion (Diffusion Tensor Imaging ou DTI) permettent de déceler les lésions des fibres de la substance blanche non visibles sur les séquences standard et non associées à des lésions axonales. Ceci peut permettre de mieux analyser les corrélations entre les lésions post-traumatiques et les troubles cognitifs [52,55] et de les prédire chez les patients atteints d'un traumatisme crânien de gravité moyenne [56]. Malgré ces résultats prometteurs, les séquences SWI et DTI ne sont pas disponibles facilement dans la pratique clinique. Elles nécessitent la présence de personnel expérimenté dans la relecture de données et elles peuvent être de réalisation difficile dans la phase précoce après le traumatisme initial en raison de l'agitation du patient, des artefacts dus au matériel de réanimation, de la nécessité de disposer d'une machine à haut champ 3 T pour obtenir des données de bonne qualité.

Globalement, ces résultats confirment l'importance d'une évaluation précise et quantifiée de l'imagerie cérébrale en termes de localisation et de nature des lésions pour appréhender les séquelles cognitives. Le fonctionnement en réseau et la plasticité cérébrale doivent être pris en compte pour ne pas surinterpréter la valeur pronostique des données de l'imagerie. Dans notre série, on peut noter que le patient qui présentait le plus grand nombre de lésions axonales diffuses (40 lésions) a bien récupéré et a pu obtenir un baccalauréat scientifique 2 ans après l'accident. Ce cas illustre la nature multifactorielle du pronostic après un traumatisme crânien qui ne saurait se résumer aux seules lésions.

Au plan électrophysiologique, dans notre étude, deux patients présentaient des PEA<sub>lm</sub> abolis de façon bilatérale. Dans les deux cas, il existait une lésion du tronc cérébral. À trois ans du traumatisme, les deux patients étaient conscients mais présentaient un handicap sévère. L'abolition bilatérale des PEA<sub>lm</sub> est donc un marqueur d'une évolution vers un déficit sévère mais ne peut être associée à l'absence d'éveil chez le patient TC contrairement à ce qui a été montré chez le patient ayant un coma non traumatique [30,47].

Comme dans plusieurs études précédentes, nous avons à nouveau retrouvé une corrélation significative entre la composante N100 et le devenir fonctionnel à long terme [29,30]. Dans le cas présent, l'absence de l'onde N100 était corrélée à un moins bon niveau d'autonomie sur la MIF. Cependant, une seule corrélation significative entre les données électrophysiologiques et celles du devenir a été retrouvée sur un grand nombre recherché ; ce qui modère la portée de ce résultat.

L'étude des potentiels cognitifs a montré que parmi les 10 patients dont la MMN était présente, aucun n'a évolué vers un état végétatif. Ce résultat est concordant avec plusieurs études précédentes qui ont montré que la présence de la MMN signifiait que le patient était dans le processus d'éveil [28]. Plus récemment, de nouveaux protocoles ont été développés pour étudier la réponse électrophysiologique du cerveau lors de l'évocation du propre prénom du patient [57,58], ou lors de tâches « actives » où l'on demande au patient de détecter des violations de règles dans l'ordre de passage de stimuli standards et déviants [59]. Ces résultats confirment l'intérêt de l'électrophysiologie en complément de l'examen clinique et de l'imagerie et en tenant compte de l'étiologie du coma. Peu onéreux, ils peuvent être réalisés au lit du malade et peuvent être répétés selon l'évolution du patient.

## 2.5. Conclusion

Dans cette étude, il existait une grande hétérogénéité dans l'évolution clinique à long terme des patients traumatisés crâniens. Cette hétérogénéité concernait l'état de santé et le statut social du patient avant le traumatisme crânien, son âge, la présence d'autres comorbidités et la nature du profil psychologique : anxiété, phobies, addictions... La diversité des étiologies et des mécanismes lésionnels, le caractère isolé ou associé à des lésions extra-cérébrales et le caractère neurochirurgical ou non de la lésion étaient autant d'éléments à prendre en compte dans l'évaluation pronostique.

Chaque situation devient singulière et unique lorsque l'on prend en compte, à distance du traumatisme, la nature des déficiences, les limitations d'activité et les restrictions de participation. Le contexte familial et l'environnement deviennent de plus en plus essentiels. Le modèle bio-psycho-social du handicap prend tout son sens pour comprendre les conséquences réelles du traumatisme crânien. Il apparaît ainsi que le pronostic individuel comporte de multiples déterminants importants à prendre en compte à tous les stades de prise en charge.

## Déclaration d'intérêts

Les auteurs déclarent ne pas avoir de conflits d'intérêts en relation avec cet article.

## References

- [1] Masson F, Thicoipe M, Mokni T, Aye P, Erny P, Dabadie P. Aquitaine group for severe brain injury study. Epidemiology of traumatic comas: a prospective population-based study. *Brain Inj* 2003;17:279–93.
- [2] Turet L, Hausherr E, Thicoïpé M, Garros B, Maurette P, Castel JP, et al. The epidemiology of head trauma in Aquitaine in 1986: a community based study of hospital admission and deaths. *Intern J Epidemiol* 1990;19:133–40.
- [3] Mathé J-F, Richard I, Rome J. Santé publique et traumatisme crânien grave. Aspects épidémiologiques et financiers, structures et filières de soins. *Ann Fr Anesth Reanim* 2005;24:688–94.
- [4] Azouvi P, Vallat-Azouvi C, Belmont A. Cognitive deficits after traumatic coma. *Prog Brain Res* 2009;177:89–110.

- [5] Bombardier CH, Fann JR, Temkin NR, Esselman PC, Barber J, Dikmen SS. Rates of major depressive disorder and clinical outcomes following traumatic brain injury. *JAMA* 2010;303:1938–45.
- [6] Bonnetterre V, Pérennou D, Trovatiello V, Mignot N, Segal P, Balducci F, et al. Interest of work place support for returning to work after a traumatic brain injury: a retrospective study. *Ann Phys Rehabil Med* 2013;56:652–62.
- [7] Jorge E, Robinson R, Moser D, Taten A, Crespo-Facorro B, Arnd S. Major depression following traumatic brain injury. *Arch Gen Psychiatry* 2004;61:42–50.
- [8] Seel RT, Kreuzer JS, Rosenthal M, Hammond FM, Corrigan JD, Black K. Depression after traumatic brain injury: a National Institute on Disability and Rehabilitation Research Model Systems multicenter investigation. *Arch Phys Med Rehabil* 2003;84:177–84.
- [9] Van Reekum R, Cohen T, Wong J. Can traumatic brain injury cause psychiatric disorders? *J Neuropsychiatry Clin Neurosci* 2000;12:316–27.
- [10] Pradat-Diehl P, Joseph PA, Beuret-Blanquart F, Luauete J, Tasseau F, Remy-Neris O, et al. Physical and rehabilitation medicine (PRM) care pathways: adults with severe traumatic brain injury. *Ann Phys Rehabil Med* 2012;55:546–56.
- [11] Wiart L, Richer E, Destaillets J-M, Joseph P-A, Dehail P, Mazaux J-M. Psychotherapeutic follow-up of outpatients with traumatic brain injury: preliminary results of an individual neurosystemic approach. *Ann Phys Rehabil Med* 2012;55:375–87.
- [12] Abdennour L, Lescot T, Weiss N, Galanaud D, Naccache L, Carpentier A, et al. On the difficulty of Traumatic brain-injured patients end-of-life decisions. *Ann Fr Anesth Reanim* 2007;26:445–51.
- [13] Wagner AK, Hammond FM, Sasser HC, Wiercisiewski D. Return to productive activity after traumatic brain injury: relationship with measures of disability, handicap and community integration. *Arch Phys Med Rehabil* 2002;83:107–14.
- [14] Ruff RM, Marshall LF, Crouch J, Klauber MR, Levin HS, Barth J, et al. Predictors of outcome following severe head trauma: follow-up data from the Traumatic Coma Data Bank. *Brain Inj* 1993;7:101–11.
- [15] Rovlias A, Kotsou S. Classification and regression tree for prediction of outcome after severe injury using simple clinical and laboratory variables. *J Neurotrauma* 2004;21:886–93.
- [16] Ract C, Vigué B, Bodjarian N, Mazoit JX, Samii K. Comparison of dopamine and norepinephrine after traumatic brain injury and hypoxic-hypotensive insult. *J Neurotrauma* 2001;18:1247–54.
- [17] Hukkelhoven CW, Steyerberg EW, Habbema JD, Farace E, Marmarou A, Murray GD, et al. Predicting outcome after traumatic brain injury: development and validation of a prognostic score based on admission characteristics. *J Neurotrauma* 2005;22:1025–39.
- [18] Sidaros A, Skimminge A, Liptrot MG, Sidaros K, Engberg AW, Herning M, et al. Long-term global and regional brain volume changes following severe traumatic brain injury: a longitudinal study with clinical correlates. *Neuroimage* 2009;44:1–8.
- [19] Brooks D-N, Campsie L, Symington C, Beattie A, Mac Kinlay W. The five years outcome of severe blunt head injury: a relative's view. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1986;49:764–70.
- [20] Wedekind C, Fischbach R, Pakos P, Terhaag D, Klug N. Comparative use of magnetic resonance imaging and electrophysiologic investigation for the prognosis of head injury. *J Neurotrauma* 1999;17:44–9.
- [21] Kampf A, Schumtzhard E, Franz G, Pfausler B, Haring HP, Ulmer H, et al. Prediction of recovery from post-traumatic vegetative state with cerebral magnetic resonance imaging. *Lancet* 1998;351:1763–7.
- [22] Pieter E, Vos Anco C, van Voskuilen, Tjemme Beems, Paul F, Krabbe M, et al. Evaluation of the traumatic coma data bank computed. Tomography classification for severe head injury. *J Neurotrauma* 2001;18:649–55.
- [23] Firshing R, Woisneck D, Diedrich M, Klein S, Ruckert A, Witting H, et al. Early magnetic resonance imaging of brainstem lesions after severe head injury. *J Neurosurg* 1998;89:707–12.
- [24] Hoelper BM, Soldner F, Chone L, Wallenfang T. Effect of intracerebral lesions detected in early MRI on outcome after acute brain injury. *Acta Neurosurg Suppl* 2000;76:265–7.
- [25] Fischer C, Mutschler V. Les traumatisés crâniens adultes en médecine physique et réadaptation : du comas à l'éveil. Apport des examens neurophysiologiques. *Ann Phys Rehabil Med* 2002;45:448–55.
- [26] Carter BG, Butt W. Review of the use of somatosensory evoked potentials in the prediction of outcome after severe brain injury. *Crit Care Med* 2001;29:178–86.
- [27] Logi F, Fischer C, Murri L, Mauguière F. The prognostic value of evoked responses from primary somatosensory and auditory cortex in comatose patients. *Clin Neurophysiol* 2003;114:1615–27.
- [28] Fischer C, Luauete J, Adeleine P, Morlet D, Kirkorian G, Mauguière F. Predictive value of sensory and cognitive evoked potentials of awakening from coma. *Neurology* 2004;63:669–73.
- [29] Luauete J, Maucourt-Boulch D, Tell L, Quelard F, Sarraf T, Iwaz J, et al. Long-term outcomes of chronic minimally conscious and vegetative states. *Neurology* 2010;75:246–52.
- [30] Luauete J, Cotton F, Lemaire JJ, Tell L, Iwaz J, Fischer C, et al. Let live or let die after traumatic coma. Scrutinizing somatosensory evoked potentials. *Neurol Clin Pract* 2012;2:24–32.
- [31] Fischer C, Luauete J, Salord F, Jourdan C, Morlet D. Valeur pronostiques des PEA au stade aigu du coma, PEA précoces, de latence moyenne, tardifs et négativité de discordance (MMN). In: Guérit JM, editor. L'évaluation neurophysiologique des comas, de la mort encéphalique et des état végétatifs. Marseille: Ed. Solal; 2001 [444 p.].
- [32] Signoret JL. Batterie d'efficiency mnésique. Amsterdam: Elsevier, Coll Esprit et cerveau, Fondation IPSEN, Paris; 1991.
- [33] Zimmermann P, Fimm B. Batterie TEA; 1994.
- [34] Dubois B, Slachevsky A, Litvan I, Pillon B. The FAB: a frontal assessment battery at bedside. *Neurology* 2000;55:1621–6.
- [35] Levin HS, High WM, Goethe KE, et al. The neurobehavioural rating scale: assessment of the behavioral sequelae of head injury by the clinician. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1987;50:183–93.
- [36] McCauley SR, Levin HS, Vanier M, Mazaux JM, Boake C, Goldfader PR, et al. The neurobehavioral rating scale-revised: sensitivity and validity in closed head injury assessment. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;71:643–51.
- [37] Beck AT, Ward CH, Mendelson M, Mock J, Erbauch J. An inventory for measuring depression. *Arch Gen Psychiatry* 1961;4:561–71.
- [38] Homaifar BY, Brenner LA, Gutierrez PM, Harwood JF, Thompson C, Filley CM, et al. Sensitivity and specificity of the Beck Depression Inventory-II in persons with traumatic brain injury. *Arch Phys Med Rehabil* 2009;90:652–6.
- [39] Jennett B, Bond M. Assessment of outcome after severe brain damage. *Lancet* 1975;1:480–4.
- [40] Minaire P. La mesure de l'indépendance fonctionnelle (MIF) : historique, présentation, perspectives. *J Readapt Med* 1991;11:168–74.
- [41] Tazopoulou E, Truelle JL, North P, Montreuil M. Generic and specific measures of quality of life after traumatic brain injury: initial validation of a new specific measure, the QOLBI. *Acta Neuropsychologica* 2005;1:13–24.
- [42] Truelle JL. Quality of life assessment instruments and consequences. *Eur J Neurol* 2004;11:347.
- [43] Alaoui P, Mazaux JM, Masson F, Vecsey J, Destaillets JM, Maurette P, et al. Devenir neuropsychologique à long terme des traumatisés crâniens. Évaluation à 5 ans des troubles neuropsychologiques et comportementaux per l'échelle neurocomportementale révisée (79 cas). *Ann Phys Rehabil Med* 1998;41:171–81.
- [44] Haslam C, Batchelor J, et al. Post-coma disturbance and post-traumatic amnesia as non-linear predictors of cognitive outcome following severe closed head injury: findings from the Westmead Head Injury Project. *Brain Inj* 1994;8:519–28.
- [45] Grados MA, Slomine BS, Gerring JP, Vasa R, Bryan N, Denckla MB. Depth of lesion model in children and adolescents with moderate to severe traumatic brain injury: use of SPGR MRI to predict severity and outcome. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2001;70:350–8.
- [46] Donald J, Gerber A. MRI of traumatic brain injury: Relationship of T2 SE and T2\*GE to clinical severity and outcome. *Brain Inj* 2004;11:1083–97.
- [47] Zandbergen EG, de Haan RJ, Stoutenbeek CP, Koelman JH, Hijdra A. Systematic review of early prediction of poor outcome in anoxic-ischaemic coma. *Lancet* 1998;352:1808–12.
- [48] Anderson CV, Bigler ED, Blatter DD. Frontal lobe lesions, diffuse damage, and neuropsychological functioning in traumatic brain-injured patients. *J Clin Exp Neuropsychol* 1995;17:900–8.

- [49] Sklar EML, Quencer RM, Bowen BC, Altman N, Villnueva PA. Magnetic resonance applications in cerebral injury. *Radiol Clin North Am* 1992;30:353–66.
- [50] Godefroy O. Groupe de réflexion sur l'évaluation des fonctions exécutives. Syndromes frontaux et dysexécutifs. *Rev Neurol* 2004;160:899–909.
- [51] Little DM, Kraus MF, Joseph J, Geary EK, Susmaras T, Zhou XJ, et al. Thalamic integrity underlies executive dysfunction in traumatic brain injury. *Neurology* 2010;74:558–64.
- [52] Lagares A, Ramos A, Pérez-Nuñez A, Ballenilla F, Alday R, Gómez PA, et al. The role of MR imaging in assessing prognosis after severe and moderate head injury. *Acta Neurochir* 2009;151:341–56.
- [53] Yangawa Y, Tsushima Y, Tokumaru A, Un-no Y, Sakamoto T, Okada Y, et al. A quantitative analysis of head injury using T2\* weighted gradient-echo imaging. *J Trauma* 2000;49:272–7.
- [54] Paterakis C, Karamantas AH, Kommos A, Volikas Z. Outcome of patients with diffuse axonal injury: the significance and prognostic value of MRI in the acute phase. *Injury, infection and Critical care. J Trauma* 2000; 6:1071–5.
- [55] Kraus MF, Susmaras T, Caughlin BP, Walker CJ, Sweeney JA, Little DM. White matter integrity and cognition in chronic traumatic brain injury: a diffusion tensor imaging study. *Brain* 2007;130:2508–19.
- [56] Sharp DJ, Ham TE. Investigating white matter injury after mild traumatic brain injury. *Curr Opin Neurol* 2011;24:558–63.
- [57] Fischer C, Luauté J. Evoked potentials for the prediction of vegetative state in the acute stage of coma. *Neuropsychol Rehabil* 2005;15: 372–80.
- [58] Perrin F, Schnakers C, Schabus M, Degueldre C, Goldman S, Brédart S, et al. Brain response to one's own name in vegetative state, minimally conscious state, and locked-in syndrome. *Arch Neurol* 2006;63:562–9.
- [59] Bekinschtein TA, Dehaene S, Rohaut B, Tadel F, Cohen L, Naccache L. Neural signature of the conscious processing of auditory regularities. *Proc Nat Acad Sci U S A* 2009;106:1672–7.